

98



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILAN**

**"INMUNOLOGIA VETERINARIA APLICADA.
SISTEMA INMUNE DEL CACHORRO"**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
S A N D R A S A L I N A S G A R C I A**

**ASESORES: MC LUIS RAMON NOLASCO ESPINOZA
MC JUAN CARLOS DEL RIO GARCIA
MVZ ALEJANDRO SANCHEZ PACHECO**

CUAUTILAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA H
MEXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
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. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario

Inmunología Veterinaria Aplicada.

Sistema Inmune del Cachorro.

que presenta la pasante: Sandra Salinas García

con número de cuenta: 9110588-8 para obtener el título de

Médica Veterinaria Zootecnista.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 5 de Diciembre de 2001.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M.C.Luis Ramón Nolasco Espinoza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>IV</u>	<u>M.C.Juan Carlos Del Río García</u>	<u>[Firma]</u>
<u>I</u>	<u>M.V.Z.Alejandro Sánchez Pacheco</u>	<u>[Firma]</u>

AGRADECIMIENTOS

Al M C Luis Ramón Nolasco Espinoza,

por siempre hacer un espacio en su tiempo para mi tesis, por su dedicación, enseñanza, paciencia, por sus aportaciones para la elaboración de este trabajo, en su énfasis para que desempeñe mejor las cosas.

A la familia Nolasco Mariscal,

por su tiempo, atenciones y comprensión.

Al Doctor Andrés Romero

por todas sus atenciones.

A mis asesores MC Juan Carlos Del Río García, MVZ Alejandro Sánchez Pacheco por sus aportaciones, correcciones.

A la familia Viniestra Olmos,

por su amistad, apoyo para la realización de este trabajo y en mi vida personal.

Al M.V.Z. Alejandro Vázquez

por motivarme a titularme, a que siga estudiando y por enseñarme que, con dedicación las cosas siempre pueden salir mejor.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS II

A mi madre, por su afán en que me supere día con día y por todo su apoyo.

A mi hermana Claudia por creer en mí, y apoyarme más de lo imaginable.

A mi tía Mari y Abuelita, por sus buenos comentarios, deseos, críticas y aportaciones de toda índole.

A las familias Alcaraz Salinas, Salinas Montaño, Medina García, Martínez Medina, y en especial a la familia Moreno Castelazo gracias por brindarme su amistad.

A todos mis maestros.

A todos los pacientes que contribuyeran a mi formación profesional en especial, Alan, Benji, Suertudo y Niky.

A Arturo Rafael Moreno V. y a Diana Meza, por su ayuda y comprensión en esta etapa tan importante para mí.

A Katia por tu amistad, apoyo, todo mi respeto y cariño. Te admiro por saber tener carácter y decisión cuando se debe.

A Mine, por estar conmigo cuando más lo necesito, por que te interesas en mis cosas, porque quieres que me supere, por que cada vez que estoy que estoy contigo aprendo algo, gracias por todo.

A Estela por no dejar de apoyarme en todo momento.

A Juanita y Paty, por sus aportaciones en mi formación, y amistad.

A los M.V.Z. David y Heber, gracias por sus contribuciones, enseñanzas, amistad y críticas, en este proyecto tan importante para mí.

A Bris gracias por tu ayuda y colaboración.

Y a los demás amigos, y compañeros que por falta de espacio no los pude incluir.

INDICE

I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	3
III. Ontogenia del sistema inmune del perro.....	5
3.1 Introducción.....	5
3.2 Órganos linfoides primarios.....	6
3.3 Órganos linfoides secundarios.....	10
3.4 Hematopoyesis.....	13
IV Transferencia de la inmunidad.....	26
4.1 Transferencia de la inmunidad en el feto.....	26
4.2 Transferencia de la inmunidad en el neonato.....	26
V. Inmunidad de tipo Específico.....	29
5.1 Inmunidad humoral.....	29
5.2 Inmunidad celular.....	31
VI. Inmunidad de tipo Inespecífico.....	33
VII. Conclusiones.....	39
VIII. Bibliografía.....	40
Indice de Cuadros y Figuras	
Cuadro 1.....	17
Cuadro 2.....	20
Fig. 1.....	7
Fig. 2.....	14
Fig. 3.....	38

I. RESUMEN

De todas las ciencias biológicas, ninguna ha avanzado tanto como la de la inmunología. Esto a ocasionado una explosión de información que ha revelado nuevos paradigmas de las funciones del sistema inmune.

A pesar de que algunas de las técnicas inmunológicas recientes se han aprovechado para el estudio del sistema inmune del perro, la información que se tiene aún es poca y muchos de los libros de inmunología de perros no presentan datos actualizados.

El objetivo de este trabajo, es el de englobar en una obra todos los datos actuales referentes al desarrollo del sistema inmune del perro así como los cambios que se presentan durante las primeras etapas de su vida y los cambios que se presentan en el neonato y el cachorro.

Este trabajo se ha dividido en los siguientes capítulos:

1. Ontogenia del sistema inmune,
2. Transferencia de la inmunidad pasiva,
3. Inmunidad específica e
4. Inmunidad inespecífica.

El primer capítulo hace una descripción del desarrollo del sistema inmune durante la gestación, especificando que órganos y estructuras se van formando y las funciones inmunitarias que pueden desarrollar en las diferentes etapas, hasta los doce meses.

El segundo capítulo describe como el perro obtiene la transferencia pasiva de anticuerpos.

El tercer capítulo trata sobre el sistema inmune específico, se explica como se lleva a cabo mecanismos de inmunidad humoral y celular.

El cuarto capítulo se refiere a los mecanismos de tipo inespecífico, describiendo la situación particular de cada órgano y los mecanismos involucrados en este tipo de inmunidad.

Para realizar este trabajo se revisó la literatura de 1990 al año 2001, la cual se obtuvo de libros relacionados con el tema y artículos de revistas especializadas. La búsqueda de la información se llevó a cabo en las bibliotecas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 y Campo 4, también en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como la hemeroteca y base de datos de estas instituciones.

II. INTRODUCCIÓN

La palabra inmunidad deriva de la palabra latina "inmunis" que significa "libre de" y se refiere a la capacidad de un organismo de protegerse a sí mismo en contra de bacterias, virus, hongos, parásitos y otras sustancias extrañas (1).

Aún cuando los seres vivos están expuestos a la invasión de microorganismos, y resulta evidente que la función primaria del sistema inmune es defender al cuerpo en contra de estos agentes, ahora resulta claro que tiene otra función importante como la de reconocer lo propio de lo extraño (2,3).

Por lo tanto, la inmunología es la ciencia que estudia los mecanismos con los que cuenta el organismo para defenderse en contra de las infecciones y la capacidad que tiene el sistema inmune de reconocer lo propio de lo extraño, en consecuencia, la inmunología incluye el estudio de las inmunodeficiencias, las reacciones alérgicas, la autoinmunidad y el rechazo a órganos de trasplante (2).

El sistema inmune es una red interactiva de células y factores de comunicación intracelular que involucran elementos innatos o inespecíficos y respuestas adaptativas o específicas (inmunidad humoral y celular) dirigidas a ciertos blancos particulares (3,4).

La Inmunidad innata o inespecífica está presente desde el nacimiento y esta conformada por los siguientes elementos: barreras anatómicas y fisiológicas, inflamación, fagocitosis y citotoxicidad junto con las células "asesinas naturales" (natural killers o NK). Independientemente del agente que la desencadene la respuesta siempre será inespecífica y de la misma intensidad ya que no tiene "memoria" (5).

Por otro lado, la Inmunidad específica depende tanto de el sistema linfoide como de las líneas de monocitos y macrófagos y, a diferencia de la inmunidad inespecífica, es particular para cada agente y cuenta con "memoria" por lo que encuentros subsecuentes ocasionaran una reacción de mayor intensidad (2,6).

Existen dos tipos de inmunidad específica humoral y celular (7,8).

Los elementos que conforman a la inmunidad humoral son: los linfocitos B, las células plasmáticas y los anticuerpos o inmunoglobulinas (8).

Las funciones del sistema inmune humoral incluyen:

- Secreción de anticuerpos específicos por la estimulación antigénica.
- Defensa contra bacterias patógenas, particularmente contra bacterias encapsuladas (*Salmonella sp.*, *Bacillus anthracis*) que requieren opsonización para que sean fagocitadas.
- Neutralización viral.
- Eliminación de toxinas.
- Prevención de reinfección por virus y bacterias (8).

Por otro lado, la inmunidad Celular se refiere a la acción de los linfocitos T efectores que pueden secretar mediadores de la inflamación, mensajeros intercelulares y/o destruir específicamente algunas células blanco (3,7).

III. ONTOGENIA DEL SISTEMA INMUNE DEL PERRO

3.1 INTRODUCCIÓN

Ontogenia se define como el desarrollo embrionario de un órgano o un animal (3), o bien, como el desarrollo de un organismo desde su concepción hasta su madurez (9).

El período de gestación en la perra es de 60 días en promedio, lo que sirve de referencia para ver en que etapa de la gestación se desarrollan las diferentes estructuras del sistema inmune en esta especie, la etapa neonatal comprende del nacimiento a las cuatro primeras semanas de vida (3,10,11).

La ontogenia del sistema inmune incluye varios procesos entre los cuales se encuentra la formación de los órganos linfoides primarios y secundarios así como la formación de células que participan en la respuesta inmune a través de la hematopoyesis (3,11).

Los órganos linfoides primarios u órganos generadores se originan de la unión ectoendodérmica o endodermo, se desarrollan en etapas tempranas de la vida fetal, tienen como característica que involucionan durante la pubertad y su función es regular la producción y diferenciación de los linfocitos (12,13,14). En el perro los órganos generadores son el timo, la médula ósea y el tejido asociado al tracto gastrointestinal y la piel (3,15).

Por otro lado, los órganos linfoides secundarios también conocidos como órganos periféricos, derivan del mesodermo, se desarrollan en las etapas tardías de la vida fetal, persisten en la vida adulta y su función es iniciar y desarrollar la

respuesta de los linfocitos a los antígenos extraños (3,13,15). En el perro los órganos linfoides secundarios son el bazo, placas de Peyer, nódulos linfáticos y las tonsilas palatinas (4,13,15).

La hematopoyesis es el proceso de formación de las diferentes estirpes de células sanguíneas y se divide en la formación de células mieloides y linfoides. Los procesos involucrados en la formación de células mieloides son: eritropoyesis (formación de glóbulos rojos), megacariocitopoyesis (formación de trombocitos o plaquetas), granulopoyesis (formación de neutrófilos, basófilos y eosinófilos) y monocitopoyesis (formación de monocitos), mientras que la formación de células linfoides está a cargo de la linfopoyesis (formación de linfocitos y células asesinas naturales o NK) (15,16,17) (Fig. 1).

3.2. ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS

3.2.1 Timo

El estroma tímico surge al inicio del desarrollo embrionario a partir de las capas ectodérmicas y endodérmicas procedentes de la tercera bolsa faríngea y de la tercera hendidura braquial (5,18). La capa ectodérmica formará los tejidos epiteliales corticales del timo (19); y la endodérmica formará los medulares(3).

La bolsa faríngea y la hendidura braquial se invaginan y se cierran quedando superpuestas, de modo que la ectodérmica rodea a la endodérmica, formando de esta manera el llamado rudimento tímico, el cual puede ser identificado histológicamente entre los días 23 y 33 de la gestación (3,11,19).

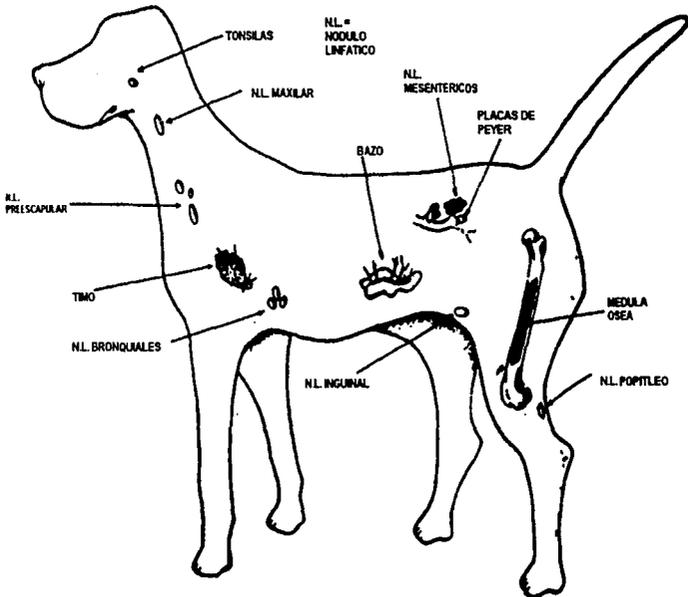


FIG. 1 ORGANOS LINFÓIDES. TOMADO DE IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY. OLSEN (1993).

El rudimento tímico atrae células de origen hematopoyético (células dendríticas, macrófagos y precursores de timocitos) que lo colonizan (19). Los corpúsculos de Hassal aparecen entre los días 38 y 40 (20).

A partir del día 40 de gestación el timo en el feto es una estructura histológicamente idéntica al timo de un perro adulto (12,19) por lo que al nacer, los perros tienen ya plenamente desarrollado el timo (21).

El timo es un órgano bilobulado situado en el mediastino anterior. Cada lóbulo se divide en múltiples lobulillos mediante unos septos fibrosos, y cada lobulillo presenta una corteza (parte externa) y una médula (parte central) (10,19).

En la corteza se encuentra una mayor cantidad de linfocitos y macrófagos, mientras que en la médula abundan las células epiteliales y células dendríticas (7,11).

En el feto, el timo realiza las funciones de maduración, selección y proliferación de linfocitos T, además de secretar hormonas como la Timulina, Timopoyetina, Timoestimulina y el Factor Tímico Humoral (FTH) (3,7,10).

En etapa fetal las hormonas Timulina y Timopoyetina estimulan la diferenciación de las células T, el FTH favorece la proliferación de linfocitos T debido a la producción de Interleucina dos (IL-2), (4). La hormona Timoestimulina, favorece la proliferación de linfocitos T y aumenta la expresión de receptores para IL-2 (16).

Después del nacimiento el timo empieza a crecer en forma rápida y alrededor de los 6 meses de edad su crecimiento cesa (3,10,11,21). Una vez que el individuo alcanza su madurez sexual se inicia la involución del timo (4,12,16). En el perro adulto se encuentra atrofiado, pero conserva su función en menor grado (20,21).

3.2.2 Médula ósea

Esté órgano tiene su origen en el mesénquima de donde se desarrolla el tejido mielóide que penetra en los cartílagos de los huesos. De aquí las células mesenquimáticas se diferencian en dos grandes géneros: la osteógena y la reticular, siendo en la clavícula el primer hueso en donde se forma y posteriormente en los demás huesos (5,12).

Al igual que en otros mamíferos, se considera a la médula ósea como el órgano linfopoyético primario más importante del perro. Este tejido se encuentra distribuido en el interior de todos los huesos del animal, principalmente en los huesos largos (15).

Desde el punto de vista estructural y funcional, la médula ósea del perro está formada por dos grandes compartimientos relacionados entre sí: estroma y hematopoyético (10).

El estroma se encuentra ubicado en el parénquima de la médula ósea y esta constituido por un armazón de fibras y células reticulares que sostienen a la parte hematopoyética de la médula (12). El estroma proporciona el microambiente hematopoyético necesario para que la parte productiva de la médula pueda funcionar de forma correcta (15,16,17).

La parte hematopoyética esta conformada por colonias de células que se alojan en las redes de las fibras reticulares. Estas células posteriormente darán origen a las células pluripotenciales (15). Las colonias de células también son denominadas "Unidades formadoras de Colonias", que son la estructura fundamental

para que se lleve a cabo el proceso de hematopoyesis(13,16,17).

3.2.3 Tejido linfoide asociado a intestino (GALT)

En el intestino delgado la placa de Peyer ileal, mide 30 cm. aparece el día 55 de gestación e involuciona posterior a que el perro alcanza la madurez sexual. Debido a que involuciona, es por lo que se considera que tiene un papel de órgano linfoide primario (22,23,24).

3.2.4 Tejido linfoide asociado a piel (SALT)

La piel tiene el mismo origen embrionario que el timo, hay pruebas de que promueve la maduración de los linfocitos T. Existe una subpoblación de linfocitos T que solo se encuentra en piel (3).

Nuevos estudios revelan que la piel por sí misma, es un componente integral y activo del sistema inmune. Estas observaciones conducen a la hipótesis de que tanto la piel y el tracto gastrointestinal pueden funcionar como un órgano linfoide (25).

3.3 ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS

3.3.1 Bazo

Su formación embriológica inicia a partir de la diferenciación mesenquimatosa del mesogastrio dorsal del estómago y páncreas, las células migran y se fusionan, así estos remanentes mesenquimatosos dan origen a la formación del bazo (11,12) haciéndose evidente entre los días 27 y 28 de gestación. En la etapa fetal la

infiltración linfocitaria en este órgano ocurre hasta el día 52 de gestación (10,11,12), pero los centros germinales y las células plasmáticas aparecen posterior al nacimiento (10,11).

Por lo tanto, en el bazo del neonato la presencia de los centros germinales implica que la producción de anticuerpos realizadas por estas estructuras se lleva a cabo hasta pasada la primera semana de edad (3,10).

El bazo se encuentra dividido en pulpa roja y blanca por la zona marginal (19); en la pulpa roja se almacenan los eritrocitos y se lleva a cabo la eritropoyesis en la etapa fetal (18), mientras que en el cachorro este proceso se realiza solo en condiciones patológicas, denominada hematopoyesis extramedular (14). En la pulpa blanca se encuentra una gran cantidad de linfocitos; por lo tanto, es donde se produce la respuesta inmunitaria. En la zona marginal es donde se captura la mayor parte de partículas circulantes teniendo mezclados linfocitos T y B (7,10,11).

Este órgano tiene dos funciones en el cachorro, la primera es la de llevar a cabo la filtración de la sangre eliminando, de esta manera, células envejecidas y partículas antigénicas, la segunda función es servir como un almacén de eritrocitos y plaquetas (3,11).

3.3.2 Nódulos linfáticos.

Los nódulos linfáticos aparecen en el feto entre los días 35 y 38 de gestación, la proliferación y desarrollo de las poblaciones linfoides en los nódulos linfáticos inicia entre los días 52 y 53 de gestación. Son estructuras redondas y reniformes que constituyen importantes organizaciones del tejido linfático interpuestas en el trayecto

de los vasos linfáticos o sanguíneos (11,13,18).

El nódulo linfático consta de una corteza externa y una médula interna. En la corteza hay agregados celulares que constituyen a los folículos. Algunos folículos contienen áreas centrales, llamadas Centros Germinales (3,18). Los folículos que carecen de Centros Germinales se denominan Folículos Primarios y los que presentan estos centros se conocen como Folículos Secundarios(7,14,18).

La médula interna contiene células en una forma menos densa, las cuales se encuentran esparcidos entre sinusoides linfáticos y capilares (7).

En el neonato y el cachorro se llevan a cabo funciones tales como la captura y detección de bacterias y otros materiales (19).

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 (3,14).

3.3.3 Placas de Peyer

Estas estructuras linfoides se forman a partir del mesodermo, se localizan en la mucosa del yeyuno y duodeno (23,24). Las placas de Peyer duodenales miden de 10-15 mm, aparecen en el día 45 de desarrollo fetal y su número varía de 4 a 5. Las placas de Peyer del yeyuno son 20 a 23 miden de 10 –36 mm, desconociéndose aún en que momento de la gestación aparecen (22,23).

Son estructuras importantes en la vida del neonato y en las etapas tempranas del cachorro, llevan a cabo la producción de anticuerpos en su mayoría Inmunoglobulina A (IgA) que es protectora de las superficies contra antígenos (virus,

bacterias) a los que son susceptibles en esta etapa de su vida (3,26).

Ambas placas involucionan lentamente durante la vida (26).

Los centros germinales de las placas de Peyer se encuentran conformados por células B en su mayoría plasmocitos, por células T y macrófagos. Las placas de Peyer yeyunales y duodenales son importantes en la generación de células B, el perro es la única especie en la que se lleva a cabo este proceso (22,26).

3.3.4 Amígdalas o tonsilas palatinas.

Estas estructuras derivan del mesodermo, aún no está descrito como es que se forman en el perro. Son órganos linfoides pares, localizados en la pared de la orofaringe (19). Por su localización anatómica en el neonato y en el cachorro, el tejido linfóide de las tonsilas parece estar dispuesto para la captura y reconocer partículas antigénicas que puedan ingresar al organismo ya sea por vía respiratoria o digestiva (3,10).

3.4 HEMATOPOYESIS

La célula primordial para que se lleve a cabo la hematopoyesis es la célula madre pluripotencial, la cual se origina de las células madres primitivas que provienen de las células mesenquimatosas del mesodermo esplácnico del saco vitelino (7,15). Figura 2

Durante la vida fetal la hematopoyesis ocurre primero en el saco vitelino (fase mesoblástica), en la tercera semana de gestación, al formarse el embrión el hígado es el órgano hematopoyético más importante seguido del bazo, timo y nódulos

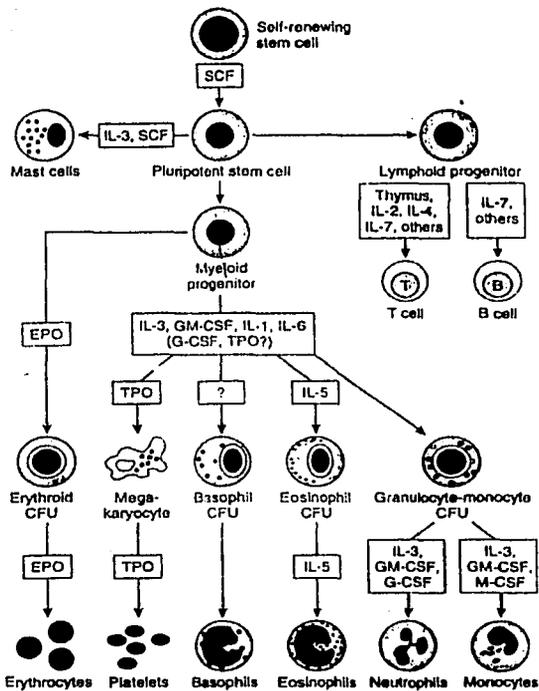
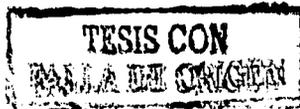


FIG.2 HEMATOPOYESIS. TOMADO DEL TOMO XIII DE TERAPÉUTICA VETERINARIA. KIRK (2000).



linfáticos (fase hepática) y un poco mas tarde en el embrión maduro, la médula ósea juega un papel primordial en la diferenciación celular (fase mieloide) (15,16).

En neonatos la producción de células sanguíneas involucra a la médula de todos los huesos. En cachorros la médula ósea está envuelta activamente en la producción de células sanguíneas (10,11). Conforme el cachorro va creciendo la hematopoyesis empieza a restringirse a huesos planos como en el esternón, costillas, pelvis y las vértebras; en la parte proximal de la cavidad medular de huesos largos (especialmente el húmero y el fémur), pero en los tejidos linfoides periféricos también se producen linfocitos (15).

En el hígado y el bazo disminuye la capacidad para la producción de células sanguíneas la cual solo se realiza en circunstancias anormales, por lo que se llevaría acabo una hematopoyesis de tipo extramedular (15,17).

La hematopoyesis es mediada por varios factores de crecimiento (glicoproteínas) que estimulan a las células pluripotenciales para que se realice la diferenciación celular en los órganos hematopoyéticos. De esta manera se inicia la formación de eritrocitos, plaquetas, monocitos, granulocitos, y linfocitos (16,17).
(Cuadro 1)

3.4.1 Línea mieloide

3.4.1.1 Eritropoyesis

Es el proceso de formación de los eritrocitos, el control de la misma está regulado por una hormona llamada Eritropoyetina (16).

La Eritropoyesis se divide en varias etapas que incluye las de rubriblastos, prorrubricito, metarrubricito, reticulocito y finalmente el eritrocito (5, 22).

Los rubriblastos proliferan a partir de la CSF eritrocítica el cuál es estimulado primero por la IL-1, seguido de IL 9 y finalmente por la acción de IL-6 (7,16,17).

FACTORES REGULADORES DE LA HEMATOPOYESIS

Factor Estimulante	Abreviatura	Origen	Función	Referencia
Eritropoyetina	EPO	Células renales Células Kupffer	Aumenta el número de Células Madre Pluripotenciales	Ganong Dukes
Trombopoyetina	TPO	Hígado	Estimula la Proliferación y Diferenciación de Megacariocitos	Kirk XIII
Unidades Formadoras de Colonias	CFU, UFC's USF, FEC CSF	Células del estroma de la médula ósea	Activación de la Eritropoyesis Granulopoyesis y Linfopoyesis	Scott, B, D, G
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	G-CSF FEC-G	Células Endoteliales y Fibroblastos	Diferenciación a granulocitos	Scott, Kirk, Ganong
Factor Estimulante de Colonias de Monocitos	(M-CSF) FEC-M	Células Endoteliales y Fibroblastos	Diferenciación a fagocitos-mononucleares	Scott, G.
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Monocitos	(GM-CSF) FEC-GM	Células Endoteliales Fibroblastos	Diferenciación de todas las líneas celulares	Scott, K, G
Interleucina-1	IL-1	Macrófagos, Células T	Promueve al (CSF)	S, K, E, G
Interleucina-3	IL-3	Células T	Promover el crecimiento de células mieloides	S, G, T,
Interleucina -6	IL-6	Macrófagos Células T y B	Diferenciación de Linfocitos B	T, S, K,
Interleucina-7	IL-7	Células de la Médula ósea	Proliferación de células pre-B, Maduración de Cél. T	S, T, G
Interleucina-9	IL-9	Células Th2	En el Timo Maduración del Progenitor eritroide	S, T
Interleucina-11	IL-11	Células del Estroma de la Médula Osea	Formación de colonias de Megacariocitos	S, T,

Cuadro 1. Referencias D= Dukes, E= Ettinger, G= Ganong, K= Kirk tomo XIII, S= Scott, T= Tizard,

3.4.1.2 Megacariocitopoyesis

Inicia por el CSF en conjunto con las acciones de IL-3, IL-6 y los GM-CSF y por G-CSF(7, 16). Los megacarioblastos son los primeros precursores, estas células se diferencian en promegacariocito, de este surge el megacariocito gracias a la acción de la TPO y con la IL-11 (5,17,18), las plaquetas se forman en el citoplasma mediante la formación de una estructura que se conoce como proplaqueta (22).

3.4.1.3 Granulopoyesis

Es el proceso de formación de granulocitos (eosinófilo, neutrófilo y basófilo), están involucrados los factores CFU, GM- CSF y el G-CSF (15,17).

El primer precursor de granulocito reconocible en la médula ósea es el mieloblasto el cual se divide para formar dos promielocitos. Los promielocitos se dividen para producir mielocitos, estos sufren dos divisiones más y la progenie resultante madura y se transforma para formar en metamielocitos (5,22).

A partir de la fase de metamielocito las células ya no se dividen, se transforman en neutrófilos en banda, estos madurarán y se convertirán en neutrófilos segmentados (5).

La última fase del desarrollo es el eosinófilo y el basófilo. La formación de eosinófilos depende de la acción de la IL-5, referido por London 2000 (5,7,17).

3.4.1.4 Monocitopoyesis

Los precursores de los monocitos surgen de células madres que son precursores comunes para ambas células de las líneas de monocitos y granulocitos (7,13,22).

El G-CSF en conjunto con el GM-CSF actúan sobre las células pluripotenciales para llevar a cabo el proceso de monocitopoyesis (7,15). Los monoblastos son los primeros precursores, y dan lugar a los promonocitos., que a su vez dan origen a los monocitos (5).

3.4.2 Línea linfoide

El proceso de formación de células linfoides (linfopoyesis) ocurre en la médula ósea a partir de la célula pluripotencial se forma el linfoblasto, que posteriormente se convertirá en prolinfocito y finalmente en linfocito (15,17,22).

En la médula ósea los linfocitos se pueden diferenciar por varios mediadores en células T ó B (3,17), sin embargo, estas células no pueden ser diferenciadas basándose únicamente en su morfología (5,15)

El estudio del desarrollo y la maduración de las células B y T se ha podido realizar gracias a los grupos de diferenciación (CD, cluster of differentiation) (3,27,28).

Los grupos de diferenciación son un sistema de moléculas antigénicas que se localizan en la superficie de los linfocitos, este sistema sirve para identificar las distintas subpoblaciones de linfocitos (27,29) Cuadro 2.

CD PRINCIPALES EN CANINOS

CD	POBLACION CELULAR MARCADA
CD1a	Timocitos, Células de Langerhans y Dendríticas
CD1c	Timocitos, Células de Langerhans y Dendríticas
CD4	Timocitos, Células T y Neutrófilos
CD5	Timocitos, Células T
CD8	Leucocitos
CD11a	Granulocitos y Monocitos
CD11b	Granulocitos y Monocitos
CD11c	Leucocitos
CD18	Células Dendríticas
CD21	Células B y Dendríticas Foliculares
CD22	Células B Inmaduras
CD 23	Células B Maduras
CD25	Células T, B y Monocitos
CD34	Células Endoteliales
CDw41	Leucocitos y Células T activadas
CD44	Células T, B y Monocitos
CD45	Pan leucocitos
CD45RA	Células T y B
CD49d	Timocitos, células T y mieloides
CD54	Células del endotelio vascular
CD62	Plaquetas, megacariocitos y células endoteliales
CD90	Timocitos y células T citotóxicas

Cuadro No 2 . (Grindem 1994, Scott 2001, Tizard 1998)

a. Células progenitoras del tejido linfoide:

El desarrollo de las células B toma lugar en el hígado y bazo embrionarios y más tarde se dirigen a la médula ósea para llevar a cabo los procesos de maduración y selección (7,15, 17, 22). Inicia con el linfocito pro-B, su fenotipo es CD44 y carece de receptor para células B (BCR), cuyo fenotipo es CD79 (30).

b. Maduración y selección de linfocitos B

La siguiente fase son los linfocitos pre-B o preB1 su fenotipo es CD19,CD34,CD44, adquiere al CD19 y CD44 careciendo aún de BCR. En el estadio de célula pre-B II, el BCR se encuentra dentro del citoplasma, adquiere a los CD20,CD22,CD23 y al CD45, pierde al CD34, quedando su fenotipo como sigue: CD19,CD20,CD22,CD23,CD44,CD45 (30,31).

Cuando el linfocito B tiene la capacidad de poder expresar en su superficie a la IgM se considera un linfocito inmaduro. Cuando los linfocitos B ya tienen la capacidad de expresar en su superficie a las IgM e IgD ya es un linfocito maduro, estos linfocitos son considerados células B vírgenes por que no han tenido contacto con antígeno alguno (3, 30, 32).

El fenotipo del linfocito B es CD10, CD19, CD20, CD21, CD44 y de su receptor de superficie BCR/CD79,CD19,CD20,CD21, CD44, CD45RA (7,30).

c. Selección de los linfocitos B

Desde linfocito pro B hasta la fase de linfocito B inmaduro se lleva a cabo la selección y en estas etapas son susceptibles a la Apoptosis o muerte celular programada (7,30).

La clonación de los linfocitos B es un proceso que se da en respuesta a diferentes y múltiples antígenos con anticuerpos específicos (30). Las células plasmáticas se originan por la respuesta de los linfocitos B en respuesta al antígeno, se sintetizan hasta un millón de moléculas de inmunoglobulina por hora y son secretadas poco después de que se forman (22). En el perro se ha visto que el feto tiene la capacidad de producir anticuerpos a los 48 días de gestación (10).

Los linfocitos B representan del 20 al 30% de los linfocitos circulantes (33).

3.4.2.2 Linfocitos T

Los linfocitos que maduran en el timo se conocen como linfocitos T (3). En el perro el linfocito pre T se encuentra en la circulación sanguínea a partir del día 35 de gestación (10,11,12).

a. Células progenitoras del tejido linfoide: Linfocito Pre-T

El linfocito pre T es una célula triple negativa, siendo su fenotipo TCR/CD3(-) CD4(-) CD8(-) CD25(+) CD44 (+). Estos linfocitos se originan en el hígado fetal y en

la médula ósea, posteriormente se dirigen al timo para pasar por los procesos de maduración y selección. En el timo los linfocitos T reciben el nombre de timocitos (3,7).

b. Maduración de linfocitos T

Algunos de los precursores tempranos pueden expresar CD4 de forma transitoria poco después de entrar al timo, pero la mayoría de los precursores tempranos de los linfocitos T no expresan CD4 ni CD8 y por lo tanto, reciben el nombre de timocitos doble negativos (17,34)

Durante el proceso de maduración en el seno subcapsular del timo el linfocito por T pierde el CD25 y mantiene el CD44. Posteriormente se convertirá en una célula doble negativa adquiriendo el TCR/CD3, en este momento su fenotipo será TCR/CD3(+) CD4(-) CD8(-) CD25(-). Los timocitos posteriormente migraran a través de la corteza donde madurarán por acción de la IL-7 y se convertirán en células doble positivas (CD4+ y CD8+) (7,31,34).

Las células doble positivas normalmente constituyen de 70 a 80% del total de los timocitos. A medida que los timocitos alcanzan los estadios finales de maduración dentro del timo, migran de la corteza a la médula y salen del timo por los vasos linfáticos o las venas (7).

c. Selección de linfocitos T

El proceso de selección de los linfocitos T se divide en una selección positiva y una negativa (16, 17).

La selección positiva se da sobre la habilidad del desarrollo de timocitos para reconocer regiones de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) expresado en las células epiteliales, esto asegura que las células T solo puedan reconocer antígenos presentes en las células presentadoras de antígenos propias de los individuos (3, 12, 17, 35).

El linfocito T doble positivo con receptor para células T (TCR) interaccionan con "células seleccionadoras" que expresan oligopéptidos de baja afinidad/avidez unidos a antígenos de histocompatibilidad. Si el linfocito actúa con antígenos de histocompatibilidad clase I se convertirá en un linfocito CD8 (CD8(+) CD4(-)), en caso de actuar con los antígenos de histocompatibilidad clase II se transformara en un linfocito CD4 (CD4(+) CD8(-.)) (17, 33,34).

Con la selección negativa que se da en las células que han pasado la selección positiva por el proceso denominado Apoptosis, muriendo aquellas células cuyo TCR reconozca con alta afinidad a los péptidos propios que se encuentran en el complejo principal de histocompatibilidad. Las células T seleccionadas hacen que las células maduras estén restringidas por el MHC propio y se desarrolle la tolerancia a los antígenos propios (30,33,34).

En el perro la tolerancia inmunológica se lleva a cabo en el feto a partir del día 45 de la gestación (3,10).

Los linfocitos T circulantes corresponden al 70 al 80% de los linfocitos circulantes (3,6).

d. Poblaciones de linfocitos T

Funcionalmente los linfocitos T son clasificados en cuatro subpoblaciones: Cooperadoras CD4 (ó Th); supresoras (Ts) que son células reguladoras, las citotóxicas CD8 (ó Tc) y los retardadores de la hipersensibilidad (Td) que son células efectoras, pudiendo ser identificados por anticuerpos monoclonales (3,35).

IV. TRANSFERENCIA DE LA INMUNIDAD

4.1 Transferencia de la inmunidad pasiva en el feto

La placentación endoteliocorial, presente en los perros esta integrada por cuatro estructuras que separan a la sangre materna del feto, este tipo de placenta esta conformada por:

- a) el endotelio de los vasos uterinos,
- b) el corión,
- c) el mesénquima (tejido conectivo) y
- d) el endotelio de los tejidos fetales (3,10,12,31).

La presencia de estas cuatro capas de tejido entre la circulación materna y el feto, limitan la transferencia materna de IgG, ya que esta inmunoglobulina es la única que puede atravesar la barrera placentaria al feto el día 45 de gestación (10,11,36).

4.2 Transferencia de inmunidad en el neonato

El perro nace con un bajo desarrollo del sistema inmune. Al nacer los cachorros se encuentran desprovistos de anticuerpos maternos (IgA, IgM), los cuales solamente son adquiridos a través de la ingesta de Calostro (3,10,11,12,36).

a. Composición de el Calostro y absorción

La concentración de inmunoglobulinas en el Calostro es de IgG 4400-320 mg/100 ml; IgA. 150-340mg/ 100 ml y de IgM 47-58 mg/ 100 ml (3).

Otras proteínas tales como Lactoferrina y Lactoperoxidasa están presentes en el calostro canino y estas también contribuyen a la protección del neonato. La composición y función de los elementos celulares no ha sido evaluado (10,37).

Cuando el recién nacido ingiere calostro en las primeras horas posterior a su nacimiento, las proteínas contenidas en el calostro incluyendo a las inmunoglobulinas en el ileon son absorbidas por pinocitosis y muy rápidamente pasan a sangre resultando en una transfusión masiva de anticuerpos maternos. Los niveles de IgG en el suero de recién nacidos que recibieron calostro alcanzan los niveles encontrados en perros adultos (10).

El tiempo para la absorción de IgG intacta en el tracto intestinal es de 12 a 36 horas. Pasado este tiempo el recién nacido pierde la capacidad para absorber proteínas intactas como un fenómeno conocido de clausura, existen dos razones fisiológicas por las cuales es pasajera la permeabilidad en el intestino del neonato (3, 10,13,22).

Primero, la presencia de inhibidores de tripsina en el calostro que en el pH neutral del tracto digestivo en el primer día de vida previene la digestión proteolítica de las proteínas ingeridas. Posteriormente el pH de el estómago se torna ácido y las enzimas proteolíticas son activadas; y por lo tanto, las inmunoglobulinas son degradadas (22,38).

La segunda razón es la rápida producción de células epiteliales en el

recubrimiento intestinal, ya que en el tracto intestinal se necesita células epiteliales maduras para absorber inmunoglobulinas (12,35).

La vida media de los anticuerpos maternos en el perro son de aproximadamente 8.4 días, y la protección transferida de los anticuerpos maternos en el neonato es de 8-16 semanas (10).

En el cachorro la ingestión de leche lo protege, pero no en el mismo grado que en el neonato, ya que la composición y concentración de inmunoglobulinas va decreciendo (37).

V. Inmunidad de Tipo Específico

5.1 Inmunidad humoral

En el feto la producción de anticuerpos se da el día 48 de la gestación. La función del sistema inmune humoral es la producción de inmunoglobulinas (anticuerpos), frente a los antígenos específicos tras una provocación inmunológica (1,2).

5.1.2 Inmunoglobulinas en el perro

Las inmunoglobulinas (Ig) que se encuentran presentes en los perros son IgG con los subtipos IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4 en orden de abundancia, así como los subtipos IgM, IgA e IgE. Datos preliminares sugieren que esta especie se distingue por poseer dos tipos de IgE: IgE1 e IgE2 (3,37,41).

La edad es relativa con el desarrollo de las globulinas presentes en suero. Posterior a la declinación de la IgG materna, se alcanzan concentraciones séricas de IgG que en los valores propios de un adulto desde las 16 semanas de edad. La síntesis de IgA alcanza los valores de los niveles encontrados en perros adultos hasta después de un año de edad (18,40,41).

Las IgG e IgM son las principales clases de inmunoglobulinas que intervienen en una respuesta inmune sistémica.

1. Respuesta primaria a los antígenos:

- El antígeno es transportado al nódulo linfático regional, lugar en donde es procesado por los macrófagos (3).
- El antígeno procesado es presentado a las células T auxiliares, y éstas producen IL's tales como la IL-4, IL-5 e IL-6, implicadas en la diferenciación de las células B.
- La célula B es activada para dividirse (expansión clonal) y formar una población numerosa de células B con especificidad frente al antígeno determinado (40).
- Tras la expansión clonal, aparecen dos poblaciones celulares: Células plasmáticas productoras de anticuerpos y células de memoria (8,31).
- El primer anticuerpo que se produce es de la clase IgM.
- A medida que los anticuerpos eliminan los antígenos de la circulación, se detiene la expansión clonal y la cantidad de anticuerpo disminuye lentamente (3).

2 Respuesta secundaria de los anticuerpos:

- El periodo para detectar el antígeno es más corto de 3-5 días.
- Los anticuerpos se producen a mayor velocidad, en cantidades más grandes y persisten durante más tiempo (meses - años) (8).
- La principal cantidad de anticuerpos es de tipo IgG.

- Las IgE se encuentran principalmente en las reacciones alérgicas.
- Las células plasmáticas del tejido linfoide asociado a mucosas producen un tipo de anticuerpo especial, la IgA es secretada a la luz de órganos con mucosa y recubre las células epiteliales para proteger la superficie (3,17,40).

5.2 Inmunidad celular

5.2.1 Respuesta inmune celular

Este tipo de respuesta, se da en la etapa fetal a partir del día 45 de gestación (3,10). Están involucradas un grupo de respuestas mediadas por los linfocitos T con características adaptativas de memoria y especificidad en donde las células B no forman parte encontrándose respuestas diferentes: la generación de CD8 que son específicas contra virus intracelulares y otros parásitos (1,8,31).

Las células T se activan cuando se encuentran con antígenos y proteínas MHC-I en la superficie de células con antígenos. Cuando llegan en contacto también con IL-2 proliferan y se diferencian en células T citotóxicas (7).

Las células T citotóxicas CD8+ atacan y destruyen células que contienen el antígeno que los activa. Destruyen la célula mediante la inserción de moléculas que forman poros (Perforinas) en las membranas de sus células blanco, del mismo modo como lo realiza el sistema del complemento (40).

En tanto que los CD4+ identifican al antígeno acompañado de antígeno MHC clase II en la superficie de las células presentadoras de antígeno y algunas células B. Este sistema asegura que los receptores de antígeno en la superficie de las células T

no se saturan de antígeno natural e impidan en consecuencia el inicio de una respuesta inapropiada (7,14,34).

Las células T supresoras facilitan la terminación de la respuesta inmunitaria al reducir éstas respuestas de las células T y B (14,30).

VI. INMUNIDAD INESPECÍFICA

La inmunidad de tipo inespecífico esta presente desde el nacimiento hasta la muerte del animal (12,36). Como en otras especies, poco es lo que se sabe acerca de las respuestas de los neonatos. Especialmente importante en la fisiología del neonato es la inmunidad innata (13,38).

6.1 Piel

Tanto en el neonato como en el cachorro la primera barrera de defensa en la piel es la flora bacteriana cuya composición es regulada por varios factores, entre ellos están: la descamación continúa, desecación y un pH relativamente bajo debido en parte a los ácidos grasos del tejido graso (3,25,35).

6.2 Tracto gastrointestinal

a. Boca

El neonato carece de enzimas en la saliva. En el cachorro la boca es lavada constantemente con la saliva que se acompaña de la producción de peroxidases generadas por la flora bacteriana y sustancias bactericidas como la lisozima (3,35,42).

b. Estómago e Intestinos

El neonato tiene la desventaja de que el pH gástrico es neutro y que carece de flora intestinal (13,31). En el cachorro el pH del estómago puede ser tan bajo (3-4), con efectos viricidas y bactericidas, más la lisozima que es secretada en la mucosa gástrica. Y en los lugares más distales del intestino, la flora permanente tiende a

mantener otro pH relativamente bajo (5-6), con un contenido pobre en oxígeno encontrándose en el intestino grueso flora bacteriana estrictamente anaerobia y junto con la descamación de células, presencia de moco, movimientos peristálticos, la flora microbiana produce antibióticos y otras sustancias como ácidos orgánicos (láctico butírico y acético) que en conjunto evitan la colonización de antígenos (41).

6.3 Temperatura

La temperatura corporal al nacer es de 35 a 36°C y aumenta semanalmente entre 0.5-0.7°C hasta alcanzar los 38.5 a 39°C entre las tres y media y cuarta semana de edad; así, el cachorro al poder mantener una temperatura se evita que agentes patógenos se desarrollen fuera de este rango y no puedan proliferar (13,38).

6.4 Tracto urinario

En el aparato genitourinario de neonato y cachorro el lavado mecánico arrastra partículas y el pH bajo (6-7) de la orina evita el crecimiento de varios agentes patógenos (42).

6.5 Tracto respiratorio

Tanto en el neonato como en el cachorro el aire es filtrado por los cornetes, el moco de la pared es el sitio en donde se adhieren las partículas influyendo también la dimensión de tráquea y de los alvéolos así como el tamaño de la partícula (3,41).

Las paredes de las vías respiratorias altas (cavidad nasal, laringe, faringe) están cubiertas por una capa de moco producida por los exocriocitos caliciformes 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 de aquí a la tráquea por el movimiento de los cilios del epitelio o bien, hacia atrás de la cavidad nasal hasta la faringe en donde son deglutidas y eliminadas (3,15, 38,42).

Las partículas de menos de 5 μm que pasan este mecanismo y llegan a los alvéolos son fagocitadas por macrófagos alveolares que emigran a la faringe, deglutidas y eliminadas (3).

También la expulsión de sustancias extrañas esta dada por los reflejos de la tos y del estornudo (42).

6.6 Ojo

Los ojos de los perros permanecen cerrados durante los primeros 10 a 12 días de edad, esto impide la entrada de antígenos. En el ojo del cachorro las lágrimas que lo bañan y ayudan al arrastre de antígenos, contienen lisozima (42). Las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM están presentes en las lágrimas. Las concentraciones de IgA son nueve veces menores en perros menores de 12 meses de edad en comparación con perros mayores a los doce meses (37,42).

6.7 Glándula Mamaria

En la glándula mamaria del perro neonato y del cachorro, el esfínter de la teta permanece cerrado, por lo tanto no penetran antígenos, en cambio para perras que están lactando son las enzimas Lactoferrina y Lactoperoxidasa que actúan inhibiendo el crecimiento bacteriano (35,38,42).

6.8 Inflamación

La inflamación es un componente esencial de la inmunidad no específica del sistema inmune en la etapa de neonato y cachorro, se desarrolla en las primeras horas de lesión a un tejido, tiene 5 puntos cardinales a saber: calor local, rubor, edema, dolor y disminución ó pérdida de la función. Los polimorfonucleares son el componente celular involucrado en la respuesta a la inflamación aguda. La mayoría de las células involucradas en la inflamación de tipo crónico son los monocitos y macrófagos tisulares (3,35).

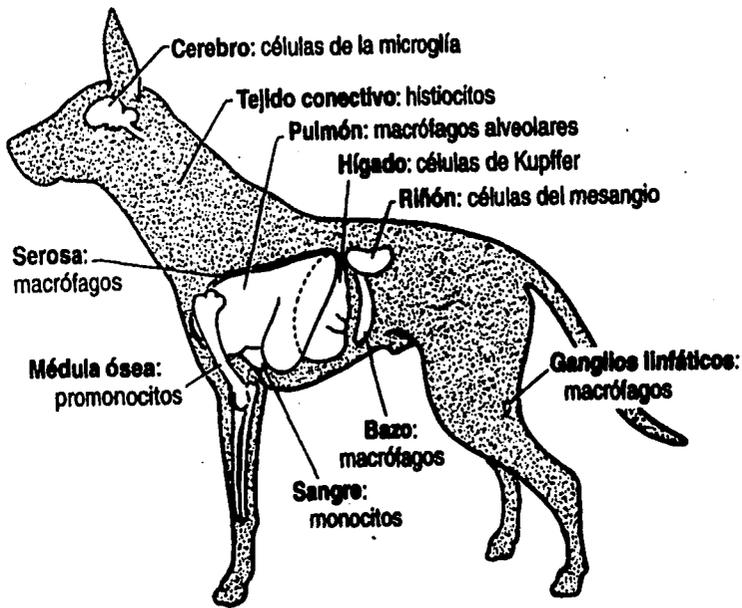
6.9 Células Asesinas Naturales (Nk)

Estas células pueden incorporarse y acrecentarse por efecto de la IL-2 e interferónes alfa ($IFN\alpha$) y gamma ($IFN\gamma$). Las células asesinas naturales se unen en muchos blancos potenciales, pero la señal para que se lleve a cabo la citólisis proviene del interior de una célula blanco en sí (8,43).

6.10 Barreras fagocitarias

Las células fagocíticas participan en la destrucción y eliminación de antígenos extraños que han penetrado las barreras físicas y químicas del huésped. La fagocitosis es la ingestión y destrucción de agentes extraños (35).

Las funciones de los monocitos/macrófagos en el perro incluyen la secreción de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF), secreción de citocinas inhibitoras (IL-10), fagocitosis y destrucción de bacterias, destrucción de células tumorales, y presentación del antígeno (3). Fig. 3.



**FIG. 3 BARRERAS FAGOCITARIAS. TOMADO DE
 INMUNOLOGIA VETERINARIA. TIZARD (1998).**

VII. CONCLUSIONES

La presente revisión bibliográfica acerca del Sistema inmune del Cachorro Canino, demuestra la maduración fisiológica en las diferentes etapas del desarrollo de la vida embrionaria a los doce meses.

A pesar de que la literatura consultada es reciente, conviene destacar que debido a los avances que ha presentado la inmunología veterinaria no se descarta que haya nuevas contribuciones que modifiquen en parte, la información que aquí se presenta. Sin embargo esta información complementa de manera importante los conocimientos adquiridos durante la Licenciatura de Medicina Veterinaria y Zootecnia; en primer término porque es un apoyo más en el área de la Clínica a la que rutinariamente se recurre como es el caso de la Clínica Canina, en segundo término impulsa a que se inicien nuevos trabajos en el área de inmunología canina y puede servir de complemento a investigaciones.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Clot J. Immunité anti-infectieuse. Mécanismes, facteurs, spécifiques et non spécifiques, Rev. Practicien (Paris) 1994; 2505-12.
2. Gorman N.,T., Inmunología e inmunoterapia Tumorales. En *Terapéutica Veterinaria de pequeños animales*. Editada por Kirk W.R. y Bonagura D.J. Ed Mc Graw-Hill Interamericana 1997: 529-536.
3. Tizard I. *Immunologia Veterinaria*. Ed 5. Mc Graw Hill Interamericana 1998.
4. Felsburg J.P. Primary inmunodeficiencias. In *Current Therapy XI Small Animal Practice*. Edited by Kirk R.W. Bonagura J.D. Philadelphia W.B. Saunders. USA 1992.448-43
5. Dellmann H. D. *Text Book of veterinary histology*. Ed 4 Lea & Febiger 1993
6. Nakada Youko. Release of Natural Killer cytotoxic factor (NKCF) from canine natural killer (NK) cells stimulated with cytoplasmic membrane of target cells. *The journal of veterinary medical science*. 1994.
7. Abbas K. A., Lichtman. Jordan S.P., *Inmunología celular y molecular* Mc- Graw Hill, Interamericana.1999
8. Schultz T.S. *Introducción al sistema inmune*. En *Clínica de pequeñas animales*. Editado por Morgan V.R. 3ª. Edición W.B. Saunders Harcourt Brace. 1999: 775-778.

9. Cruse M.J. Lewis E.R., Illustrated dictionary of Immunology . CRC 1995:222
10. Person J.,M., Immunologie des carnivores. Immunologie animale. Bazin H. Pastoret PP Govaerts A .Medecine-Sciences Flammarion 525-537: 1990.
11. Bazin H. Pastoret PP Govaerts A. Griebel. Hand Book of vertebrate immunology. Academic press. 261-288.1998
12. Olsen-Steven. Immunology and immunopathology of domestic animals. Ed. 2 Mosby 1995.
13. Cunningham J., Fisiología Veterinaria 1°. Edit., Interamericana-McGraw-Hill, México, D.F. 1995
14. Ganong F. W., Fisiología Medica. ed. 14. Manual Moderno 1994.
15. Blackwood L. Neil T. G. Canine Medicine and Therapeutics. Ed 4 British Small Animal Veterinary Association Blackwell science.1998
16. London C. Hematopoietic Cytokines. The Mielopoietic Factor. In Current Therapy XIII Small Animal Practice Edited by Kirk R.W. Bonagura J.D. Philadelphia W.B. Saunders. USA 2000.403-408.
17. Stuart C.,H., Hematopoietic Cytokines: The Interleukin Array. In Current Therapy XIII Small Animal Practice Edited by Kirk R.W. Bonagura J.D. Philadelphia W.B. Saunders. USA 2000.408-414.
18. De Nicola B. D. Reagan J. W., Sander G.T. Hematología Veterinaria. Atlas de especies domésticas comunes. Iowa State University press 1999. 6-9

19. Dyce K. Sack W.O., Wensing. *Anatomía Veterinaria*. ed 2 Mc Graw Hill Interamericana. 1999
20. Snyder P.W. Kazacos E.A. Felsburg P.J. Histologic characterization of the thymus in canine X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 67:55-67.
21. Hoskins -Hosgood. *Small animal paediatric medicine and surgery*. Butterworth Heinemann 1998.
22. Reece W.O., Swenson M.J. *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. Tomo I y II ed.2 Uteha 1999.
23. HogenEsch, H., Felsburg, P.J. Isolation and phenotypic and functional characterization of cells from Peyer's patches in the dog. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1992; 31:1-10.
24. HogenEsch. Immunohistology of Peyer's Patches in the dog. *Veterinary immunology and immunopathology.* 1992;30: 147-160.
25. Scott D., W., Miller W., H., Griffin C.E. *Small animal Dermatology*. 6a. Edit. W.B. Saunders. 2001
26. Ginel P., Immunoglobulins in stimulated tarses of dogs. *Journal veterinary research* 1993 (7)
27. Grindem B. Carol. Blood cell markers. In *Vet. Clinics NA* 1994:1043-1064.

28. Felsburg P.J., Henthorn S.P., Moore F. P., Hartnett J.B., Tipold A., Somberg L.R. Postnatal development of T cells in dogs with X-linked severe combined immunodeficiency. *The Journal of immunology*. 1996; 156: 1431-143
29. Gebhard. Identification of canine T-lymphocyte subsets with monoclonal antibodies. *Veterinary immunol. and immunopathol*. 1992; 33:187.
30. Moreno R.J. Respuesta inmune y mecanismos de inmunidad. Noriega Editores 1996:21,23.
31. Gorman T., N. Immunology. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Edited by Ettinger S.J. W.B. Saunders Co. Philadelphia, Pennsylvania 1977-2000.
32. Moore P.F., Rositto P.V., Danilenko D.M., Wielenga J.J., Raff R.F., Severns E., Monoclonal Antibodies specific for canine CD4 and CD8 define functional T lymphocyte subsets and high expression of CD4 by canine neutrophils. *Tissue Antigens*. 1990; 40: 75-85.
33. Krakowka S. Acquired immunodeficiency diseases. In *Current Therapy XI Small Animal Practice* Edited by Kirk R.W. Bonagura J.D. Philadelphia W.B. Saunders. USA 1992.453-457.
34. Rabanal R.M., Ferrer, L., R. W. Immunohistochemical detection of canine leukocyte antigens by specific monoclonal antibodies in normal tissues. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 1995;47: 13-23.
35. Felsburg P.J. Overview of the immune system and immunodeficiency diseases. *Vet. Clinics NA* 1994: 629-653.

36. Roitt I. M. Enciclopedia of immunology. Academic Press 1992. Vol 2.
37. Busato. A., Marti E., Racine P. B. Influence of sex and age on serum total immunoglobulin E concentration in Beagles. American Journal of Veterinary Research 1999; 60:96-97.
38. Carsolio M., M., Antibioterapia en neonatos, efectos sobre la flora bacteriana y toxicidad. Memorias de XX Congreso Nacional e Internacional AMMVEPE, 1999 junio 2-5 WTC México; Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies. México D.F. 1999:105-108.
39. Playfair. Immunology at a glance. Blackwell Scientific publications. 1992
40. Poffenbarger Ellen Use of adult dog serum as a substitute for colostrum in the neonatal dog. American Journal of veterinary research 1991; 52:1221-1224.
41. Ernst. Review of veterinary microbiology,. Blackbell Scientific publications 1990.
42. Day MJ, Hall EJ German A J., Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva tears and bile. Veterinary immunology and immunopathology. 1998;64:107-121
43. Knapp. Measurement of NK (Natural Killer) activity in effector cell purified from canine peripheral lymphocytes. Vet. Immunol. and Immunopathol. 1993 (35)
44. Betton G.R. Natural cell-mediated cytotoxicity in the canine. In Shifrine, M, Wilson Fd, Eds. 1995