

Aspectos básicos del desarrollo y maduración del sistema inmune canino

Este será el primer artículo de toda una serie dedicada a la inmunología en pequeños animales. Su autor, Fernando Fariñas, del Instituto de Patología y Enfermedades Infecciosas (IAMA), nos mostrará las bases del desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario y las posibilidades que ofrece su profundo conocimiento como frente de acción para la mejora del estatus sanitario de los animales de compañía.

Después de abandonar el medio uterino estéril, los cachorros recién nacidos se exponen a un medio ambiente contaminado con una ingente cantidad de microorganismos a su alrededor. Y, aunque son capaces de generar una respuesta inmunitaria, ésta es poco satisfactoria debido a la inmadurez de los mecanismos de protección y al retraso en el inicio de los mecanismos celulares y humorales necesarios para dicha protección. Por lo tanto, a menos que se disponga de asistencia inmunológica materna, los recién nacidos presentan mayor probabilidad de sucumbir frente a agentes infecciosos inocuos para los adultos. Tal como ocurre en la vida intrauterina, los cachorros recién nacidos son capaces de responder a antígenos específicos en diferentes momentos de su vida. Mientras que pueden generar una respuesta humoral el primer día de vida frente a algunos antígenos, requieren semanas o meses para responder a otros.

En este artículo repasaremos lo que conocemos sobre el desarrollo inmunológico fetal canino y la adquisición y maduración de la inmunidad neonatal hasta los seis meses de vida.

Desarrollo de la inmunidad *in utero*

Durante la vida fetal intrauterina tiene lugar el desarrollo progresivo de diversos mecanismos de defensa inmunológicos. La producción de una reacción inmunológica cuando el feto se expone a un antígeno depende del estadio de desarrollo fetal y de la naturaleza del antígeno.

El desarrollo intrauterino del tejido linfóide fetal canino comienza con la formación del timo (órgano que produce linfocitos T, célula clave en el establecimiento de la respuesta inmune) en el día 27 de gestación, completándose su formación aproximadamente el día 45. A los 40 días de vida intrauterina, el feto ya puede responder a algunos antígenos víricos y estimulantes de la división linfocitaria, y diez días más tarde, algunas poblaciones de linfocitos B son capaces de llevar a cabo una respuesta humoral a base de anticuerpos (figura 1).

Inmunidad materna

Como en cualquier otra especie doméstica, se asume que el cachorro recién nacido tiene todos los componentes anatómicos de un sistema inmunológico inmaduro funcionalmente, y que se encuentra todavía bajo la influencia regulatoria del sistema inmune materno.

El mejor aspecto documentado del desarrollo del sistema inmune canino se refiere al requerimiento esencial de transferencia pasiva de inmunidad vía calostro. La especie canina tiene una placentación endotelioconial zonaria (figura 3), donde se establece una barrera relativamente impenetrable, que dificulta la transferencia de anticuerpos desde la madre al feto.

Se acepta generalmente que, a través de esta barrera, pueden pasar pequeñas cantidades de anticuerpos tipo IgG llegando a alcanzar un 5-10% de los niveles normales del perro adulto.

En las primeras 24 horas tras el nacimiento, el cachorro debe ingerir calostro

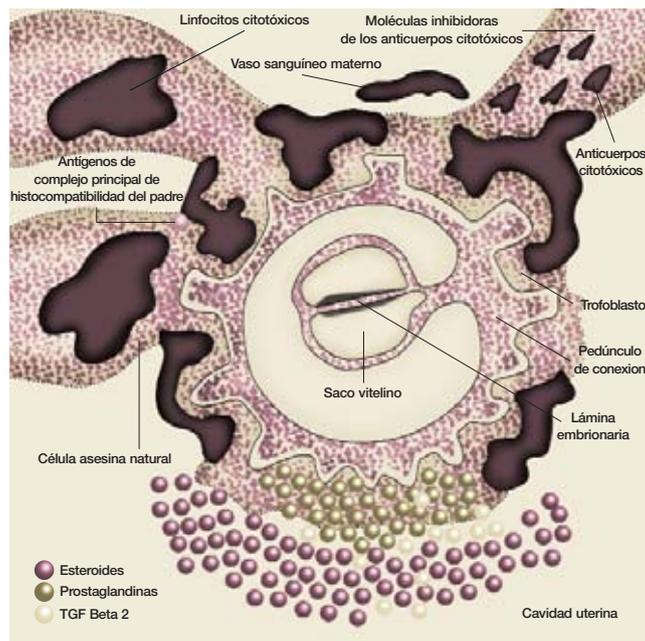


Figura 3. Esquema de las interacciones del sistema inmunitario materno con el embrión.

rico en inmunoglobulinas, lo cual va a proveerlo de una inmunidad humoral y celular pasiva. Una vez ingerido el calostro, se van a absorber los anticuerpos, principalmente IgG, IgM e IgA. En este último caso no se sabe muy bien si la IgA calostroal es absorbida y re-excretada o si no se absorbe y simplemente se mantiene en la luz intestinal.

Existe una variación considerable entre camadas en la eficiencia de la absorción de inmunoglobulina calostroal, dependiendo de factores como el tamaño y fortaleza de los recién nacidos o de las capacidades maternas de la perra.

Varios estudios han examinado la composición inmunoglobulínica del calostro y la leche canina (ver tabla). Así se ha demostrado que el calostro canino es rico tanto en IgG como en IgA.

Hasta una fecha relativamente reciente, el interés relacionado con la transferencia pasiva de inmunidad se ha centrado principalmente en las inmunoglobulinas calostroales, mientras que otros componentes celulares y humorales no han recibido la atención adecuada. Sin embargo, el calostro canino contiene más de un millón de células/ml entre las que abundan linfocitos, neutrófilos, macrófagos y células epiteliales.

Los linfocitos calostroales son células funcionales que se transfieren al neonato y desarrollan funciones inmunitarias en éste. Los neutrófilos parece que no desarrollan un papel principal en la defensa del recién nacido, sin embargo, los macrófagos pueden actuar produciendo citoquinas (moléculas de activación inmu-

nitaria) y como células presentadoras de antígeno.

Igualmente, el calostro es rico en citoquinas entre las que se incluyen varias interleuquinas, interferón- γ (molécula antiviral y activadora de la inmunidad celular) y factores de crecimiento de colonias (activadores de la hematopoyesis y granulopoyesis). Otras sustancias de interés que podemos hallar en el calostro son la lactoferrina, molécula que "secuestra" el hierro libre y lo hace no disponible para las posibles bacterias invasoras, el complemento y la lisozima (agente antibacteriano) (figura 2).

Los cachorros recién nacidos presentan concentraciones séricas de IgG de 1,2 mg/ml, que se incrementan a 23 mg/ml 12 horas después de la ingestión de calostro. Las concentraciones séricas de IgA e IgM son menores (0,45 mg/ml y 0,2 mg/ml respectivamente).

La ingestión de estas inmunoglobulinas maternas es un arma de doble filo, porque por una parte es un proceso vital para el recién nacido, ya que algún fallo en este mecanismo hace a éste susceptible de infecciones neonatales a menudo mortales, y por otro lado, la presencia de altas concentraciones de inmunoglobulinas maternas inhibe el desarrollo de la respuesta inmune propia del animal. Esta inmunidad no se empieza a establecer hasta que la concentración de anticuerpos maternos ha descendido lo suficiente (la vida media de un anticuerpo materno IgG es de aproximadamente 8 días) (figura 5). Además, se ha sugerido que la tasa de crecimiento del recién nacido contribuye a la velocidad ▶

Desarrollo del sistema inmune canino

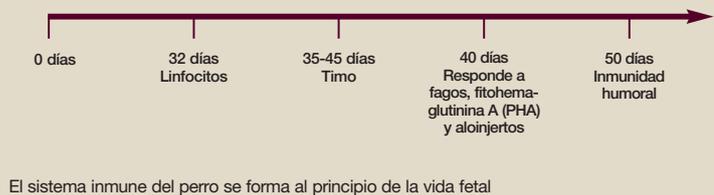


Figura 1. Esquema del desarrollo del sistema inmunitario canino en el útero materno.

Inmunidad humoral materna

- Inmunoglobulinas (IgA e IgG principalmente)
- Lactoferrina
- Complemento
- Lisozima y lactoperoxidasa
- Citoquinas
 - G-CSF (granulopoyesis)
 - GM-CSF (granulopoyesis)
 - IFN-gamma
 - IL-1
 - IL-2



Figura 2. Composición del calostro y la leche canina.

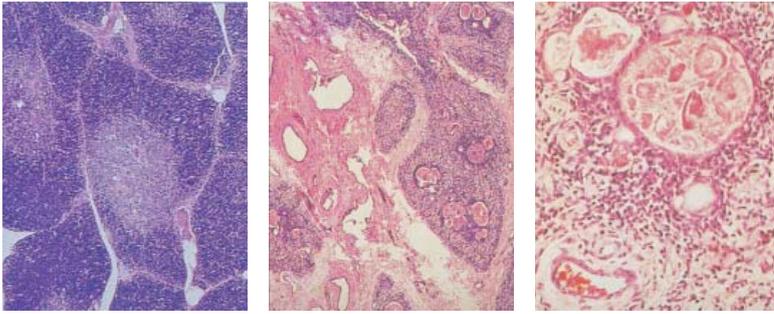


Figura 4. El timo, órgano formador de linfocitos T, involucre durante el primer año de vida del cachorro.

► de degradación de los anticuerpos maternos, siendo las razas de crecimiento más rápido las que más rápidamente eliminan estas inmunoglobulinas.

Algunos estudios han puesto en evidencia que en ausencia de transferencia de inmunoglobulinas maternas, los cachorros son capaces de responder a antígenos (por ejemplo vacuna de parvovirus) tan tempranamente como a las dos semanas de edad. Incluso algunos estudios han mostrado que cachorros de un día de edad que no han recibido anticuerpos maternos, cuando son vacunados con vacuna viva frente a parvovirus o moquillo desarrollan una respuesta serológica a los 21-91 días posvacunación, similar en magnitud a la respuesta de un cachorro más mayor.

El tiempo en el que un cachorro llega a hacerse inmunocompetente (generalmente aceptado entre las 6 y 12 semanas), depende de la concentración de anticuerpos maternos ingeridos, lo cual significa que no se puede establecer una medida o valor medio que asegure predecir cuándo un cachorro en particular se hace inmunocompetente. Esto es muy importante a la hora de plantear un programa vacunal.

Está claro que no todas las vacunas existentes funcionan por igual ni son capaces de "superar" esa interferencia materna. Actualmente existen en el mercado nuevas vacunas que tienen la capa-

acidad de estimular la inmunidad del recién nacido incluso en presencia de anticuerpos maternos, superando el umbral de interferencia establecido por éstos (figura 6).

Maduración neonatal

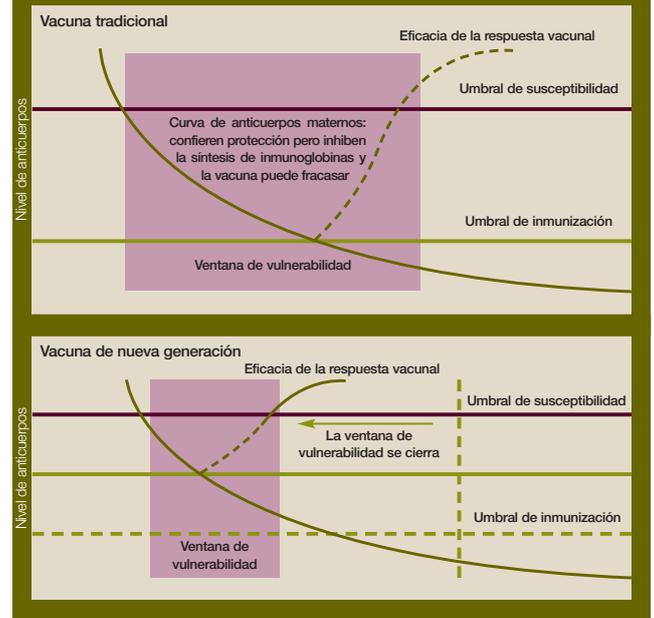
Existen muy pocos estudios sobre cómo y cuándo se produce el completo desarrollo y maduración del sistema inmune del cachorro dentro de los primeros seis meses de vida. La mayoría de estos estudios son realizados en animales mayores de 12 meses de edad, cuando éstos son completamente inmunocompetentes. Se acepta que la concentración de inmunoglobulinas séricas (inmunidad humoral) no alcanza los valores del adulto hasta el año de vida, pero pocos datos avalan esto, ya que no existen referencias de rangos en distintas razas. La concentración de otras proteínas séricas también se incrementa al año de vida aunque la fracción α -globulínica presenta una tendencia inversa.

También se sabe poco acerca de la maduración linfoide. Algunos estudios aislados demuestran que el recuento de linfocitos se incrementa en la primera semana de vida mientras que el de neutrófilos tiende a bajar. Durante los tres primeros meses de vida, los cachorros muestran un recuento linfocitario más elevado que los perros adultos, siendo proporcionalmente muchas de estas células linfocitos B CD21+ (productores de anticuerpos), los cuales declinan en la semana 16 de edad. Aunque los linfocitos T CD4+ se mantienen más o menos desde el nacimiento, los linfocitos CD8+ (citotóxicos/supresores, responsables de la defensa frente a virus y de limitar la respuesta inmune en el tiempo) son bajos (menor capacidad de establecer una defensa frente a virus) y se van incrementando con el tiempo. Estos linfocitos son capaces de responder al desafío con antígenos y a la estimulación por sustancias mitogénicas, pero de forma más débil que un adulto.

El timo (órgano linfoide primario formador de linfocitos T), involucre durante el primer año de vida comenzando a los 6 meses de vida y terminando a los 23 meses de edad (figura 4).

Algunos estudios han examinado el desarrollo de la inmunidad de mucosas

Figura 6. Comparación entre las vacunas tradicionales y las de nueva generación.



en el perro. Se ha comparado la composición y función de las poblaciones inmunitarias en la mucosa respiratoria de cachorros de 2-3 meses de vida, con la de animales adultos de siete años de edad. En general los perros adultos tienen más linfocitos T, células plasmáticas y células dendríticas en el tracto respiratorio, mientras que los cachorros presentan más mastocitos y macrófagos en la mucosa, lo cual puede predisponerlos de forma más frecuente al desarrollo de procesos de hipersensibilidad de tipo I (alergias). De modo similar, la mucosa nasofaríngea de los perros adultos muestra más células plasmáticas que los cachorros, pero éstos tienen más células dendríticas, macrófagos y células T.

Igualmente, se ha evaluado la inmunidad humoral midiendo inmunoglobulinas G, M y A en secreciones nasales de cachorros, desde el nacimiento a los seis meses de edad, evidenciando un predominio de anticuerpos de tipo IgA desde la primera hasta la tercera semana de vida, a partir de la cual comienzan a elevarse las IgG por encima de las IgA.

Vacunación en el cachorro recién nacido

Queda claro que el sistema inmune del cachorro recién nacido, no responde de la misma forma que el de un perro adulto. El desafío inmunológico al que sometemos al neonato a través de la vacunación debe claramente producir un impacto en el desarrollo del sistema inmune del cachorro.

Algunos estudios han evaluado el efecto de la vacunación en el sistema inmune de los cachorros y han demostrado alteraciones inmunológicas evidentes. Por ejemplo, un estudio demostró la existencia de linfopenia siete días después del desafío vacunal. A pesar de estas observaciones, no hay duda de que en términos de riesgo-beneficio, la vacunación neonatal es crucial en la protección de los individuos y de la población frente a las enfermedades infecciosas.

Durante los últimos diez años se han hecho considerables esfuerzos para desarrollar esquemas y guías de vacunación en la prevención de enfermedades caninas. En el año 2003 la AAHA (*American Animal Hospital Association*) *Canine Task Force* publicó un trabajo, actualiza-

do en 2006, sobre cómo tomar las decisiones adecuadas con respecto a la vacunación de los cachorros. Esta publicación fue hecha para ayudar al veterinario clínico a entender los aspectos inmunológicos de varias vacunas, y determinar cuántas, cuáles, cómo y cuándo había que administrarlas. Uno de los aspectos interesantes de esta guía es la afirmación de que los protocolos vacunales han de "personalizarse" en función de las características inmunológicas, fisiológicas y ambientales del animal.

Aunque no existe consenso sobre esta cuestión, normalmente se recomienda vacunar a los animales entre las 8 y 9 semanas de edad. Algunas primovacunas comienzan tan pronto como a las seis semanas de edad, con revacunaciones muy frecuentes (sobrevacunación). Hoy se acepta por los especialistas en el tema, que la frecuencia de revacunación es demasiado elevada, y los esfuerzos se dirigen a acortar el número de vacunaciones y mejorar la inmunidad del animal.

En algunos casos se están estableciendo en nuestras clínicas, protocolos de vacunación en animales muy jóvenes con alta concentración de anticuerpos maternos interferentes, utilizando vacunas que no son capaces de superar ese umbral de interferencia materna, con lo que el fallo vacunal puede estar asegurado. Por todo esto, es necesario "racionalizar" las estrategias de vacunación y "personalizarlas" en cada caso. Por ejemplo, en el caso de que queramos optar por una vacunación temprana en un cachorro, sería necesaria la utilización de vacunas disponibles en el mercado que sean capaces, en el caso de existencia de altos niveles de anticuerpos maternos, de superar el umbral de interferencia y establecer una inmunidad propia en el cachorro. En el siguiente artículo trataremos este tema en profundidad. □

Fernando Fariñas Guerrero
 Doctor en Veterinaria
 Instituto de Patología
 y Enfermedades Infecciosas (IAMA)
 C/ Domingo Lozano, 60-62
 29010 Málaga
 E-mail: iamalab@hotmail.com
 patologia@iamalab.com
 Artículo cortesía de Schering-Plough

Concentraciones de inmunoglobulinas	
Tipo de Ig	Valor medio (mg/ml)
IgG	5,2 – 17,3 (media: 9,8)
IgM	0,7 – 2,7 (media: 1,7)
IgA	0,2 – 1,2 (media: 0,5)
IgG calostro	15,68 (160% del valor sérico)
IgM calostro	0,23 (14% del valor sérico)
IgA calostro	2,5 (500% del valor sérico)
IgG leche	0,098 (1% del valor sérico)
IgM leche	0,15 (9% del valor sérico)
IgA leche	1,35 (270% del valor sérico)

Heddle y Rowley, 1975

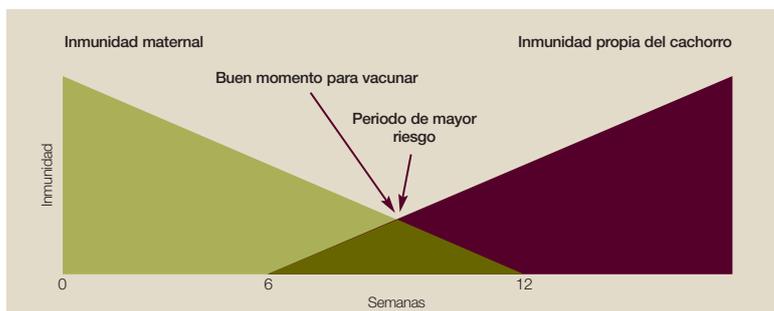


Figura 5. Interferencia vacunal por anticuerpos maternos