

5  
124



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"

FALLA DE ORIGEN

MANUAL DE INMUNOLOGIA AVIAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

MAURICIO CALLES QUINTERO

Asesor: Ph. D. ARIEL ORTIZ MUNIZ



V N A M

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1990



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

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

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

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

## I N D I C E

|   | Pag. |
|---|------|
| INTRODUCCION .....                                      | 1    |
| CAPITULO 1  |      |
| CAPTACION Y PROCESAMIENTO DE SUSTANCIAS EXTRAÑAS ....   | 3    |
| 1.1 Sistema Mieloide .....                              | 5    |
| 1.2 Sistema Fagocitario de Mononucleares .....          | 14   |
| 1.3 Fagocitosis .....                                   | 21   |
| CAPITULO 2  |      |
| ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE .....                     | 34   |
| 2.1 Fuente de células linfoides .....                   | 35   |
| 2.2 Organos Linfoides .....                             | 41   |
| 2.3 Diferenciación entre linfocitos T y B .....         | 57   |
| CAPITULO 3  |      |
| ANTICUERPOS .....                                       | 60   |
| 3.1 Naturaleza de los anticuerpos .....                 | 61   |
| 3.2 Estructura de los anticuerpos .....                 | 63   |
| 3.3 Inmunoglobulinas de las aves .....                  | 68   |
| CAPITULO 4  |      |
| BASES CELULARES DE LA RESPUESTA INMUNE .....            | 74   |
| 4.1 Base celular de la producción de anticuerpos .....  | 75   |
| 4.2 Base celular de la inmunidad debida a células ..... | 87   |

Pag.

|  |     |
|--|-----|
| CAPITULO 5   |     |
| REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE .....                                | 93  |
| CAPITULO 6   |     |
| INMUNIDAD MATERNA Y DE LAS SUPERFICIES CORPORALES ...                  | 99  |
| 6.1 Inmunidad Materna .....  | 100 |
| 6.2 Inmunidad de las superficies corporales ....                       | 104 |
| CAPITULO 7   |     |
| CALENDARIO DE VACUNACION .....   | 106 |
| 7.1 Métodos de Inmunización .....                                      | 107 |
| 7.2 Calendario de Vacunación .....                                     | 113 |
| 7.3 Pruebas serológicas para evaluar la<br>inmunidad en las aves ..... | 126 |
| CONCLUSIONES .....   | 135 |
| BIBLIOGRAFIA .....   | 137 |

## I N T R O D U C C I O N

La Avicultura es una actividad que desempeña un papel de gran importancia a producir proteínas de origen animal para consumo del hombre, y además de que proporciona fuentes de trabajo y de que es una actividad de alta rentabilidad.

Es importante considerar que la base para la obtención de productos de la Avicultura depende primordialmente de las medidas de manejo dentro de estas, las medidas preventivas son las que más intervienen en el proceso productivo, como son la sanidad y la vacunación. Estas son de vital importancia y se deben realizar en forma conjunta para evitar las pérdidas económicas que provocan las distintas enfermedades que afectan a las aves.

Por esta razón el presente trabajo toma en consideración la importancia de la inmunidad en las aves, ya que la vacunación ó inmunización de las aves contra las diferentes enfermedades que las afectan es la principal arma con la que se cuenta para el control de las pérdidas económicas causadas por estas enfermedades.

El desarrollo de la Inmunología Veterinaria en los últimos años ha sido impresionante, lo que se ha traducido en conocer mejor la respuesta inmune en las diferentes especies de animales domésticos y esto a su vez ha permitido tener animales más sanos y como consecuencia aumentar su productividad.

Este trabajo pretende analizar todas las características que presenta la Inmunología en las aves, determinar su importancia y establecer que la respuesta inmune en las aves aunque no es diferente en principio de los mamíferos presenta algunas características especiales.

Además este trabajo ayuda a conocer la mejor manera para realizar calendarios de vacunación, al determinar y analizar los factores generales a considerar para realizarlos; y también ofrece un ligero esbozo de los distintos métodos utilizados para evaluar la inmunidad en las aves.

Este trabajo se realizó en base a la información obtenida en la Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y en la Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnica en Ciudad Universitaria. Se llevo a cabo la revisión bibliográfica de la información existente en los últimos años sobre la Inmunología en las aves.

Para dar a conocer en forma global las características generales sobre la Inmunología en las aves, la información se seleccionó, resumió y adaptó para ser presentada en forma accesible como material de apoyo para los estudiantes de Medicina Veterinaria y Zootécnica, y al Médico Veterinario Zootecnista de campo.

El trabajo se desarrollo en un período de seis meses.

CAPITULO 1

CAPTACION Y PROCESAMIENTO DE SUSTANCIAS EXTRAPAS.

El organismo trata continuamente de mantener la homeostasis contrarrestando los estímulos perjudiciales en el medio ambiente. Frecuentemente estos estímulos son organismos productores de enfermedades denominados "patógenos".

En general, las defensas contra la enfermedad pueden agruparse en dos áreas: inespecíficas y Específicas. Estas defensas proporcionan inmunidad, que es la habilidad para superar los efectos productores de la enfermedad causada por ciertos organismos.

Las defensas inespecíficas son una reacción corporal que se produce frente a gran variedad de agentes patógenos. Están a cargo la piel, mucosas, células polimorfonucleares (PMN) y las células fagocíticas reticuloendoteliales.

Aún cuando las defensas inespecíficas del organismo son generalmente efectivas contra los patógenos, ellas por sí solas no pueden librar la batalla. Tampoco pueden combatir las toxinas que son producidas por agentes patógenos. La segunda línea de defensa del organismo son entonces las defensas específicas que involucran la producción de anticuerpos (13).

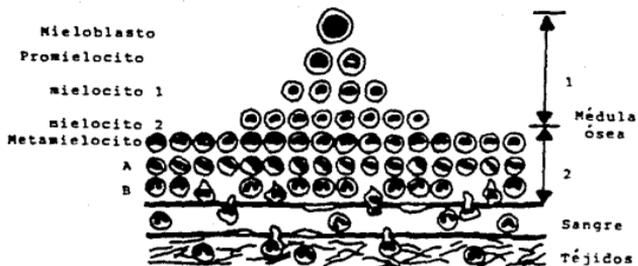
Si un agente agresor sobrepasa las barreras naturales constituidas por la piel y las mucosas, otro mecanismo de defensa entra en acción, la fagocitosis (proceso descrito más adelante). Esta acción es ejercida por una serie de células que forman dos sistemas complementarios. El primer sistema, el sistema mielóide está constituido por células que actúan

rápidamente pero no pueden sostener su esfuerzo mucho tiempo; principalmente los polimorfonucleares (PMN) entre los cuales los neutrófilos (heterófilos en las aves) participan con mayor actividad en el proceso. El segundo ó sistema fagocitario de mononucleares posee células de acción más lenta, pero que tienen la capacidad de fagocitar repetidamente; son células fijas que integran el sistema reticuloendotelial a nivel de hígado, bazo, médula ósea (1,2).

Estos sistemas se estudiarán por separado.

#### 1.1 SISTEMA MIELOIDE

La fase de diferenciación de una célula granulocítica precursora consiste de cuatro sucesivas divisiones celulares (3). La diferenciación de la línea de granulocitos se acompaña de una progresiva disminución en el tamaño celular y cambios a nivel citoplásmático y nuclear (fig. 1.1). La línea de granulocitos presenta dos características que la diferencian de otras líneas hematopoyéticas; la primera diferencia es que el núcleo de los granulocitos puede presentar diferentes formas, por esta razón son conocidos como células PMN, leucocitos PMN (referido a células en la sangre) ó polimorfos (del griego, poly-muchos, morphos-forma). La segunda diferencia corresponde a la capacidad de síntesis a partir del aparato de Golgi de gran cantidad de enzimas y preteínas azucaradas, que se encuentran empaquetadas dentro de pequeñas vesículas ó gránulos, los cuales se localizan en el citoplasma de estas células (tomando de esta característica su designación como granulocitos; células con gránulos).



A Células en banda.

B Células segmentadas.

1 Fase de diferenciación.

2 Fase de maduración.

Fig. 1.1 Proceso de Granulopoyesis. Diferenciación de una célula progenitora a granulocitos (Jain Klein, 1982).

Dependiendo de los gránulos que contengan, se distinguen tres tipos de granulocitos maduros; neutrófilos, eosinófilos y basófilos(3).

#### Neutrófilos.

El tipo celular principal de este sistema mielóide es el granulocito neutrófilo PMN(neutrófilo) en el caso de los mamíferos(fig. 1.2)(1).

Los heterófilos de las especies aviares son considerados los equivalentes a los neutrófilos en los mamíferos(4); son células fagocíticas encargadas principalmente de la protección contra organismos invasores.

Los heterófilos son PMN y poseen numerosos gránulos citoplasmáticos que se tiñen intensamente con eosina; siendo esto un contraste con los neutrófilos los cuales presentan gránulos que se tiñen con características neutras. Los gránulos de los heterófilos inmaduros contiene fosfatasa ácida y beta-glucuronidasa; de cualquier manera requieren fosfatasa alcalina y peroxidasa, las cuales son fundamentales en los neutrófilos de los mamíferos. Los gránulos de los heterófilos concentran naranja de acridina, indicando que estos son lisosomas característicos(4).

Ha sido demostrado que los heterófilos responden a estímulos quimiotácticos resultado de productos bacterianos(4).

En el caso de los neutrófilos, estos leucocitos se forman en la médula ósea y emigran al torrente sanguíneo; se de

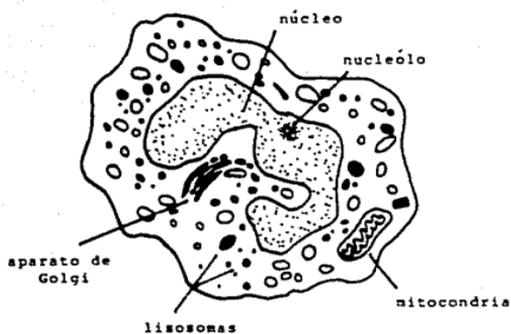


Fig. 1.2 Principales características estructurales de un poliorfonucleo (neutrófilo) (Tizab, 1966).

rivan de una célula pluripotencial, dándose un proceso progresivo de multiplicación por el cual las células pasan de mieloblastos a promielocitos y mielocitos(1,2). Los neutrófilos salen de la médula y al entrar a los vasos sanguíneos, algunos circulan libremente mientras que otros se marginan colocándose cercanos a la pared de los vasos, los que adheridos al endotelio vascular pueden liberarse y reforzar el número de neutrófilos circulantes(fig. 1.1).

De los vasos sanguíneos los neutrófilos pasan a los tejidos para cumplir su función fagocitáris.

Morfológicamente se trata de células esféricas, con activos movimientos y que pueden deformarse para pasar entre los intersticios de las células endoteliales y salir de los vasos sanguíneos a los tejidos. Poseen citoplasma gránuloso y en su interior se localiza el núcleo segmentado(?).

Los neutrófilos pueden ser de dos tipos, células en banda ó células segmentadas, que se distinguen en forma primaria por la forma de su núcleo. Las células en banda son neutrófilos jóvenes que presentan el núcleo en forma similar a una salchicha ó riñón. Las células segmentadas, células más maduras presentan el núcleo compuesto por 2 a 5 lóbulos(segmentos), conectados entre ellos por filamentos de cromatina(3). Durante la maduración de los neutrófilos se presenta una gran actividad de síntesis protéica, gracias a la cual se forman una serie de enzimas que se concentran en el aparato de Golgi formando gránulos ó lisosomas, sacos ricos en enzimas(3). Estos gránulos son de dos tipos, los primarios ó

acidófilos y los secundarios ó específicos(1,2,3). Los gránulos primarios se tiñen púrpura con la tinción de Giemsa y componen del 10 al 20% de la población total de gránulos; son típicos lisosomas que contienen las enzimas necesarias para la digestión intracelular(3);enzimas como hidrolasas, catalasa,lisozima,mieloperoxidasa y proteínas catiónicas(1, 2,3). Los gránulos secundarios son teñidos color rosa con la tinción de Giemsa, constituyen del 75 al 80% del total de gránulos(3); no son lisosomas verdaderos(1) poseen enzimas como fosfatasa alcalina, lisozima, aminopeptidasa, lactoferrina y proteínas catiónicas(1,2,3).

El neutrófilo maduro es una célula terminal, al morir una vez cumplida su función fagocitaria. En su vida extramedular es incapaz de sintetizar nuevas enzimas(2). Los neutrófilos poseen una reserva limitada de energía, que no se recupera; en consecuencia, aunque son muy activos inmediatamente después de salir de médula ósea, se agotan pronto y pueden fagocitar sólo unas cuantas veces(1). Esta limitación metabólica se refleja por la ausencia de ribosomas, mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso(1,2); los neutrófilos cuentan con aparato de Golgi y algunas mitocondrias(1).

Los neutrófilos son considerados como la primera línea celular de defensa, que se desplaza rápidamente al encuentro de la sustancia extraña y la destruye en poco tiempo, pero es incapaz de mantener este esfuerzo. Por fortuna se cuenta con otra línea de defensa, el sistema fagocitario de mononucleares(1).

CELULAS SANGUINEAS PRESENTES EN LAS AVES.

---

|                        |   |
|------------------------|---|
| ERITROCITOS            | + |
| TROMBOCITOS            | + |
| HETEROFILOS            | + |
| EOSINOFILOS            | + |
| BASOFILOS              | + |
| MACROFAGOS             | + |
| LINFOCITOS             | + |
| CELULAS<br>PLASMATICAS | + |
| HEMOBLASTOS            | - |

---

Jain Klein, 1982.

En su membrana celular el neutrófilo posee receptores para los anticuerpos(receptores Fc) y para el factor C3b del Complemento(C), incrementando estos receptores su poder fagocitario.

Los neutrófilos tienen dos tipos de movimiento. El primer movimiento es el de patrullar sin dirección en busca de agentes patógenos ó sustancias extrañas que puedan encontrarse en los tejidos; el otro es unidireccional inducido por sustancias quimiotácticas de distintos orígenes(2). Los neutrófilos se encuentran en movimiento constante, de un tejido a otro, y de ciertas áreas a otras(3).

La función principal de los neutrófilos es matar bacterias y otros agentes infecciosos(3); destruir sustancias extrañas mediante la fagocitosis(1). Además de la función de fagocitosis, los leucocitos desempeñan un importante papel en los procesos inflamatorios(2). Como los neutrófilos suelen destruir por completo cualquier sustancia ingerida, no preparan los antígenos para presentarlos a las células sensibles a ellos(1).

#### Eosinófilos.

El segundo tipo celular es importancia del sistema mielóide son los eosinófilos, llamados así por contener en su citoplasma gránulos que se tiñen intensamente rosas con el colorante eosina. Son producidos también en la médula ósea y pasan de ahí a la sangre, para emigrar luego hacia los tejidos(2).

Los eosinófilos son células redondas con un núcleo bilobulado y citoplasma que contiene gránulos rosáceos; constituyen del 1 al 5 % del total de células blancas sanguíneas. Los gránulos eosinofílicos contienen fosfatasa alcalina, cluorunidasa, ribonucleasa, arilsulfatasa, peroxidasa y otras enzimas. Al igual que los neutrófilos son células fagocíticas móviles(3).

Los eosinófilos realizan una función fagocítica moderada(2), fagocitan menos eficazmente que los neutrófilos(1); fagocitan partículas virales sobre todo y ciertos mediadores primarios de la inflamación, al mismo tiempo presentan una función antiparasitaria importante(2).

#### Basófilos.

Son los leucocitos más pequeños del total de granulocitos, se caracterizan por contener gránulos que se tiñen violeta ó púrpura con la tinción de Giemsa. Los gránulos contienen grandes cantidades de heparina e histamina. El núcleo se observa segmentado en 2 ó 3 lóbulos.

Los basófilos constituyen en la sangre aproximadamente el 1% total de leucocitos. Tienen una capacidad fagocítica limitada, su función primordial es la de servir como células de ataque (blanco) para ciertos anticuerpos en reacciones anafilácticas y alergias, y en la inmunidad antiparasitaria(3). Su papel principal está en el proceso de la inflamación ya que es la célula productora de los mediadores primarios de este proceso(2).

## 1.2 SISTEMA FAGOCITARIO DE MONONUCLEARES

El conjunto de células que están encargadas principalmente de retirar sustancias extrañas y restos celulares se conoce como Sistema Fagocitario de Mononucleares. Las células que lo constituyen se llaman macrófagos(1).

Los monocitos circulantes en la sangre son macrófagos inmaduros y son continuamente liberados de la médula ósea(1,2). Los monocitos se originan de la célula pluripotencial de la médula que da lugar al monoblasto, célula que se multiplica progresivamente y mediante procesos de maduración se transforma en metamonocito y finalmente en monocito. El proceso de maduración se caracteriza por la aparición en el citoplasma de gránulos ó lisosomas, que no son otra cosa que sacos de almacenamiento de enzimas. El monocito entra al torrente circulatorio y de ahí pasa a los tejidos donde se transforma en macrófago para recorrer los espacios intersticiales en busca de antígenos ó elementos extraños. Del mismo monocito se derivan las células fijas, que en distintos órganos cumplen una función fagocitaria(1,3). En el hígado se convierten en células de Kupffer, que firmemente ancladas en los sinusoides hepáticos, extienden pseudópodos para fagocitar los agentes que puedan entrar en la circulación portal. También da lugar a las células reticulares de órganos linfoides, a los osteoclastos, a los macrófagos alveolares, a los macrófagos peritoneales y en los procesos de inflamación crónica, a las células multinucleadas ó células de Langerhans(1,2,3,5).

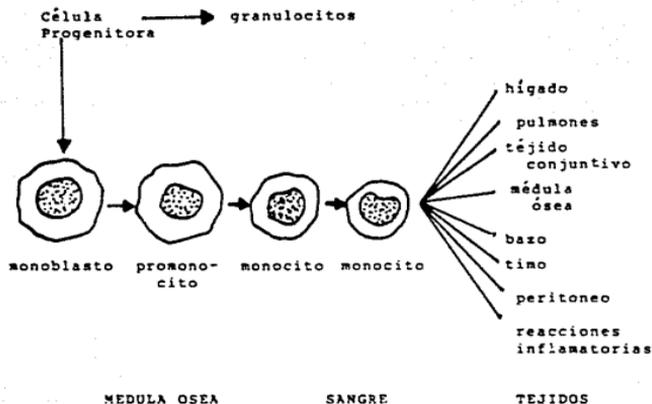


Fig. 1.3 Proceso de maduración de los macrófagos a partir de células progenitoras (Jan Klein, 1997).

Los macrófagos presentan distintas formas, pero en general se trata de células redondeadas, presentan mucho citoplasma y en cuyo centro se encuentra un núcleo único, redondeado ó en forma de riñón y una agrupación de gránulos acidófilos (fig. 1.4)(1,5).

El factor estimulador de la formación de colonias (CSF) es responsable de la producción de monocitos a nivel de médula ósea, es producido por diversas células especialmente por los linfocitos T. Otro factor refuerza su cometido, el factor incrementador de la monopoiesis (MIM), que estimula la multiplicación de los promonocitos. Por otro lado, el control negativo para suspender la producción de macrófagos, una vez controlado el proceso inflamatorio ó controlada la infección, se debe a una sustancia liberada por los heterófilos llamada inhibidora de la actividad de las colonias (CIF). Aparentemente esta sustancia no es otra que la lactoferrina, presente en algunos de los granulocitos y que al liberarse inhibe la producción del CSF por parte de los macrófagos (2).

La mayor parte de macrófagos tienen una corta vida y existen relativamente pocas reservas de estas células, produciéndose en la médula ósea en forma acelerada en estados de necesidad, tal como las infecciones (5). En contraposición a los granulocitos, los monocitos no mueren al cumplir su función fagocitaria, pueden reconstruir parte de su arsenal enzimático y armarse nuevamente para un nuevo ataque de fagocitosis (2).

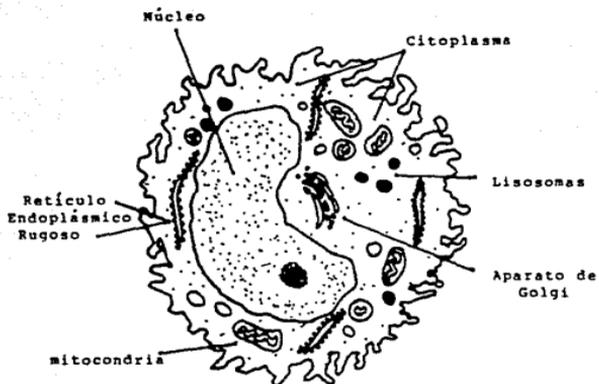


Fig. 1.4 Principales características estructurales de un macrófago (Tizard, 1986).

Los fagocitos comprenden la primera línea de defensa contra agentes infecciosos en el sistema respiratorio. Ha sido demostrado que en el pollo se presenta un bajo número de macrófagos libres residentes en el tracto respiratorio normal(6).

Las células del sistema fagocitario de mononucleares tiene como funciones principales la fagocitosis, la secreción, presentación de antígenos y la citotoxicidad(1,2,3,5).

#### Fagocitosis.

El proceso de fagocitosis por parte del macrófago es similar al de los heterófilos. Los macrófagos son atraídos por quimiotaxis, debida a productos bacterianos y reacciones inmunes, y a la vez también a factores liberados por células dañadas, especialmente heterófilos. De ésta forma, los heterófilos no son sólo los primeros en rodear y atacar a la sustancia extraña, sino que al morir ayudan a facilitar la acumulación de macrófagos en el sitio de invasión. El antígeno se destruye dentro de los macrófagos en forma parecida a como lo hace en los heterófilos(1). Al degradar el antígeno, extrae de él los radicales de mayor capacidad inmunológica, capaces de inducir una respuesta inmune específica y por contacto directo se los presenta al linfocito. Así se inicia su activación que da lugar a la inmunidad específica(2).

### Secreción.

La función secretora de los macrófagos, se basa en la producción de varios factores ó monoquinas, de gran utilidad en la regulación de los procesos de inflamación y de inmunidad específica(?). Algunas de las secreciones por parte de los macrófagos son(1,2,3,5):

- \* componentes del sistema del complemento (C2, C3, C4, C5).
- \* transferrina.
- \* interferones (agentes antivirales).
- \* pirógenos (proteínas que inducen la fiebre).
- \* factor formador ó estimulante de colonias.
- \* factores de la coagulación.
- \* interleucina 1.
- \* leucotrienos.

### Presentación de antígenos.

La importante y frecuentemente esencial parte que juegan los macrófagos en la inmunidad específica es la presentación de antígenos a los linfocitos(5).

Unanue, demostró que el macrófago después de fagocitar una partícula ó antígeno, lo digiere e inicia la síntesis de moléculas especiales que penetran a su membrana celular. Estas moléculas permiten que los linfocitos T que poseen receptores para ellos, se adhieran membrana a membrana para recibir la información sobre las características del antígeno e iniciar la respuesta inmune específica(?). Las moléculas de

antígeno pueden persistir mucho tiempo en la superficie del macrófago, sirviendo de estímulo para la primera etapa de la respuesta inmune: la estimulación de linfocitos sensibles a antígenos(1).

#### Citotoxicidad.

Los macrófagos juegan un papel muy importante frente a las células malignas. La activación de los macrófagos por parte de los linfocitos, y la presencia de anticuerpos que sirven como puente entre las células malignas y el macrófago de citotoxicidad mediada por anticuerpos, son factores que incrementan esta importante función de defensa macrofágica contra los procesos malignos(2).

Los macrófagos pueden atacar células tumorales y células infectadas con virus, por mecanismos específicos contra el antígeno ó por unos menos específicos. Cuando se da la activación, los macrófagos pueden inhibir la replicación de células tumorales ó destruirlas, en raras ocasiones a células normales. Esta función es inespecífica en aquellos que no requieren de procedimientos de inmunización y es directamente contra gran cantidad de componentes químicos específicos a algunas células tumorales.

Los macrófagos pueden además matar células por dos mecanismos antígeno-específicos. En el primero el anticuerpo depende de la célula mediadora de la citotoxicidad, la citotoxicidad sigue al reconocimiento del anticuerpo específico unido a las células blanco(target), probablemente involucran do receptores específicos. En el segundo un factor liberado por linfocitos T interviene en la citotoxicidad(5).

### 1.3 FAGOCITOSIS

La función principal del sistema mieloide y del sistema fagocitario de mononucleares representados respectivamente por los heterófilos y macrófagos, es la de destruir sustancias extrañas mediante la fagocitosis. La fagocitosis de gran cantidad de materiales es la más obvia e importante de las funciones de los macrófagos(1,2,5).

El término fagocitosis deriva del griego phagein-ingestión, kytos-célula, osis-condición, que significa ingestión por células(1,3).

Tizard I.R. define la fagocitosis como un fenómeno mediante el cual ciertas células pueden enlazar, ingerir y destruir sustancias extrañas.

Otros autores la definen como la función por la cual las células especializadas buscan, localizan, identifican e introducen a su citoplasma partículas ó agentes extraños para matarlos y digerirlos. Es la ingestión y digestión de partículas por células(2,3).

El fenómeno de la fagocitosis se divide en forma conveniente en las siguientes etapas: Quimiotaxis, Adherencia, Ingestión, Degranulación, Muerte y Digestión (fig. 1.5)(1,3,5).

#### Quimiotaxis.

Las células fagocíticas están dotadas de movimiento que les permite "patrullar" todos los tejidos del organismo en busca de microorganismos ó sustancias extrañas que deben ser captadas y destruidas. El control de los movimientos celulares es responsabilidad de un sistema conocido como quimiota



Fig. 1.5 Fenómeno de la Fagocitosis(Tizard,1996).

xis(2,3).La quimiotaxis(chemo-juco, líquido; axis-movimiento) se define como el movimiento dirigido de los fagocitos bajo el influjo de estímulos químicos; este movimiento depende de la estimulación de factores quimiotácticos(1,2). Las células fagocíticas poseen en su membrana receptores para los distintos factores quimiotácticos.

Los factores quimiotácticos son sustancias capaces de originar movimientos dirigidos de células; estos factores se dividen en los siguientes grupos:

- a.- Factores de origen bacteriano y viral.
- b.- Componentes del sistema del Complemento (C3a, C5a, C3 convertasa, complejo C5C6C7).
- c.- Factores elaborados por células del sistema inmune.
- d.- Factores misceláneos.

#### Adherencia.

Una vez que la célula fagocitaria llega al sitio de mayor concentración de factores quimiotácticos debe identificar la partícula extraña que debe ser fagocitada. Esta función se cumple por la presencia de receptores que reconocen las características de los agentes patógenos ó de las células extrañas ó anticuerpos adheridos a ellos. Normalmente este proceso de reconocimiento de las partículas que se han de fagocitar se realiza por la adhesión(2).

En condiciones normales esta adhesión no ocurre espontáneamente, ya que tanto las células como las sustancias extrañas poseen carga eléctrica neta negativa (potencial zeta)

- 1 partícula extraña
- 2 receptor Fc
- 3 Inmunoglobulina
- 4 receptor C3b
- 5 C3b

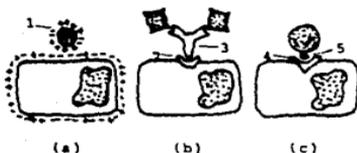


Fig. 1.6 Mecanismos de adherencia de un macrófago a una partícula extraña. a: adherencia no inmunológica; b: adherencia inmunológica (mediada por anticuerpos y receptores Fc); c: adherencia inmunológica (mediada por C3b y receptor C3b ((Jan Klein, 1987)).

y se repelen. En este caso se hace necesario neutralizar dicha carga revistiendo la partícula con proteínas de carga positiva.

Las sustancias que favorecen de este modo la adherencia se llaman opsoninas (del griego, opson-preparación de la comida)(1). Las opsoninas son sustancias que facilitan la fagocitosis(2); facilitan la ingestión de materiales por macrófagos y granulocitos(5).

Las células fagocitarias presentan receptores específicos para las opsoninas, tanto para las derivadas del Complemento, como las de tipo de inmunoglobulinas ó anticuerpos. Los anticuerpos y el Complemento pertenecen de este modo al grupo de sustancias reconocidas como opsoninas(2,5).

Algunos macrófagos contienen receptores en su superficie los cuales reaccionan directamente con algunos objetos. Los virus, P.E. pueden ser absorbidos por receptores específicos, adherirse e iniciar su replicación ó ser destruidos. Otros receptores específicos antes mencionados sacan partido de anticuerpos específicos producidos por células plasmáticas(5). Los receptores Fc(PCR) que se unen al extremo de la molécula de anticuerpo, particularmente cuando estos anticuerpos se encuentran adheridos a antígenos específicos por la porción Fab del anticuerpo para agrupar moléculas de antígenos. Hay receptores del Complemento(CR) que pueden unirse a uno de los componentes activados(C3b) del sistema del Complemento(C). El C puede ser activado y unirse a la porción Fc del complejo Ag-Ac(antígeno-anticuerpo) por la vía clásica de activación, por algún material extraño incluyéndose la



Fig. 1.6(B) Diagrama que ilustra los mecanismos de fagocitosis y el sistema lisosomal (Powell P.C., 1982).

pared celular de bacterias como salmonella y coliformes, y algunas células tumorales; el C puede activarse y unirse directamente (vía alterna) (fig. 1.6)(5).

#### Ingestión.

Una vez que la célula fagocitaria por medio de sus receptores de membrana, ha establecido contacto con la membrana de la partícula que debe ser fagocitada, ó con moléculas de anticuerpos ó de C3b que se encuentren adheridas a estas partículas, se produce la activación local de la membrana del fagocito; el citoplasma se desplaza, rodea la partícula y la engloba por completo(1,2).

El período comprendido entre el ataque de la partícula a fagocitar hasta la completa desaparición de la partícula dentro de la célula representa la tercera etapa de la fagocitosis; la ingestión ó fagocitosis en el estricto sentido de la palabra (fagocitosis per se)(3).

El contacto de la partícula con la membrana plasmática del fagocito inicia una serie de eventos. Para describirlos se han propuesto algunos mecanismos por los cuales la ingestión se lleva a cabo. El primer mecanismo propuesto en 1976 por T.P. Stossel y J.M. Nortwig, tiene como papel central la proteína actina-ligada; mecanismo para la formación de pseudópodos (fig. 1.7). Otro mecanismo conocido como el modelo de cremallera de la fagocitosis, propuesto por Klebanoff S.J. y R.A. Clark en 1978; propuesto como un mecanismo similar al cierre de una cremallera ó cierre (fig. 1.8)(3).

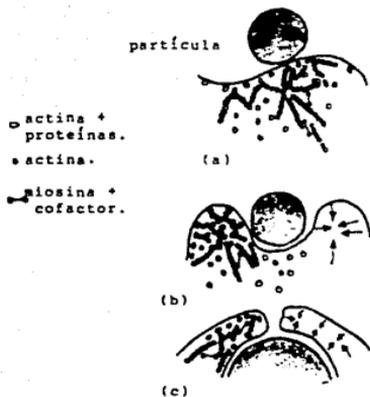


Fig. 1.7 Mecanismo para la formación de pseudopodos.

a: contacto entre la partícula y facocito dan la activación ó la liberación de la proteína actina del plasma celular. b: interacción entre actina-miosina-cofactor. c: contracción del citoplasma, formando pseudopodos (Jan Klein, 1972).

En forma general este mecanismo se puede explicar como el proceso en el cual las prolongaciones de la membrana de la célula fagocítica rodean por completo a una partícula, se fusionan las prolongaciones en la parte distal y forman una vacuola fagocítica cuya pared es una porción de la membrana celular, y en cuyo interior queda atrapada la partícula ingerida. En el transcurso de la formación de esta vacuola fagocitaria, una enzima que esta presente en la membrana del fagocito, la NAD es arrastrada al interior de la vacuola donde se óxida a NADH iniciando con esto el proceso de destrucción de la partícula(2).

La ingestión puede ser inespecífica y movida por propiedades físicas del propio objeto ó mediado por receptores específicos; la fagocitosis inespecífica es vital para mantener la constitución física de los animales al reconocer células viejas y muertas, siendo suficientemente selectivo para distinguir células no viables de las viables(5). La ingestión específica ha sido descrita anteriormente en la etapa de la adherencia.

#### Degranulación.

La partícula ingerida y atrapada en el citoplasma de la célula fagocitaria ocupa un espacio llamado fagosoma(1). Tan pronto como se forma el fagosoma, los movimientos dentro del citoplasma se activan, y como consecuencia los lisosomas se aproximan a la membrana del fagosoma(2).

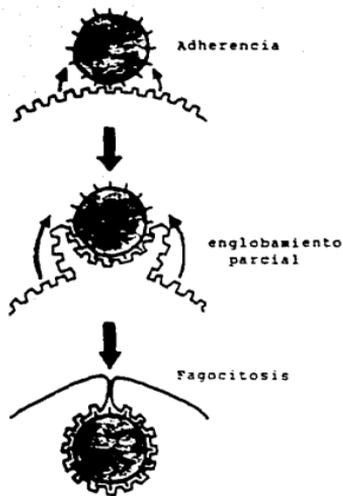


Fig. 1.8 Modelo de cremallera de la fagocitosis(Jan Klein,1982).

La digestión se lleva a cabo por una reserva intracelular de enzimas hidrolíticas y el sistema lisosomal. Estas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso y empaquetadas en vesículas membranosas conocidas como lisosomas primarios. Estas vesículas se fusionan con fagosomas que contienen material recientemente ingerido, convirtiéndose estos en lisosomas secundarios los cuales en su momento pueden fusionarse con cualquier otro(5).

Los lisosomas del citoplasma al emigrar y fusionarse con el fagosoma forman una vacuola, el fagolisosoma(1,3).

Los lisosomas vierten su contenido enzimático al interior del fagosoma, iniciándose los procesos encaminados a la destrucción y digestión de la partícula fagocitada(2). Las enzimas hidrolíticas específicas trabajan mejor en medios ácidos, el cual es generado en el interior del sistema lisosomal secundario(5).

La degranulación es el proceso en el cual las enzimas de los gránulos lisosomales se vierten a la vacuola fagocítica para permitir la digestión de la partícula fagocitada(fig. 1,9)(2).

Entre las enzimas lisosomales se encuentran la lisozima, capaz de digerir la pared de ciertas bacterias, enzimas proteolíticas, mieloperoxidasas, ribonucleasa y fosfolipasas; en forma conjunta, estas sustancias resultan fatales para casi todos los agentes patógenos aunque como es natural, varía la susceptibilidad de estos(1).

No todo proceso de fagocitosis va acompañado de la etapas de degranulación(2).

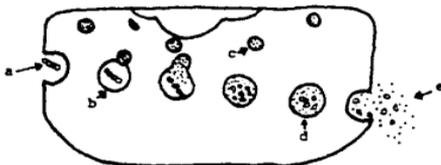


Fig. 1.9 Fagocitosis por un polimorfonuclear. a: antígeno; b: fagosoma; c: gránulos; d: digestión del antígeno; e: fragmentos de antígenos (Rojas, 1983).

#### Muerte, Digestión.

La partícula ingerida ya dentro de la vacuola es inmediatamente atacada por una variedad de mecanismos, todos dirigidos a la muerte y digestión del cuerpo extraño(3). Los procesos químicos que llevan a la muerte del antígeno una vez que se ha producido la degradación interna, son de muchos tipos y se dividen en dos grandes grupos ó categorías: los mecanismos oxígeno dependientes y los oxígeno independientes.

#### Mecanismos oxígeno dependientes.

- \* Formación de superóxido.
- \* Formación de péroxido de hidrógeno.
- \* Activación de halógenos.
- \* Descarboxilación de aminoácidos.

#### Mecanismos oxígeno independientes.

- \* Peroxidasa.
- \* Lisozima.
- \* Lactoferrina.
- \* Enzimas hidrolíticas.
- \* Proteínas catiónicas.
- \* Cambios de Ph.

**CAPITULO 2**

**ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE.**

## 2.1 FUENTE DE CELULAS LINFOIDES

A pesar de que la mayor parte de la captación y modificación de los antígenos corresponde a los macrófagos, el establecimiento de la respuesta inmune es asunto de los linfocitos(1). Estos linfocitos son las pequeñas células redondas, con poco citoplasma, núcleo redondeado, y cromatina dispuesta en masas gruesas(1,3), que constituyen la variedad celular predominante en los órganos linfoides(1). Su principal función es la producción de anticuerpos ó la especialización de células en respuesta a un antígeno unido al macrófago. Tales respuestas se originan dentro de los órganos linfoides, los cuales representan un ambiente propicio para la interacción entre linfocitos, macrófagos y antígenos(1).

En las aves los precursores de los linfocitos se originan en el saco vitelino y migran al interior del embrión, hacia la médula ósea, la bolsa de Fabricio y el timo(fig. 2.1)(9,13).

En la vida temprana del embrión de pollo, el timo y la bolsa se desarrollan como vástagos retículoepiteliales de la faringe rudimentaria y la cloaca, mismas que son infiltradas por células hematopoyéticas originales derivadas del saco vitelino -esodérmico(7).

Existen líneas celulares(células Stem) que se originan en el mesenquima del embrión y migran vía el saco vitelino al epitelio rudimentario de la bolsa ó timo, donde se desarrollan a linfocitos B y linfocitos T respectivamente(fig. 2.2)(5). Las líneas celulares producen células progenitoras

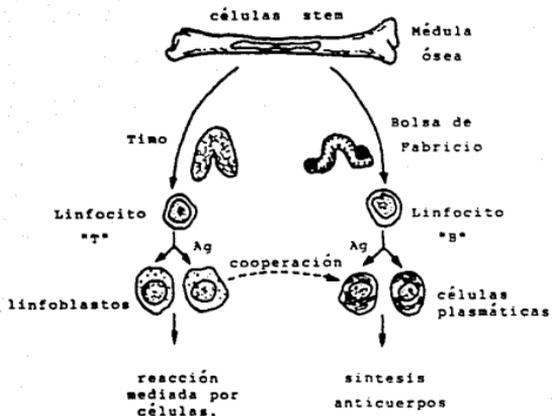


Fig. 2.1 Procesamiento de células de la médula ósea por el Timo y la Bolsa de Fabricio (Roitt Ivan, 1997).

las cuales migran y se ubican en el timo, diferenciándose a timocitos. Estos posteriormente abandonan el timo, maduran a células T inmunológicamente competentes e inician su vida de células circulantes. La mayor parte de las migraciones tienen lugar durante la vida embrionaria y las primeras etapas de la vida; en los adultos, el número de células progenitoras que entra al timo declina gradualmente con la edad.

La más convincente evidencia de que los timocitos se derivan de células migratorias y no del mesenquima ó elementos epiteliales del timo, deriva de estudios realizados por John J.T. Owen y Malcolm A.S. Moore en embriones de pollo.

Algunas investigaciones indican que las células migratorias llegan primero desde el hígado fetal y el bazo fetal, y posteriormente de la médula ósea.

Algunos autores proponen que células obtenidas del saco vitelino, hígado fetal ó bazo fetal ejecutan funciones normalmente atribuibles a linfocitos T maduros.

Las células progenitoras llegan al timo por vía de la sangre, inicialmente del hígado fetal y de la médula ósea; estas entran al timo intercalándose entre las células endoteliales de venulas postcapilares en la médula y en la unión corticomedular. Siendo esta vía de entrada selectiva (evita la entrada de otras células sanguíneas), unidireccional (las células progenitoras penetran pero no pueden regresar), y dinámica(3).

En las aves, representadas por la gallina doméstica, la diferenciación de células B tiene lugar en la bolsa de Fa-

bricio. El epitelio de la bolsa es formado del cuarto al quinto día de la vida embrionaria, siendo colonizado por células B progenitoras (células Stem) que migraron del saco vitelino vía torrente sanguíneo. La mayor cantidad de células progenitoras llegan a la bolsa entre los días 11 y 14 de la vida embrionaria; la llegada de estas células es continua dándose un gran incremento, además de presentarse una rápida proliferación. Alrededor del día 12 de la vida embrionaria las primeras células contienen ya en su citoplasma algunas inmunoglobulinas. Durante la etapa de la incubación, los linfocitos aparecen en la corteza bursal, siendo estos probablemente descendientes de células medulares ó provenientes de fuera de la médula, aunque esto no es claro (3).

Los linfocitos que colonizan el timo se transforman dentro de este órgano en linfocitos responsables de la inmunidad celular (linfocitos T). En las aves los precursores que colonizan la bolsa de Fabricio se transforman en linfocitos responsables de la inmunidad humoral (linfocitos B) (13). Estos eventos normales de desarrollo, que son independientes en su totalidad de cualquier tipo de estimulación antigénica, convierten al timo y a la bolsa de estructuras epiteliales a linfoides (fig. 2.3) (7).

El destino de un linfocito individual es determinado por el sitio en el cual madura dentro del desarrollo del embrión de pollo (5). Los linfocitos en sus nuevos microambientes sufren diferenciación linfocítica y son comprometidas a una subsecuente maduración (7).

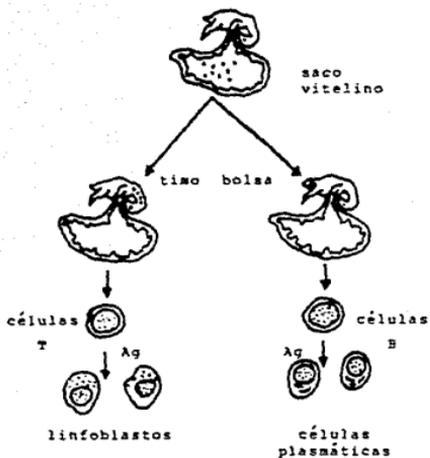


Fig. 2.2 Diferenciación de líneas celulares embrionarias del saco vitelino en la Bolsa de Fabricio y el Timo (Powell P.C., 1982).

La colonización de puntos periféricos por linfocitos desde el timo y la bolsa comienza en los últimos días de incubación, pero ocurre en forma predominante durante las primeras semanas posteriores al nacimiento, cuando el pollito entra en contacto con antígenos ambientales y desarrolla una flora intestinal. Más tarde, la diseminación celular de los órganos centrales a la periferia continúa a un índice decreciente, y cesa antes de que la bolsa y el timo estén involucrados en su totalidad(7).

Los tejidos a los cuales migran los linfocitos provenientes de la bolsa y el timo, los cuales han desarrollado la capacidad para producir anticuerpos ó funciones de inmunidad celular, están integrados principalmente por el bazo, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio, glándula de Harder, hígado, vesícula biliar, páncreas, riñón y a todos los órganos de importancia(8).

## 2.2 ORGANOS LINFOIDES

La base anatómica de la respuesta inmune es el téjido linfoide el cual posee órganos centrales y órganos periféricos (fig. 2.4)(7).

### ORGANOS CENTRALES

Son los órganos cuya función consiste en regular la producción y la diferenciación de los linfocitos. Incluyen el timo (que existe en mamíferos y aves) y la bolsa de Fabricio (solo existe en las aves). Estos órganos surgen en época temprana de la vida a partir de excrecencias en las uniones ectodérmicas (1,7). El timo procede de las bolsas faringeadas tercera y cuarta, y la bolsa se desarrolla a partir de la unión entre cloaca y dérmis. Cada uno de estos órganos está formado por una masa de células epiteliales (1). Después del nacimiento, ambos órganos aumentan en tamaño y peso aunque terminan presentando involución, así que para cuando el ave alcanza la madurez sexual (seis meses), sólo permanecen vestigios atrofiados de los mismos. Los parámetros de crecimiento e involución tímico y bursal varían según las razas.

La función inmunológica principal del timo y de la bolsa que justifica su designación como órganos linfoides centrales es generar los linfocitos, que durante las últimas etapas de vida embrionaria y las iniciales post-nacimiento, colonizan los téjidos linfoides periféricos y los dotan con capacidad inmunológica.

Estos órganos consisten en 2 estructuras distintas desde el punto de vista anatómico (7).

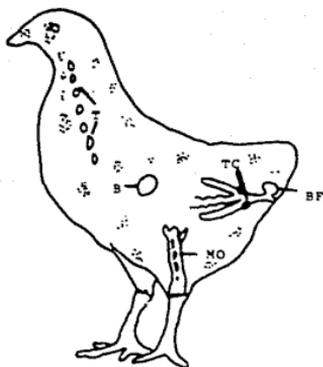
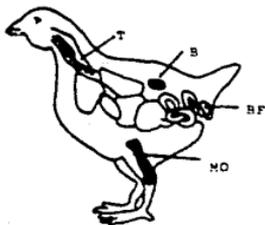


Fig. 2.4 Tejido linfoide en el pollo. BF: Bolsa de Fabricio; T: Timo; S: Bazo; TC: tonsilas cecales; MO: médula ósea. Las áreas punteadas representan focos linfoides en diversos órganos y tejidos (Gordon, 1985) (Jan Klein, 1982).



## TIMO

Es un órgano que ocupa la región anterior del mediastino, en pollos abarca también la parte inferior del cuello hasta llegar a la glándula tiroidea(1) es un órgano multilobulado que se extiende a lo largo del cuello, cercano a las venas yugulares(7). Es un órgano par en el pollo, formado por una serie de lóbulos irregulares separados, de color pálido ó amarillento. En el pollo adulto existen de 3 a 8 lóbulos de tamaño y forma variables. Alcanza su tamaño máximo alrededor de las 17 semanas de edad e involuciona al llegar la madurez sexual(10). El timo está formado por una serie de lóbulos de células epiteliales(1); cada compartimiento tímico aparece subdividido por septos finos en varios lóbulos(7); cada lóbulo está cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo. La parte externa de cada lóbulo, llamada corteza, muestra una densa infiltración de linfocitos pequeños que circundan la médula central(1,7). En la parte central ó interna, la médula la cual contiene linfocitos dispuestos a mayor amplitud y grupos de células reticulares(7).

La sangre que llega al timo proviene de arterias que atraviesan los tabiques de tejido conjuntivo y recorren la unión corticomedular bajo forma de arteriolas. Los capilares que nacen de estas arteriolas entran a la corteza y vuelven a la médula después de formar una aza.

Dichos capilares están cubiertos por una barrera que comprende un endotelio, una membrana basal muy gruesa, y una capa externa y continua de células epiteliales(1).

El timo es la fuente de gran cantidad de linfocitos de la sangre circulante en los animales recién nacidos. Estos linfocitos son conocidos como linfocitos T(1,3,5,7,8). El timo funciona también como glándula endócrina, al secretar sus células epiteliales algunas hormonas; siendo las más importantes la timosina, timopoyetinas y FTS(factor tímico del suero)(1).

#### BOLSA DE FABRICIO

La bolsa de Fabricio es un órgano linfoepitelial que existe en las aves pero no en los mamíferos. Proviene de la unión de ectodermo y endodermo, es un divertículo dorsal de la cloaca semejante a un saco esférico que se conecta con dicha bolsa mediante un ducto corto(1,7). Al igual que el timo, la bolsa alcanza su tamaño máximo durante las primeras 2 semanas después de la salida del cascarón, y sufre después una involución progresiva(1).

La bolsa está formada por células linfoides que se incluyen dentro del tejido epitelial. Este tejido reviste una bolsa hueca que comunica con la cloaca mediante un conducto. Dentro de la bolsa, se localizan grandes pliegues de epitelio que se extienden dentro de la luz del órgano(1). La mucosa de la luz bursal se encuentra plegada ampliamente, cada pliegue contiene numerosos folículos linfoides separados de otros por medio de fibras de tejido conjuntivo(7). Cada folículo linfóide se divide en una zona cortical y una medular (fig. 2.5)(1). En la red reticular de los folículos, aparecen

linfocitos apiñados de forma muy densa que ocupan una zona cortical externa, los cuales se encuentran separados de los linfocitos de la médula por una membrana basal y una capa simple de células epiteliales, en donde dichas células se unen con el epitelio de la mucosa(7).

La bolsa involuciona cuando los pollos llegan a la madurez sexual(1).

La bolsa es un órgano linfático primario cuya función es servir de sitio de maduración y diferenciación de las células del sistema productor de anticuerpos; denominándose a estas células como linfocitos B(1,3,5,7,8). La bolsa sirve también como órgano linfático secundario, al ser capaz de captar antígenos y efectuar cierta síntesis de anticuerpos; contiene también un pequeño foco de linfocitos T en la parte dorsal a la abertura del conducto. Es probable que la bolsa efectúe numerosas funciones diferentes y que no debe seguir siendo considerado como órgano linfático central puro (1).

En las aves la bolsa continúa su función productora de células B durante toda la vida, aun cuando declina gradualmente con la edad. En mamíferos, el sitio de producción de linfocitos B se ubica en el hígado fetal y bazo, y es transferido a la médula ósea en los adultos(3).

La administración de cyclophosphamide a pollos de 5 semanas de edad provoca la eliminación de linfocitos de la médula de la bolsa, descubriéndose la presencia de células dendríticas próximas al borde corticomedular. Las células dendríticas son denominadas células secretoras en deferencia

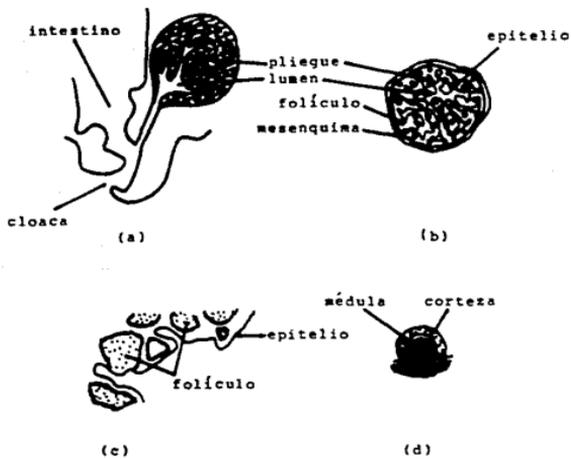


Fig. 2.5 Bolsa de Fabricio del pollo.(a)corte sagital de la región cloacal.(b)corte transversal de la Bolsa.(c)pliegues del epitelio con folículos.(d)folículo linfóide(Jan Klein,1982).

a la marcada acumulación en su membrana de una sustancia oscura. Se ha propuesto que las células secretoras influyen la inducción de células B.

Estudios realizados en la bolsa de Fabricio del estornino (*Sturnus vulgaris*), han demostrado que no existen diferencias notables entre la bolsa de las diferentes aves. En la médula de la bolsa del estornino se observaron células que se tiñen levemente, presentan un núcleo central que puede ser lobulado ó elongado. Esta célula la cual contiene un citoplasma prominente, en ocasiones gránulos, y una superficie rugosa siendo similar a las células secretoras en la bolsa del pollo.

Las células secretoras son las únicas células medulares de la bolsa que contienen gránulos en su voluminoso citoplasma, y exhiben procesos de encubrimiento en asociación con una fina sustancia granular; características que refuerzan la similitud con las secretoras del pollo.

El microambiente de la bolsa de los pollos depende del funcionamiento de células secretoras para el normal crecimiento-desarrollo (folículo bursal) y subsecuentemente la inducción de células B.

Se ha demostrado sin equivocaciones que las células secretoras son la llave para la inducción de células B en el pollo, resultando esto de interés taxonómico para determinar si las células secretoras ejecutan las mismas funciones en todas las aves (9).

Desde el descubrimiento por Glick en 1956 de que la bolsa de Fabricio es la responsable de la capacidad de las aves para desarrollar respuesta por anticuernos, investigaciones en los pollos han contribuido grandemente para la comprensión de los mecanismos inmunológicos en todas las especies. Aunque algunos aspectos son propios de las aves, los sistemas inmunes de los vertebrados superiores son generalmente similares(5).

El saco vitelino es una membrana extraembrionaria que encierra a la yema, se presenta durante el proceso de incubación; posteriormente el saco vitelino es incorporado al interior de la cavidad abdominal y de ahí hacia el intestino.

El saco vitelino es el mayor órgano hematopoyético durante la vida embrionaria (fig. 6.1).

La superficie del saco es más grande entre los 6 y 12 días de incubación y posteriormente decrece hasta que es absorbido en la cavidad abdominal. Durante este proceso el saco vitelino es activamente hematopoyético y es la principal fuente de células progenitoras ó Stem, las cuales migran al timo y bolsa de Fabricio para diferenciarse y madurar(20).

#### ORGANOS PERIFERICOS.

El tejido linfoide periférico está integrado por el bazo, la médula ósea, glándula de Harder, tonsilas cecales y agregados de células linfoides en varios órganos y tejidos (7). Proviene del mesodermo, se forma al final de la vida fetal y persisten durante toda la vida adulta (1).

Los tejidos linfoides periféricos son agregados que se mezclan de linfocitos inmunocompetentes de distinto tipo y que se ocupan de actividades inmunológicas diferentes pero complementarias.

Existen pequeños nodulos de células linfoides asociados con las paredes de vasos linfáticos, que carecen de la estructura y la función filtrante de los ganglios de los linfáticos. Las células linfoides aviares infiltran con rapidez sitios de estimulación antigénica por todo el cuerpo, así que aún en aves normales se encuentran con frecuencia agregados linfoides tales como los pasajes nasales y la parte superior del aparato respiratorio, esófago, intestino y piel (7).

En estos órganos periféricos se localizan macrófagos y células dendríticas que captan y modifican los antígenos; linfocitos T y B que son los encargados de las respuestas inmunes. Por lo tanto la estructura anatómica facilita la captación de antígenos y da mayores posibilidades de que el antígeno ya modificado sea presentado a las células sensibles a ellos (1).

pulpa  
roja -B

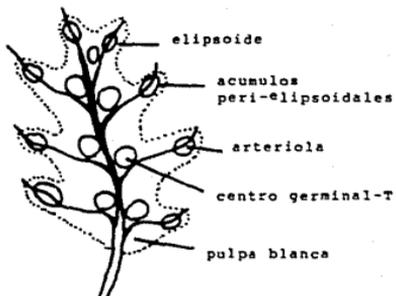


Fig. 2.6 Distribución de células B y células T en  
el bazo (Powell P.C., 1982).

El bazo, principal órgano linfóide periférico se ubica en el camino de los antígenos transportados por la sangre, posee cantidades similares de pulpa roja y blanca(7). El bazo filtra la sangre, permitiendo eliminar las partículas antigénicas y las células sanguíneas viejas(1).

La pulpa roja esta compuesta por senos venosos y tejido esponjoso que contiene células reticulares, macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y células sanguíneas circulantes(7); funciona como almacén de eritrocitos, captación de antígenos y tiene funciones eritropoyéticas(1). La mayor parte de las células productoras de anticuerpos se sitúan en la pulpa roja(5).

La pulpa blanca del bazo se forma por tejido linfóide (1), se rodea por ramas de la arteria esplénica(5). Los vasos que entran al bazo recorren trabéculas musculares antes de llegar a las regiones funcionales del órgano; en el momento de abandonar las trabéculas, las arteriolas se rodean de una vaina de tejido linfóide, que recibe el nombre de vaina linfóide periarteriolar (formada principalmente por linfocitos), posteriormente las arteriolas abandonan esta vaina y se ramifican dando arteriolas cuya característica especial es una pared gruesa, originándose una formación llamada elipsoide(1).

Donde las arteriolas emergen de la pulpa blanca a la pulpa roja la pared vascular se engrosa formando elipsoides los cuales son cubiertos por acúmulos peri-elipsoidales que consisten de células B y antígenos de apoyo a células dendríticas (fig. 2.6). Los elipsoides se especializan en permitir el paso de antígenos de la circulación(5).

Estas arteriolas posteriormente se abren en forma directa ó indirectamente a senos venosos que se vacian en venulas esplénicas.

En distintos lugares de la vaina linfoide periarterio- lar existen folículos primarios formados principalmente por linfocitos B. Cuando existe una estimulación antigénica estos folículos desarrollan centros germinales y se transforman en folículos secundarios cada folículo está rodeado por una capa de células T(1)(fig. 2.7).

En la pulpa blanca se observan capas de pequeños linfocitos dependientes del timo y de los centros germinales circunscritos que a su vez dependen de la bolsa, en los cuales predominan los linfocitos medianos y grandes(7).

Los centros germinales son los sitios de proliferación de células B inmunocompetentes(8); consisten principalmente de numerosas células linfoides pertenecientes a la línea celular -B(linfocitos B). Estas células son denominadas germinocitos ó germinoblastos, y se transforman finalmente en células plasmáticas por una estimulación antigénica; en otras palabras los centros germinales parecen ser el sitio de maduración para los precursores de las células plasmáticas. De cualquier manera, las células plasmáticas maduras no se establecen en los centros germinales.

En el base del nudo los centros germinales se encuentran rodeados por un seno de tejido conjuntivo y no presentan vasos sanguíneos. Este centro es formado por numerosas células derivadas de un tejido linfoide perielipsoidal, segui-

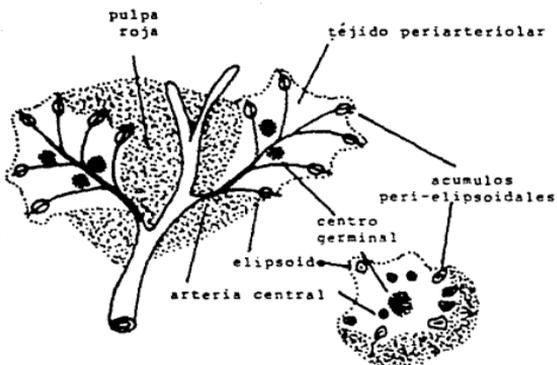


Fig. 2.7 Diagrama que representa el bazo de un pollo adulto(Free-man,1904).

do de una estimulación antígenica. Se ha establecido la posibilidad de que los centros germinales se dividan en 2 tipos: uno el proporcionar memoria inmunológica y la otra para originar células productoras de inmunoglobulinas(11).

En 1959, Bang y Bang describieron la localización de áreas que contienen células linfoides en la región de la cabeza de las aves domésticas. Una de las más prominentes estructuras mencionadas es la glándula de Harder.

La glándula de Harder (glándula de la membrana nictitante) se ubica en la órbita ocular; es un componente estructural tubulo-acinar que produce una secreción merócrina y que se localiza medialmente al ojo y es cubierto por él. Es la principal glándula ocular en las aves. Es un órgano secretorio sumamente poblado por células plasmáticas(10,16).

La glándula de Harder contiene grandes acumulaciones de linfocitos algunos de los cuales se disponen en folículos con centros germinales. Algunas investigaciones indican que el mayor número de células linfoides en la glándula de Harder presentan determinantes de inmunoglobulinas en sus superficies y responden a la estimulación antigénica(10). Además ha sido comprobado que la glándula sirve como vía importante para el flujo de anticuerpos producidos hacia la región de la cabeza. Los anticuerpos producidos proporcionan inmunidad local en el ojo y el tracto respiratorio alto(10, 16).

Ha sido estudiado el efecto de la adenoctomía de la glándula de Harder sobre la respuesta de anticuerpos en pollos, resultando esta extirpación en una disminución con-

sistente de los niveles de anticuerpos en las lágrimas. Este resultado fue discutido describiendo la importancia de la glándula de Harder como fuente de anticuerpos, para los antígenos aplicados vía ocular y su importancia como una ruta de egreso de anticuerpos(10).

La glándula lagrimal es otra glándula de la órbita ocular en las aves está menos desarrollada que la glándula de Harder. La glándula lagrimal consiste de un componente estructural tubulo-acinar, con algunas infiltraciones de linfocitos y pocas células plasmáticas.

La extirpación de la glándula de Harder incrementa el número de células plasmáticas en la glándula lagrimal posiblemente como un mecanismo compensatorio.

Las glándulas de Harder y lagrimal producen secreción mucosa la cual limpia y humedece la córnea y lubrica la membrana nictitante. Con la ausencia de la glándula de Harder, la glándula lagrimal se encarga de realizar el papel de la glándula de Harder.

La médula ósea ha sido poco considerada como un tejido linfopoyético en las aves, pero es evidente que efectúa funciones como fuente de células progenitoras (Stem) bursales y tónicas, y además como un tejido linfóide secundario(16).

Es conocido que una considerable cantidad de tejido linfóide está incluido en las paredes del tracto gastrointestinal y respiratorio. En las aves domésticas, estos tejidos linfoides se designan como tejido linfóide periférico. Los tejidos linfoides asociados al tracto digestivo están formados por agregaciones de linfocitos ó nodulos linfoides

en la lámina propia ó submucosa desde la faringe hasta el recto; los cuales incluyen en los pollos, las toncillas esofágicas, el divertículo de Meckels, placas de Peyer y las tonsil las cecales; siendo estos tejidos linfoides periféricos bien desarrollados en el tracto digestivo(12).

Han sido detectadas estructuras semejantes a pequeños nodulos linfoides los cuales no presentan centros germinales, en la parte baja del esófago y el proventrículo. Nodulos linfoides de tamaño mediano los cuales presentan 1 ó 2 centros germinales, se encuentran presentes en la faringe y regiones pilóricas, y además en la larínge. Conglomerados de numerosos nodulos linfoides bien desarrollados contienen más de 3 centros germinales y se localizan exclusivamente en la zona comprendida entre la porción final del esófago y el proventrículo, denominándose a estos como tonsilas palatinas en los maríferos; además ejercen algunas funciones similares con otros tejidos linfoides, dando inmunidad local en las mismas cosas como sucede con las placas de Peyer y las tonsilas cecales(12). Los focos linfoides que se encuentran en órganos como el proventrículo y intestinos, consisten en masas difusas no encapsuladas de pequeños linfocitos y centros germinales de tamaño variable que a su vez consisten de linfocitos B, células dendríticas y macrófagos(7).

Ha sido reportado que los tejidos linfoides a nivel del tracto respiratorio, están constituidos principalmente por conglomerados de linfocitos a nivel de la bifurcación de los bronquios; descritos en el pollo como protuberancias linfoides similares a pequeños dedos, de la superficie bron-

quial, observables a simple vista. En el mesobronquio, donde los cartílagos han desaparecido, se observan grupos de nodulos linfoides en protusiones de la mucosa en forma de hongo hacia el lumen del bronquio. Estos nodulos presentan 1 ó 2 centros germinales; el epitelio que cubre los nodulos linfoides se encuentra infiltrado con linfocitos. Se ha reportado que estos tejidos linfoides en la mucosa del mesobronquio corresponde a las tonsilas(12).

Los tejidos linfoides a nivel del tracto digestivo y respiratorio se cree sirven en el funcionamiento del sistema inmune vinculado con la inmunoglobulina IgA-secretora, para el reconocimiento de antígenos y producción de anticuerpos(12).

### 2.3 DIFERENCIACION ENTRE LINFOCITOS T Y B

Existen linfocitos en dos distintas poblaciones las cuales difieren funcionalmente y bioquímicamente. Estos son conocidos como linfocitos B (aquellos dependientes de la hormona de Fabricio) y linfocitos T (los dependientes del timo)(5).

Los linfocitos T y B han sido reconocidos en poblaciones separadas tomando en consideración varios criterios que incluyen inicialmente las propiedades funcionales y posteriormente las características de su superficie celular(5,14).

Las células B proveen de inmunidad humoral y su única función es la síntesis y secreción de anticuerpos ó inmunoglobulinas circulantes. La inmunidad humoral es la inmunidad debida a los anticuerpos circulantes(5,8,13,14).

Las células T son responsables de la inmunidad mediada por células y en forma conjunta regula la respuesta de anticuerpos por estimulación y efectos supresores hacia las células B. La inmunidad celular es mediada por los productos linfocitarios llamados linfacinas, que constituyen una importante defensa contra ciertos microorganismos, incluyendo algunos virus, patógenos bacterianos intracelulares y hongos; además se incluyen en el reconocimiento y destrucción de tumores, y en el rechazo de injertos (5, 8, 13, 14).

Observaciones en pollos con inmunodeficiencia inducida por químicos ó mediante la bursectomía han demostrado que los anticuerpos humorales son importantes en la protección contra virus de la Influenza Aviar, virus de la enfermedad de Newcastle, contra E. coli y Salmonella thyphimurium. En contraste, condiciones en las cuales la inmunidad mediada por células es dañada, predisponen a infecciones severas como el virus pox del pollo, Laringotraqueitis Infecciosa, Mycobacterium avium y especies de Eimeria (5).

Los linfocitos T y B tienen aspecto idéntico, y no se pueden distinguir por su forma. Por lo tanto para diferenciarlos es necesario identificar ciertos aspectos funcionales característicos de cada tipo. Uno de estos métodos consiste en identificar antígenos de superficie celular característicos, otro método consiste en la demostración de receptores característicos en la superficie celular: así las células T de casi todas las especies tienen receptores que les permiten unirse a eritrocitos extraños. En contraste los linfocitos B poseen receptores para las regiones Fc de las in-

munoglobulinas, que les permiten formar rosetas con eritrocitos recubiertos con anticuerpos. Estos métodos para distinguir las distintas poblaciones de linfocitos se utilizaron inicialmente en los ratones, actualmente se desconoce el valor real de los mismos para hacer esta distinción en los animales domésticos(1).

**CAPITULO 3**

**ANTICUERPOS.**

La inmunidad humoral es la inmunidad debida a los anticuerpos circulantes que son las fracciones del suero llamadas inmunoglobulinas. Los anticuerpos son glicoproteínas las cuales pertenecen a la fracción gama-globulina del suero; son producidos por células plasmáticas en respuesta a la interacción entre antígenos específicos y los linfocitos B sensibles a ellos(1,5,7,13,15).

Los anticuerpos poseen la capacidad de unirse específicamente al antígeno que provocó su producción y apresurar su destrucción ó eliminación(1,5,15).

### 3.1 NATURALEZA DE LOS ANTICUERPOS

Las moléculas de anticuerpos, igual que otras proteínas, se pueden clasificar desde el punto de vista fisicoquímico, en función de solubilidad, carga electrostática, peso molecular y estructura antigénica.

Ha sido demostrado que ciertas proteínas precipitaban cuando se mezclaba el suero con un volumen igual de solución saturada de sulfato de amonio, mientras que otras seguían disueltas. Las proteínas que precipitaban recibieron el nombre de globulinas, mientras que las que seguían disueltas fueron denominadas albuminas. Los anticuerpos se pueden separar del suero por esta reacción perteneciendo de este modo al grupo de las globulinas.

Puesto que las moléculas de proteínas consisten en cadenas de aminoácidos unidos entre si, algunos de los cuales son ácidos y otros básicos, la carga de

una molécula de proteína depende de su composición en ácidos y bases; siendo este valor característico para cada proteína. Así, en una mezcla de proteínas es factible separar las proteínas unas de las otras al exponerlas a un potencial eléctrico fijo, técnica conocida como electroforesis. Si se aplica esta técnica al suero completo, se obtienen cuatro fracciones de éste. Una de las fracciones obtenidas corresponde a una proteína única, la albumina sérica; las otras tres fracciones son globulinas que se dividen en alfa, beta y gama, en función de su movilidad electroforética (1). En el suero las inmunoglobulinas se encuentran dentro de la fracción beta y gama de las globulinas (15). En vista de que las moléculas de anticuerpos son globulinas, se les conoce como inmunoglobulinas (Iq). Se emplea el término inmunoglobulina para describir a todas las proteínas que poseen actividad de anticuerpo.

Además de su carga, las proteínas se caracterizan por su peso molecular. Para medirlo se utilizan varias técnicas; el método utilizado con mayor frecuencia consiste en establecer la rapidez con la cual las proteínas sedimentan, estableciéndose una "constante de sedimentación" para cada proteína, expresándose como valor "S" (referido al coeficiente de sedimentación de una proteína medido por la técnica de Svedberg) (35). El peso molecular de los anticuerpos oscila entre 160,000 y 1,000,000 y las constantes de sedimentación fluctúan entre 6.6 y 19 S (15).

Las inmunoglobulinas al pertenecer al grupo de proteínas, se catalogan como excelentes antígenos cuando son aplicadas

mediante la inyección a animales de otras especies; como con secuencia es factible el preparar antisueros que reaccionen con las moléculas de inmunoglobulinas. Posteriormente, se recurre a estos antisueros para demostrar que las inmunoglobulinas son antigénicamente heterogéneas, y se dividen en diferentes clases; las cuatro principales clases de inmunoglobulinas reconocidas con éstos métodos han sido llamadas IgM, IgG, IgA e IgE(1).

### 3.2 ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS

La unidad molecular básica de las inmunoglobulinas de cada clase esta constituida por una unidad simétrica que contiene 4 cadenas de polipéptidos en forma de "Y", unidos entre ellas por puentes disulfuro(1,5,13,15).

Dos de las cadenas se conocen como "pesadas", por presentar un peso molecular de 50,000. Las otras dos cadenas son las "ligeras" por presentar un peso molecular de 25,000 (fig. 3.1)(1,15).

Cada molécula de anticuerpo tiene dos sitios para combinarse con el antígeno y una cola extendida que se relaciona con algunas actividades biológicas como la unión a superficies celulares, paso através de membranas y la fijación del C(7).

Funcionalmente cada molécula consiste de dos partes. Un extremo que involucra la unión del anticuerpo con los antígenos (porción Fab, del ingles antigen binding), que varía en estructura. La porción Fab presenta una región variable, la cual esta determinada por una variabilidad en las secuen-

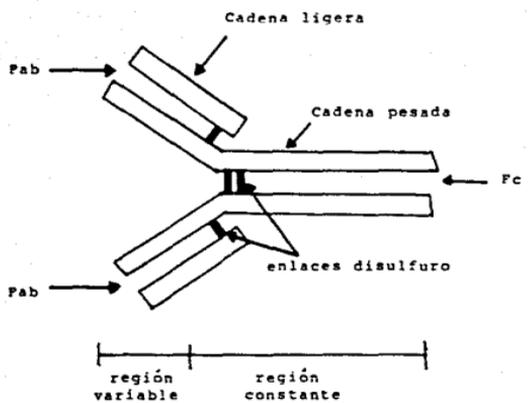


Fig. 3.1 Unidad molecular básica de las inmunoglobulinas (Tizard, 1986).

cias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras(1,5,13, 15).Esta es necesaria porque cada antígeno es un modelo en estructura para su anticuerpo respectivo(5).

El otro extremo de la molécula es relativamente constante en composición y es llamada la región constante ó Fc (5).La porción Fc corresponde a la región constante de las cadenas pesadas(15).Esta región es la parte responsable para la activación biológica de los anticuerpos(fijación del C, unión a fagocitos), además es responsable de las diferencias antigénicas de las diferentes clases de inmunoglobulinas(fig. 3.1)(1,5,15).

La diferencia en clases depende de la secuencia de aminoácidos en el par de cadenas de polipéptidos de cada molécula de anticuerpo(cadenas pesadas),y además de el número de unidades básicas de 4 cadenas de polipéptidos(monómeros) en cada molécula de anticuerpo(5).

Cada cadena de polipéptidos,tanto las ligeras como pesadas se dividen en dos regiones diferentes.La porción amino terminal(extremo que contiene un grupo amino libre)denominada como región variable(V)y una porción carboxilo terminal(extremo que posee un grupo carboxilo libre)la región constante(C)(1,35).

Las regiones variables poseen aproximadamente 110 aminoácidos y representa más ó menos la mitad de la cadena ligera ó una cuarta parte de la cadena pesada.Se ha observado que ciertas áreas dentro de las regiones variables son mucho más variables que otras,denominándose como hipervaria-

bles. Las regiones hipervariables de una cadena ligera y una pesada actúan conjuntamente para formar un sitio de unión para antígenos(1).

Las regiones constantes de las inmunoglobulinas comprenden las mitades correspondientes al extremo C de cada cadena ligera, y las tres cuartas partes del extremo C de cada cadena pesada. La región constante de las cadenas ligeras (CL) comprende aproximadamente de 110 aminoácidos, mientras que la región constante de cada cadena pesada (CH) consta de 330 aminoácidos.

Las cadenas de polipéptidos no existen tridimensionalmente como secuencias lineales de aminoácidos, sino que se presentan plegadas por enlaces disulfuro en regiones globulares llamadas dominios. Los dominios en las cadenas pesadas se designan VH y CH1, CH2, CH3, y los dominios en las cadenas ligeras se designan como VL y CL (Fig. 3.2) (1, 35).

Las cadenas ligeras se dividen en dos tipos llamados Kappa y Lambda, sobre la base de sus determinantes antigénicos y la secuencia de aminoácidos que presenten. Una inmunoglobulina determinada contiene siempre cadenas Kappa ó Lambda idénticas, nunca una mezcla de las dos (1, 35).

Las cadenas polipeptídicas de las inmunoglobulinas correspondientes a las cadenas Kappa y Lambda de tipo ligero humano, han sido encontradas en todos los mamíferos y especies aviares (35).

Las inmunoglobulinas poseen diversas actividades entre las que están la fijación de complejos inmunes sobre las células

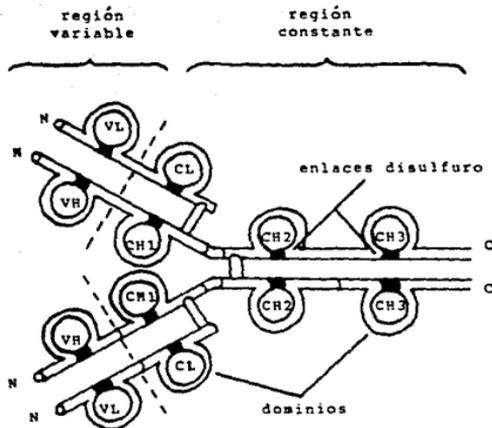


Fig. 3.2 Modelo esquemático de una molécula de inmunoglobulina que muestra la distribución de los dominios en esta (Tizard, 1996).

lulas fagocitarias antes de la fagocitosis (opsonización), la activación del sistema del Complemento, la fijación a antígenos específicos; estas funciones y otras, son debidas a la intervención de focos situados en la región constante de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (1).

Los isotipos son las diferencias antigénicas que caracterizan a la clase y subclase de las cadenas pesadas y al tipo y subtipo de las cadenas ligeras.

Los idiotipos son los determinantes antigénicos que distinguen a un dominio variable de los demás dominios variables (35).

### 3.3 INMUNOGLOBULINAS DE LAS AVES

Amplios informes sobre la síntesis de anticuerpos o inmunoglobulinas en los pollos y otras aves han sido realizados por Higgins (1975), Benedict y Yamaga (1976) (16).

Por lo menos han sido demostradas 4 clases de inmunoglobulinas en los pollos, designándose como IgM, IgG, IgA e IgE (1, 5, 7, 11, 16, 17).

#### IgM

Cuando un pollito es infectado por un microorganismo o cuando se vacuna por primera vez, se produce una respuesta primaria, los fagocitos actúan fragmentando el antígeno, entrando en acción los linfocitos T y B, éstos reconocen el antígeno y se multiplican. El linfocito B produce primero la IgM, este es un anticuerpo de gran tamaño, con una capacidad

para unirse a varios antígenos a la vez, por lo tanto se requieren pocas IgM para destruir bacterias ó virus(13).

La IgM es una molécula grande, un pentámero, que consiste de 5 unidades de inmunoglobulina enlazadas conjuntamente mediante una cadena llamada "J", presentando por ésto una alta valencia; en virtud de sus diez puntos de unión a antígenos, la IgM es una aglutinante eficiente y funge de manera concomitante como agente citolítico.

La IgM del pollo es una molécula con coeficiente de sedimentación de 17 S a 19 S y con un alto peso molecular (fig. 3.3)(1,5,7,16,17).

La IgM es la clase de anticuerpo más eficiente para la activación y fijación del Complemento, puede actuar como una opsonina para los receptores de heterófilos para el tercer componente del Complemento (C). Es comunmente producida en forma primaria en la respuesta inmune y conjuntamente con el C, provee de una primera línea de defensa eficiente contra algunos microorganismos, no obstante es de menor concentración en el suero que la IgG (0.5 mg/ml) (5).

La IgM se localiza principalmente en el sistema vascular (7), es posible también encontrarla en el líquido amniótico del huevo y en el pollo recién nacido; se cree provenga de secreciones del oviducto en la gallina (1).

La síntesis de IgM es regulada por la IgG. Esto explica en parte las altas concentraciones de IgM en pollos bursectomizados y libres de gérmenes (5).

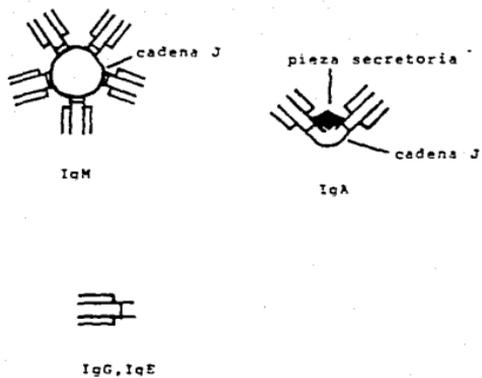


Fig. 3.3 Inmunoglobulinas de las aves (Powell, 1982).

## IgG

Puesto que comparaciones iniciales de la principal inmunoglobulina en el plasma aviar con la IgG de los mamíferos demuestra marcadas diferencias en composición y propiedades fisicoquímicas, y carecen de reacción cruzada, se ha propuesto que esta proteína en las aves se distinga como IGT. De cualquier modo, trabajos subsecuentes han demostrado que su papel como anticuerpo es equivalente y por esta razón el nombre de IgG ha sido generalmente adoptado para referirse a la inmunoglobulina aviar de esta clase(1,17).

La IgG en las aves es la inmunoglobulina que se encuentra en mayor cantidad en el suero(4 mg/ml) y en los fluidos extravasculares(1,5). Su tamaño es relativamente pequeño, tiene una constante de sedimentación de 7 S y su peso molecular es de 200,000(fig. 3.3).

Existen evidencias de la existencia de tres subclases de IgG en el suero del pollo, llamadas IgG1, IgG2 e IgG3, aunque algunos investigadores están en desacuerdo(1,17).

El tamaño de la IgG le permite el paso a través de las paredes capilares alcanzando los espacios tisulares, donde ataca microorganismos, toxinas y fija el C y opsoniza microorganismos facilitando la fagocitosis(5,7).

Como en los mamíferos, la respuesta primaria de anticuerpos es dada primordialmente por la IgM y en forma secundaria por la IgG(17).

La IgG se localiza en la sangre y yema, pero no en las mucosas. Las IgG que pasan a la yema protegen al pollito du-

rante las primeras semanas de vida contra infecciones sistémicas, pero no contra infecciones de las mucosas(13).

#### IgA

Cuando el pollo se vacuna or vía respiratoria(ocular, nasal ó por aspersión)ó vía digestiva(oral) además de producirse IgM e IgG los linfocitos producen IgA, la cual puede salir de la sangre y llegar a las mucosas del aparato respiratorio y digestivo entre otros(13).

Una inmunoglobulina similar a la IgA que se asocia con la inmunidad local, la cual probablemente se una a un componente secretor ha sido estudiada en los pollos en diversos trabajos(16). Las aves producen distintas clases de anticuerpos secretores los cuales son análogos a la IgA de los mamíferos(17).

La IgA en los pollos se presenta en pequeñas cantidades en el suero(0.05 mg/ml) pero es la mayor inmunoglobulina en las superficies mucosas donde defiende al cuerpo contra invasiones a través de la superficie(5). Algunas cantidades de IgA se presentan en el plasma, principalmente en la fracción B2-globulina; alrededor del 4% del contenido de inmunoglobulinas en el suero de las aves fué identificado como un monómero 7 S(peso molecular 170,000) y los restantes como polímeros ó dímeros de 19 S(fig. 3.3). La IgA no aparece en el plasma hasta 10 días después de concluida la incubación(17).

La IgA desempeña una función importante en los líquidos corporales externos, tales como lagrimas, saliva y secre-

ciones del tracto respiratorio, digestivo, reproductor y sistema biliar(7,16,17). La IgA secretada se relaciona con la protección local de superficies mucosas.

La IgA sintetizada por células plasmáticas subepiteliales aparece en la secreción como un dímero con un polipéptido asociado (componente secretorio) el cual por su afinidad por el moco, mantiene a la IgA sobre la mucosa(7).

La IgA aviar se distingue por no presentar puentes disulfuro entre las cadenas pesadas y ligeras. En la IgA polimérica de las aves sus monómeros se unen a cadenas denominadas "J" a través de puentes disulfuro(17).

#### IgE

La IgE es la responsable de la hipersensibilidad inmediata ó anafilaxia. Esta se une firmemente a células mastocitos y contactan con antígenos que conducen a las células mastocitos hacia la degranulación y liberación de histamina(5).

Existen evidencias de que un anticuerpo similar a la IgE interviene en una anafilaxia cutánea pasiva en las aves; algunos trabajos sugieren la presencia de IgE en las aves (Burns y Maxwell, 1981)(16).

#### IgD

Un homólogo en las aves de la IgD de los mamíferos ha sido reportada por Chen en 1982(16). Se ha sospechado la presencia de IgD en los pollos(7,17).

**CAPITULO 4**

**BASES CELULARES DE LA RESPUESTA IMMUNE.**

#### 4.1 BASE CELULAR DE LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS

Los linfocitos B se localizan en la bolsa de Fabricio, sangre, mucosas y la yema; estas células tienen receptores para antígenos particulares en su superficie(13). Cuando se estimulan por un antígeno las células B se dividen, dando una progenie que se diferencia en células plasmáticas productoras de anticuerpos y otras que permanecen como células de memoria(7,13).

Los anticuerpos son producidos por las células plasmáticas las cuales representan el estadio final de los procesos de maduración de los linfocitos B. Este proceso se inicia por la exposición de células B inactivas a una gran cantidad de diferentes estímulos(fig. 4.1)(5).

Los linfocitos B responden a antígenos gracias a los receptores antigénicamente específicos que presentan en su superficie. Estos receptores son moléculas de inmunoglobulinas adheridas a la membrana celular y dispuestos de tal manera que quedan expuestos sus sitios de unión con el antígeno(Fab)mientras que la región Fc se incorpora en la membrana del linfocito(1).

Cada linfocito B inactivo cuenta con receptores en su superficie que son específicos para un antígeno particular y la célula posee la capacidad para producir solamente un tipo de anticuerpo específico(5).

El número de antígenos reconocidos por los linfocitos es extremadamente grande, esta facultad es innata y se desarrolla sin exposición al antígeno(13).

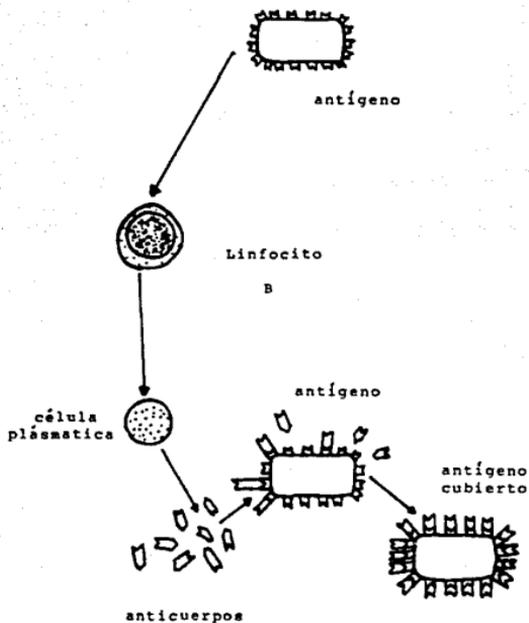


Fig. 4.1 Respuesta antígeno - anticuerpo (Norwich Eaton).

La unión del antígeno con los receptores del linfocito B no basta para desencadenar la respuesta inmune. La proliferación de células B es regulada y sucede solamente cuando el antígeno sea preparado por macrófagos y es presentado al linfocito cuando todavía está adherido al macrófago, y exista la colaboración de linfocitos T auxiliares que respondan al mismo antígeno.

Aunque todos los macrófagos pueden fagocitar antígenos sólo algunos tienen la capacidad para prepararlos de modo que estimulen a los linfocitos B. Estos también fomentan la respuesta de linfocitos al liberar sustancias de "ayuda" como la interleucina 1, que activa las células T auxiliares (fig. 4.2).

Cuando las células T entran en contacto con un antígeno unido a un macrófago, estas secretan también sustancias de "ayuda", la interleucina 2 que facilita la respuesta de linfocitos B a los antígenos.

Una vez estimulado el linfocito B, la superficie comienza a presentar un flujo y el antígeno unido a la membrana se concentra en una pequeña región o casquete, en este momento el antígeno pasa al interior del linfocito ó es liberado al medio.

Después de formarse el casquete, el linfocito B se agranda e inicia su división repetida, originando una descendencia que se diferencia en dos poblaciones celulares de forma y función distintas. Unas células adquieren la capacidad de fabricar grandes cantidades de anticuerpos y se denominan células plasmáticas. Las otras no cambian de forma y sirven como células de memoria(1).

\*\* sustancias de ayuda.

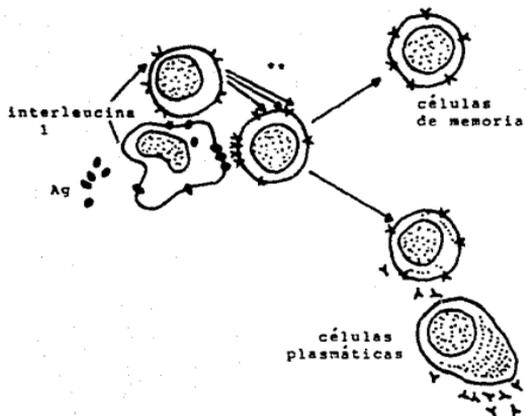


Fig. 4.2 Respuesta de linfocitos B al antígeno (Tizard, 1986).

### Células Plasmáticas.

Puesto que las células plasmáticas provienen de una diferenciación de los linfocitos B, es posible identificar una serie de morfologías intermedias entre los linfocitos y las células plasmáticas(1).

El estímulo inicial para su desarrollo involucra la fijación a determinantes de membrana los cuales señalan el mensaje que estimula a la célula. La sustancia que provoca tal fijación es una anti-inmunoglobulina la cual se une a la inmunoglobulina en la superficie de células B y causa su transformación a células blásticas. Tales células blásticas no producen anticuerpos, y una segunda señal es necesaria para provocar la completa maduración de células plasmáticas( fig. 4.3)(5).

Cuando el antígeno se une a la célula está es estimulada para dividirse y sus células hijas son transformadas en células plasmáticas ó plasmocitos(13).

Las células son ovoides, se encuentran ampliamente distribuidas, pero se concentran principalmente en la pulpa roja del bazo y la médula ósea. Poseen un núcleo redondo en posición excéntrica, un citoplasma abundante que contiene gran cantidad de ribosomas y un aparato de Golgi de gran tamaño( fig. 4.4).

La especificidad de las inmunoglobulinas producidas por estas células plasmáticas es la misma del receptor de antígenos, que existía inicialmente en la membrana de la célula B progenitora. Una vez alcanzada su diferenciación estas células mueren al cabo de unos días, desapareciendo esta población celular(1).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

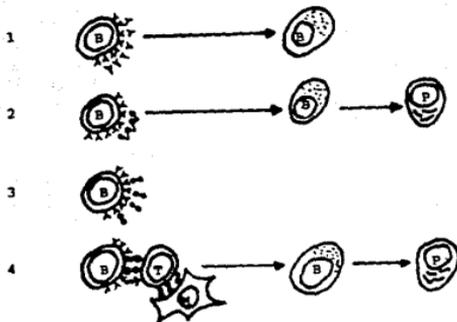


Fig. 4.3 Desarrollo de células B a células plasmáticas  
(Powell P.C., 1982).

- (1) Estimulación con una anti-inmunoglobulina provoca la transformación de células B a células plasmáticas.
- (2) Antígenos timo-independientes diferencian a células plasmáticas.
- (3) Antígenos timo-dependientes no estimulan a las células B.
- (4) Cooperación entre células B, células T auxiliares y macrófagos desarrollan células plasmáticas en caso de antígenos timo-dependientes.

### Células de Memoria.

La otra población celular la cual es originaria de una célula B sensible a los antígenos, se presentan como linfocitos pequeños y es imposible distinguirlos de la célula originaria (fig. 4.4). Estas células poseen receptores que son inmunoglobulinas provistas de la misma especificidad que la de las células progenitoras. Estas células viven durante mucho tiempo después de la primera exposición al antígeno. De este modo, si a una ave se le proporciona una segunda dosis del mismo antígeno, este se encontrará con más células sensibles a él, que la primera vez y las estimulará. Por lo tanto, la respuesta inmune secundaria es cuantitativamente mayor que la primaria(1).

Cuando los linfocitos B de memoria actúan contra un antígeno se produce una respuesta de IgM de manera casi igual que en la respuesta primaria, en cambio IgG e IgA se producen más rápidamente y en mayor cantidad(13).

Los antígenos deben ser primero aceptados por un tipo especial de macrófago el cual presenta al antígeno a una célula T auxiliar. Esta célula presenta el antígeno a una célula B de modo que la estimula. Al mismo tiempo factores solubles son producidos los cuales promueven el desarrollo de células activadas a células plasmáticas.

La respuesta de anticuerpos a más antígenos involucra no solamente células B sino además células T auxiliares y macrófagos. Estas interacciones entre antígenos y varios tipos de células involucradas en la producción de anticuerpos

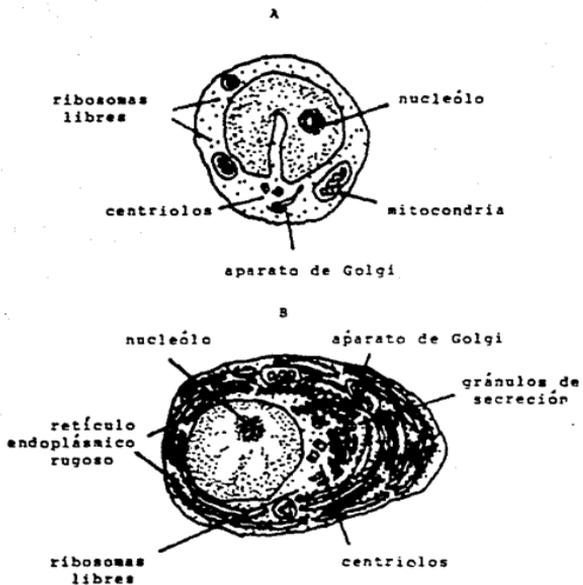


Fig. 4.4 Características estructurales de un linfocito(A) y de una célula plasmática(B) (Tizard, 1986).

ocurren en sitios especializados. En el bazo los antígenos penetran vía la corriente sanguínea localizándose finalmente en los centros germinales, donde los macrófagos presentan al antígeno con las células B proliferativas.

La distribución diseminada de tejido linfoide periférico en otros órganos y la frecuencia de formación de centros germinales dentro de estas áreas probablemente compense la ausencia de ganglios linfáticos en las aves, que son típicos en los mamíferos(5).

#### Sistema del Complemento(C).

Cuando los anticuerpos se combinan a los antígenos las células son lisadas, las bacterias opsonizadas y los leucocitos son atraídos hacia el antígeno. Estos efectos son mediados por un sistema de enzimas plasmáticas llamado el sistema del complemento(13). El sistema humoral del complemento es un grupo de proteínas séricas involucradas en el proceso de la inflamación y en la defensa contra bacterias, parásitos y virus. El complemento puede activarse através de dos vías en los mamíferos, la vía clásica y la vía alterna. Investigaciones sobre la actividad del complemento en las aves sugieren la presencia de la vía clásica y alterna de activación, que son análogas de las existentes en los mamíferos(34).

Mediante el sistema del complemento los anticuerpos pueden neutralizar la acción de una toxina, de un virus ó de una bacteria, está destrucción se logra por acción de los fa

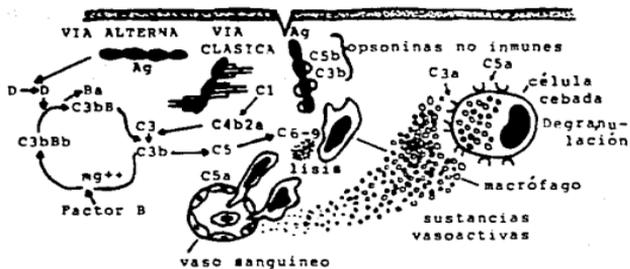


Fig. 4.5 Sistema del Complemento (Morilla, 1989).

gocitos y células T que son más efectivas una vez que los anticuerpos y el complemento se han adherido a el virus, bacteria ó célula tumoral(13).

El complemento es un mecanismo de homeostasis constituido por once proteínas C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9 que se encuentran en el suero de las aves. Su función es la de amplificar la inflamación y las reacciones inmunes (fig. 4.5).

El primer componente C1q, se activa por medio de dos IgG juntas ó una molécula de IgM. El C1q reconoce el Fc de la inmunoglobulina y junto con  $Ca^{++}$  se une a C1r y C1s. El C1s se activa (C1e) y actúa sobre C2 convirtiéndolo en C2a y C2b, el C2a se pega a la membrana; el C1s también actúa sobre C4 convirtiéndolo en C4a y C4b; este último se pega al C2a y se convierte en C2a4b (C3 convertasa); esta actúa sobre C3 y lo convierte en C3a (anafilotoxina) y C3b el cual se pega a la membrana firmemente; C3 es la molécula que se encuentra en mayor concentración en el suero de tal forma que una sola molécula de C1s genera un gran número de moléculas por lo que la respuesta es amplificada.

La C3 convertasa actúa sobre C5 y se produce C5a con actividad de anafilotoxina y es un potente agente quimiotáctico, y C5b que se pega a la membrana; C5b se le pega C6 y C7 formando el compuesto C567 al cual se le une C8 y C9 formando entre ellos una estructura semejante a una dona que al insertarse en la membrana va a permitir la salida de sustancias y la consiguiente lisis de la célula. El compuesto C567 puede despegarse de la membrana con relativa facilidad

e ir a adherirse a células cercanas, provocando la lisis al pegarse y unirse C8 y C9.

Durante la fijación del complemento se producen componentes los cuales tienen varias actividades biológicas. Un fragmento de C2 tiene actividad de cinina; los fragmentos C3a y C5a denominados anafilotoxinas se pegan a las células cebadas y las degranulan liberándose sustancias vasoactivas. Además C5a es quimiotáctico para leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Los fragmentos C3b y C5b se adhieren a las membranas de células o gérmenes y esto permite que los macrófagos y neutrófilos fácilmente los atraben(36).

#### 4.2 BASE CELULAR DE LA INMUNIDAD DERIVADA A CELULAS

La inmunidad a organismos infecciosos los cuales desarrollan la capacidad para sobrevivir dentro de células del huésped es controlada por linfocitos T en forma independiente a las células B. Ejemplos de estos microorganismos son Mycobacterium, virus como las poxvirus, herpes virus, y parásitos como Fimeria. Las células T al igual que las B son antígenicamente específicas(5).

Los linfocitos derivados del timo constituyen una población celular funcionalmente heterogénea, aunque en apariencia desprovista de inmunoglobulinas de superficie(7).

Los linfocitos T son mucho más heterogéneos que los B, particularmente en lo que toca a tiempo de vida y funciones. Actúan como células efectoras en la respuesta inmune mediada por células, produciendo linfocinas activas y otros son capaces de destruir células extrañas ó tumorales(1).

Al unirse al receptor respectivo del linfocito T, el antígeno estimula la división y diferenciación de esta célula. Como en el caso del linfocito B, la respuesta del T es regulada por interleucinas liberadas por macrófagos y células T auxiliares.

Los determinantes antigénicos a los cuales responden las células T parecen ser diferentes de los identificados por las células B.

Las células T reaccionan de manera adecuada a los antígenos que se presentan estrechamente ligados a los antígenos de histocompatibilidad(1).

Las células T son estimuladas por antígenos presentes en los macrófagos, a desarrollarse a células blásticas y a proliferar en respuesta a productos producidos por los macrófagos, de igual forma que en estadios posteriores de diferenciación de las células B(5). Las células T sensibles a antígenos responden a estos dividiéndose repetidamente y originando finalmente una población de células de memoria y una población de células efectoras(fig. 4.6)(1,5).

Una subpoblación de las células efectoras es la encargada de producir linfocinas solubles(fig. 4.7)(5); las linfocinas son proteínas con peso molecular entre 25,000 y 75,000 que provienen principalmente de células T activadas, poseen una amplia gama de actividades biológicas(1). Las linfocinas son un número de mediadores solubles de origen linfocítico que participan en los mecanismos inmunitarios(7). Las linfocinas actúan sobre diversas poblaciones celulares, donde inducen cambios funcionales que permiten regular las actividades celulares(1); su principal función es la de reclutar y activar fagocitos mononucleares.

Las linfocinas son liberadas cuando determinados linfocitos T sensibilizados reencuentran un antígeno y entre sus efectos más notables se encuentran(5,7):

- A.- La inhibición de la migración de macrófagos, reteniéndolos en la zona de interacción entre la célula T y el antígeno.
- B.- Activación de macrófagos, proceso que contribuye con una muerte más efectiva de bacterias ingeridas y un ataque más vigoroso a células tumorales o infectadas con virus.

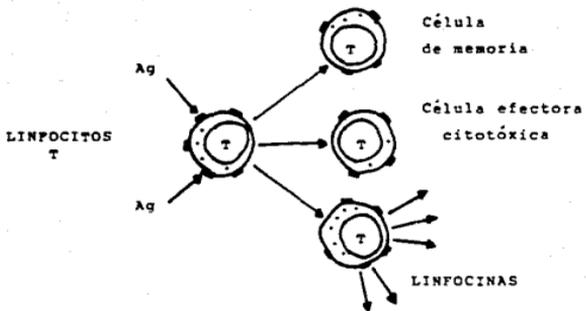


Fig. 4.6 Respuesta de linfocitos T al antígeno(Tizard,1996).

- C.- Control de la actividad de linfocitos mediante factores mitogénicos e inhibitorios.
- D.- Inhibición de la replicación viral(interferon).
- E.- Actividad antitumoral(linfotoxinas).
- F.- Funcionamiento de heterófilos y eosinófilos.
- G.- Factor reactivo de la piel que incrementa la permeabilidad capilar.

Hay otra subpoblación la cual ha sido identificada en varios tipos según la función que realizan(5,13). Los linfocitos T citotóxicos son capaces de destruir células blanco por contacto directo entre las membranas de la célula blanco y células aqresoras. Las células blanco pueden ser células que contengan organismos intracelulares(infectadas por virus), células tumorales ó transplantadas(fig. 4.7).

Los linfocitos T auxiliares ó cooperadores trabajan en combinación con los linfocitos B durante la producción de anticuerpos. Se involucran en la inmunidad mediada por células(5,7,13).

Otras células llamadas linfocitos T supresores se encargan de atenuar las respuestas de células T y B normales (5,7);modulan la producción de anticuerpos(13).

Los linfocitos T de hipersensibilidad tardía reaccionan en infecciones como tuberculosis. Los linfocitos T amplificadores aumentan la respuesta de los linfocitos T citotóxicos (13).

Finalmente los linfocitos T de memoria son los que recuerdan los antígenos cuando entran al organismo, estos lin-

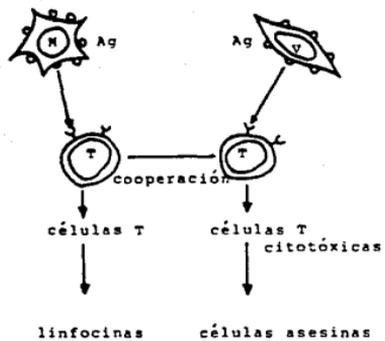


Fig. 4.7 Inmunidad mediada por células (Powell P.C., 1982).

focitos T de memoria se multiplican y diversifican dando lugar a todos los linfocitos T, este procedimiento es más rápido entre más se está en contacto con los antígenos(5,7,13).

A medida que los linfocitos T cumplan con sus funciones, son responsables en mayor medida de la memoria inmunológica que estos presentan; esta memoria es mucho más duradera que en los linfocitos B(5).

**CAPITULO 5**

**REGULACION DE LA RESPUESTA IMMUNE.**

La respuesta inmune de las aves a la invasión de un agente patógeno involucra la interacción de la inmunidad innata y adquirida. Una vez que los agentes penetran la piel ó las barreras mucosas se enfrentan con los mecanismos de defensa no específicos, los cuales incluyen a la lisozima, interferon y la actividad fagocitaria de heterófilos, monocitos y macrófagos. Si se encuentran presentes determinados grupos de anticuerpos específicos, estos opsonizan a los microorganismos para su posterior fagocitosis.

La persistencia del agente en el organismo del ave provoca cambios inflamatorios y con frecuencia un aumento en la temperatura corporal, además de desarrollar una respuesta inmune específica.

El desarrollo de inmunidad involucra células T y B, y en algunas ocasiones la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral se combinan para detener y eliminar los agentes patógenos. Sin embargo, en algunas enfermedades una u otra arma efectora predomina al establecer un estado inmunitario. Por lo cual en la Enfermedad de Newcastle, Influenza Aviar y Encefalomielitis Aviar, los anticuerpos son la principal fuerza protectora, mientras que las reacciones mediadas por células son los componentes primordiales de la respuesta inmune en la Enfermedad de Marek, Leucosis y Clamidiocis (7).

La respuesta inmune en las aves requiere un número mínimo de eventos, los cuales involucran 1) El acceso del antígeno a el organismo, seguido de un apropiado procesamiento realizado principalmente por células mononucleares; 2) La

presentación de los antígenos a células sensibles a ellos (linfocitos); 3) Respuesta específica de las células sensibles a los antígenos, generando los mecanismos efectoros de la respuesta inmune; 4) Control riguroso de las respuestas para garantizar que sean cualitativamente y cuantitativamente apropiadas (21).

Una ave sufre debido a un agente infeccioso cuando sus mecanismos de defensa inespecíficos y la respuesta inmunitaria específica se encuentran disminuidos por la virulencia del agente atacante y además cuando los elementos celulares defensivos son el "blanco" de los agentes patógenos ó cuando las reacciones del agente permiten que las defensas del huésped sean evitadas (7).

La respuesta inmune en las aves puede verse modificada por algunos factores que son muy variados, pero son considerados bajo tres diferentes aspectos:

#### A) Antígeno.

La naturaleza, dosis, frecuencia y vía de administración afectan la respuesta que se intenta inducir. Las vacunas de virus vivo de baja virulencia permiten la implementación de procedimientos de administración masiva de la misma y como consecuencia de la replicación que estas presentan dentro del huésped, deben lograr un estímulo antigénico bastante uniforme. Con vacunas inactivadas, por otro lado, cada ave, desde el punto de vista individual puede ser controlada, y por la incorporación de un adyuvante en la vacuna se presenta una

estimulación de la respuesta inmune más persistente y con títulos de anticuerpos más altos.

Aunque inducen una inmunidad sistémica adecuada, las vacunas inactivadas no generan una respuesta local en aquellas superficies mucosas que tengan mayores probabilidades de convertirse en sitio primario de infección por agentes patógenos, por lo que se ha recomendado la vacunación simultánea, con virus vivo vía ocular y virus inactivado y emulsionado vía subcutánea. Desde luego factores como títulos de las vacunas y calidad de las emulsiones, son muy importantes para obtener una buena respuesta.

#### B) Ambiente.

La depresión ambiental ocasionada por elementos como hacinamiento, privación de alimento, falta de agua, ventilación deficiente y temperaturas extremas deprimen el sistema inmunitario de modo indirecto mediante un proceso de estimulación de secreción adrenocortical. Los efectos son transitorios, por lo general y se manifiestan como un proceso reversible a la inmunocompetencia normal, posterior a la corrección del factor depresivo.

#### C) Huésped.

La edad, salud y constitución genética del ave son factores importantes que se asocian con el huésped y gobiernan la inmunocompetencia. Salud implica estar libre no sólo de alguna enfermedad intercalada sino también de aquellas infeccio-

nes en las cuales el sistema en sí es un blanco específico.

La Infección de la Bolsa de Fabricio en los pollitos jóvenes se caracteriza por la destrucción extensiva de linfocitos bursales y células B periféricas. Los supervivientes de un brote agudo tienen habilidad temporalmente dañada para la producción de anticuerpos, son más susceptibles a otras infecciones y dan respuestas subóptimas a las vacunaciones normales. Sin embargo, con la regeneración de las células B se restablece la inmunocompetencia.

La Leucosis Linfoide es una enfermedad neoplásica viral característica del tipo de células B, ocasionada por infección congénita ó temprana postnacimiento y por la transformación de los linfocitos bursales. Las células transformadas que se diseminan a los sitios periféricos inician los cambios macroscópicos tumorales característicos de la enfermedad. Mientras que las respuestas de IgM permanecen normales ó elevadas, la producción de IgG y la inmunidad mediada por células puede ser dañada. En contraste a la Leucosis Linfoide, la infección por herpes viral, en la Enfermedad de Marek, ocasiona neoplasia de las células T sin destrucción de las células B.

En pollos, el genotipo del huésped puede afectar varios componentes de la respuesta inmune. Mediante una apropiada selección entre lotes heterogéneos, pueden cruzarse estirpes de pollos que difieran de manera importante en su resistencia a enfermedades virales, bacterianas, protozoales y fungales, aunque no se han identificado los mecanismos de resistencia en-

pecíficos. La resistencia genética no se ha explotado para control de enfermedades porque la selección necesaria competiría con rasgos valiosos de producción(7,8).

**CAPITULO 6**

**INMUNIDAD MATERNA Y DE LAS SUPERFICIES  
CORPORALES.**

## 6.1 INMUNIDAD MATERNA

Existen anticuerpos que son transferidos de manera pasiva al embrión por la gallina y que proporcionan una protección temporal para el pollito durante el período en que se está desarrollando el sistema inmune.

El proceso se inicia alrededor de 5 días antes de que ocurra la ovulación cuando la IgG se transfiere de la circulación materna a través del epitelio folicular al óvulo en desarrollo. Durante su trayecto en el oviducto, el óvulo en desarrollo (yema) se rodea por albúmina que contiene IgM e IgA maternas lo cual representa que el huevo recién puesto posee las tres clases de inmunoglobulinas, una en la yema y dos en la albúmina (fig. 6.1).

Durante el período de mayor desarrollo embrionario las inmunoglobulinas permanecen en sus lugares respectivos, pero con el estado de tensión, a mediados de la etapa de la incubación, se mezclan los líquidos que se encuentran separados por la barrera entre la albúmina y los sacos amnióticos, y algo es ingerido por el embrión. De este modo, la IgM e IgA tienen acceso al intestino.

La absorción de la IgG del saco vitelino hacia la circulación, se inicia alrededor del día 15 de la incubación y no se completa hasta que el saco se absorbe en su totalidad dos o tres días después del nacimiento.

La actividad de anticuerpo de la IgG de la yema está bien establecida y el movimiento de esta hacia la circulación es la razón por la cual los huevos embrionados son ge-

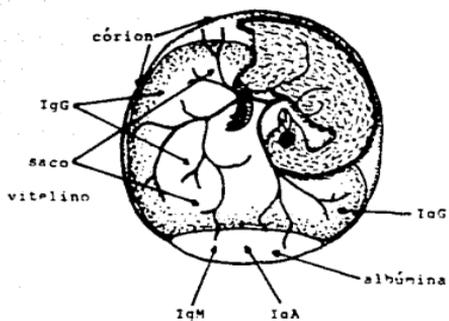


Fig. 6.1 Inmunoglobulinas presentes en el embrión de pollo (embrión de 14 días) (Harrison, 1975).

neralmente inadecuados para intertar el aislamiento de virus aviarior. La concentración de IgG adquirida de manera pasiva en el suero del pollo recién nacido, se aproxima a los valores que se presentan en el caso de las aves adultas.

En el pollito, la IgG derivada de fuente materna se cataboliza y su concentración disminuye en forma progresiva, alcanzando bajas concentraciones a las tres semanas de edad, tiempo en el cual la producción endógena de esta inmunoglobulina debe estar bien montada; en algunos casos la progenie de gallinas bien inmunizadas pueden presentar anticuerpos maternos por períodos más prolongados.

Mientras protegen al pollito, los anticuerpos de origen materno representan un obstáculo a la vacunación temprana no sólo porque pueden neutralizar vacunas de virus vivo, sino también porque ejercen una inhibición mediante retroalimentación sobre la síntesis activa de anticuerpos. De esta manera es preferible, en donde la situación de la enfermedad lo permita, aplazar la vacunación primera hasta que el sistema inmune haya madurado y los anticuerpos maternos hayan disminuido de manera natural, en condiciones óptimas se recomienda la primera vacunación alrededor de los 15 días. En el caso de pollitos vacunados a muy temprana edad, hay que revacunarse para estimular a los que por su alto nivel de anticuerpos maternos no respondieron a la primera vacunación. Un sistema que se utiliza para evitar esta situación con respecto a la vacunación contra la enfermedad de Newcastle, consiste en la aplicación de vacuna inactivada y emulsionada en aceite aplicada de manera inmediata al nacimiento del

ave y seguida por una vacunación con virus vivo mediante aerosol al llegar los pollitos al sitio de cría. En aves sometidas a este procedimiento la pérdida de anticuerpos maternos es seguida de inmediato por la síntesis activa de anticuerpos circulantes, durante el cual el pollo sería vulnerable a la enfermedad(7,9).

En casos donde es necesario el proveer de una máxima protección para pollos y gallinas, la vacunación con vacunas vivas en el momento en que se presentan altos niveles de anticuerpos maternos puede dificultarse. Esto es especialmente crítico en áreas donde es factible la exposición de las aves a agentes infecciosos virulentos a temprana edad(21).

El nivel de anticuerpos maternos puede ser estimulado mediante la aplicación de vacunas inactivadas y emulsionadas a las aves reproductoras antes de que rompan postura, permitiendo disponer la vacunación hasta una edad en la que las aves presenten una mejor respuesta(7,9).

Los programas de inmunización para las reproductoras pesadas se han modificado dramáticamente durante los últimos años. Se ha presentado un gran incremento en el desarrollo y utilización de las vacunas muertas ó inactivadas. Sin embargo recientemente han aparecido algunas controversias sobre su uso.

Algunos productores consideran que los títulos altos de anticuerpos maternos generados por las vacunas inactivadas, pueden afectar significativamente el desarrollo de la inmunidad inducida por vacunaciones tempranas a la progenie contra la enfermedad de Newcastle, Bronquitis Infecciosa e

Infección de la Bolsa de Fabricio. No hay duda de que una inmunidad materna elevada reducirá el éxito de la vacunación a un día de edad. Sin embargo, aunque la progenie tenga una inmunidad materna no medible, la vacunación al día de edad no será suficiente para protegerla durante los 48 días del ciclo. Esto se debe a la inmadurez del sistema inmune de los pollos al día de edad(7,8).

Generalmente se desconoce el nivel de anticuerpos maternos presentes en las parvadas de pollos de engorda, sin embargo, se considera que alrededor de los 18 días de edad los pollitos deben ser susceptibles a la vacunación(8).

#### 6.2 INMUNIDAD DE LAS SUPERFICIES CORPORALES.

Las aves poseen una amplia cantidad de mecanismos de defensa dentro de su organismo. Dentro de estos están las defensas inespecíficas que están a cargo de la piel y las mucosas, polimorfonucleares y macrófagos, que producen una reacción corporal frente a gran variedad de agentes patógenos.

El encuentro inicial con los agentes invasores ocurre en las superficies corporales, que involucran a la piel y mucosas; estos mecanismos de defensa son importantes ya que representan una barrera contra la invasión por microorganismos. Dentro de estas defensas corporales se encuentran diversas secreciones producidas en las mucosas del tracto digestivo, respiratorio y reproductor, entre las que se encuentran las secreciones nasales y lágrimas que contienen lisozima capaz de destruir muchos microorganismos, y la protección en el tracto respiratorio gracias al moco que atrapan diversos agen-

tes infecciosos que penetran vía aerógena, los cilios de la mucosa se encargan de desplazar al moco hacia la parte alta del tracto respiratorio, donde es deglutido ó expectorado.

Existe además un elemento de las células llamado "interferon", este es un producto de las células en respuesta a la infección por virus y algunas bacterias, para evitar que se multipliquen y produzcan enfermedad(1,13).

Además de los factores ambientales y químicos que protegen a las superficies corporales, existe una clase de inmunoglobulina que generalmente se encuentra en la saliva, secreciones nasales, lágrimas, secreciones traqueales y fluido intestinal. La inmunoglobulina A parece ser la indicada en forma específica para la protección de las superficies corporales, aunque no se conoce exactamente como se realiza. El mecanismo de acción más probable es el de prevenir la adherencia de las bacterias y los virus a las superficies epiteliales.

La IgA ha sido aislada de todas las secreciones externas, principalmente en la bilis, fluido intestinal, saliva y lágrimas, exudados traqueales y bronquiales, fluido seminal, secreciones del oviducto y en el huevo(1,5).

**CAPITULO 7**

**CALENDARIO DE VACUNACION.**

## 7.1 METODOS DE INMUNIZACION

La vacunación es la principal arma con la que se cuenta para la prevención y control de las enfermedades en las aves aunado con todas las medidas sanitarias que se realizan cotidianamente en las explotaciones avícolas.

La vacunación es la inoculación de una sustancia biológica específica (Ag) que provoca una respuesta de inmunidad en un ser vivo, estimulando la formación de anticuerpos específicos y células T contra agentes infecciosos aumentando así su resistencia a las enfermedades y reduciendo grandemente los riesgos de contraerlas (21,22,24).

Las vacunas son aquellas preparaciones que se elaboran a base de microorganismos ó algunos componentes antigénicos, que cuando son administradas a las aves son capaces de estimular una respuesta inmune sin causar la enfermedad. Las defensas producidas por esta vía son capaces de reaccionar con los microorganismos específicos (21,22,25).

### Tipos de Vacunas.

La vacunación se lleva acabo utilizando vacunas con cepas de baja patogenicidad, agentes atenuados (vivos) y agentes inactivados (muertos) (21,23,25,26,27).

Las cepas de baja patogenicidad como la cepa La Sota de la enfermedad de Newcastle, son cepas de campo que por su baja virulencia, pueden ser utilizadas en los programas de inmunización.

Las vacunas atenuadas son preparados de microorganismos atenuados que han sido desarrollados y adaptados en diferentes medios ó tejidos. Durante este proceso los microorganismos pierden la virulencia pero retienen sus características antigénicas para inducir una respuesta inmune. Las vacunas vivas estimulan una inmunidad rápida incluyendo las mucosas respiratorias, pero es de corta duración.

Las principales características de estas vacunas son:

- \* El virus vacunal se replica en el cuerpo después de la vacunación asegurando una adecuada estimulación para la producción de anticuerpos.
- \* La vacuna puede provocar leve enfermedad.
- \* Se presenta interferencia con los anticuerpos maternos.
- \* Se pueden aplicar a la parvada vía agua de bebida ó aspersión.
- \* Facilidad de aplicación.
- \* Respuesta rápida de corta duración.

Las vacunas inactivadas (muertas) son preparadas con microorganismos muertos ó con componentes antigénicos de estos, los cuales funcionan como antígenos cuando son aplicados a la ave. Se combinan usualmente con adyuvantes para incrementar la respuesta inmune, esta respuesta tarda en ser montada pero es mayor y de duración más prolongada (21, 25, 27, 28).

Estas vacunas se caracterizan por:

- \* No presentar replicación en el ave.
- \* Dificultad en su aplicación, porque tiene que ser en forma individual.

- \* Son más costosas.
- \* Inducen una respuesta tardía, mayor y de duración prolongada.

#### Métodos de Administración de las Vacunas.

Los métodos mediante los cuales las vacunas son aplicadas en las aves son principalmente: aspersión, intramuscular, ocular, intranasal, subcutánea, oral ó en el agua de bebida y en el pliegue del ala.

#### Aspersión.

La vacunación por aspersión da lugar a una gran invasión del epitelio respiratorio, confiere máxima protección al estimular la producción de anticuerpos epiteliales (IgA). Es un sistema sencillo y rápido, de bajo costo y puede ser empleado en diversos tipos de explotaciones y en aves de diferentes edades. Existe el fenómeno de interferencia viral (útil para el control de brotes), reduce el estrés por manejo, utiliza una vía de entrada natural y puede provocar reacciones post-vacunales severas.

Requiere de una aplicación correcta para tener el mayor número de aves inmunizadas, tomando en cuenta que requiere de condiciones especiales de temperatura, "húmeda" y de intercambio del aire; estos factores modifican el tamaño de la gota de aspersión limitando su utilización. La aplicación de la vacuna por este método no es uniforme para toda la parvada.

#### Intramuscular.

La aplicación intramuscular origina una invasión limitada en los tejidos y un menor grado de multiplicación en el epitelio respiratorio. Da buenos títulos de inmunidad humoral y produce una reacción post-vacunal benigna.

La aplicación parenteral tiene la ventaja de asegurar una aplicación uniforme de la dosis en la parvada. Pero con las desventajas de tener que manejar individualmente a las aves y de que es neutralizada por los anticuerpos maternos, por lo que no se recomienda en pollitos menores de 15 días de edad; requiere de mayor tiempo para su aplicación y de mayor manejo de las aves (mayor estrés). Este método induce una respuesta inmune de corta duración.

#### Ocular e Intranasal.

La aplicación por estas vías origina una invasión del epitelio respiratorio, induce la formación de anticuerpos epiteliales (IgA) y una reacción post-vacunal poco severa.

Tiene la ventaja de asegurar que se aplica una dosis uniforme a toda la parvada cuando su aplicación es cuidadosa. Su desventaja radica en la necesidad de manejar individuo a cada pollo, por lo que requiere más personal y más tiempo de aplicación (mayor estrés); en presencia de problemas respiratorios no protege adecuadamente y además predispone a la presentación de otras enfermedades.

Es un método de fácil aplicación, provee de interferencia con el virus de campo y es una vía de entrada natural.

Oral (Aqua de bebida).

La aplicación oral da lugar a una invasión limitada en el aparato respiratorio, a la producción de anticuerpos epiteliales y a una reacción post-vacunal moderada. Puede aplicarse a gran número de aves en poco tiempo y con facilidad, requiriendo del personal mínimo, poco estrés. Tiene como desventajas, el que la respuesta de la parvada no es uniforme debido a la inactivación del virus por desinfectantes, calor ó luz solar y la falta de control de la dosis que recibe cada ave.

Los problemas anteriores pueden evitarse utilizando aqua sin desinfectantes, si se añade leche descremada en polvo, si se asegura que toda la vacuna es consumida rápidamente y logrando que todos los pollos tengan acceso a la vacuna.

El tracto digestivo no es la ruta apropiada para la administración de las vacunas, ya que es destruida en parte por los ácidos en el proventrículo y por las sales biliares en el intestino.

Subcutánea.

Esta vía se utiliza principalmente para la vacuna inactivada emulsionada en aceites minerales, que produce una alta protección humoral. Su aplicación aún en la presencia de problemas respiratorios da buenos resultados, produce una inmunidad más homogénea por manejarse individualmente. Al presentarse emulsionada origina una "protección" del antígeno

vacunal más eficaz ya que los macrófagos y anticuerpos no neutralizan en un corto tiempo el antígeno.

Requiere mayor mano de obra, su consistencia (viscosa) dificulta su aplicación (23,24).

En los últimos años se ha incrementado considerablemente el costo de la mano de obra y con esto el costo de la vacunación de las aves domésticas. Por esta razón en muchos países se emplean cada vez más rutas masivas de vacunación. La administración masiva de vacunas se lleva a cabo principalmente a través del agua de bebida y por aspersión. Esta práctica tiene como ventajas principales la disminución tanto en el costo de la vacunación por concepto de mano de obra como en el grado de tensión e incluso daño físico para las aves. Como desventajas tenemos que el proceso de vacunación debe realizarse con todas las precauciones debidas para asegurar que cada una de las aves recibe la dosis correspondiente (8).

## 7.2 CALENDARIOS DE VACUNACION

La inmunización de las aves contra las diversas enfermedades que las afectan es la principal arma con la que se cuenta para controlar las pérdidas que estas generan, y gran parte del éxito está en el elaborar un calendario de vacunación adecuado(28).

Los calendarios de vacunación son útiles para prevenir ó reducir la mortalidad y morbilidad causada por las enfermedades en las aves adultas y en su progeñe(5).

Los calendarios de vacunación se elaboran tomando en consideración las condiciones particulares de cada granja, ya que las enfermedades son resultado de las condiciones que el propio avicultor origina(22,23); además de que los procedimientos de vacunación varían de acuerdo con el área geográfica, tipo de explotación y las costumbres(8).

Los calendarios de vacunación son muchos y variados dependiendo de la localización geográfica y el tipo de producción ya sea pollo de engorda, aves de postura ó reproductores(5).

Para elaborar un calendario de vacunación apropiado es necesario considerar factores relacionados con la enfermedad y con el manejo, como pueden ser el tipo de cepas prevalentes en la zona, época del año, medidas sanitarias, sistemas con edades múltiples en la misma granja ó una sola edad, ventilación, densidad de población.

En relación con nuestras aves tendremos que considerar la inmunidad materna y el estado general de la parvada(28), el tipo genético y la función de las aves(5).

La edad a la cual aplicamos nuestra primera vacunación es muy importante y va a depender del título de anticuerpos maternos, las medidas higiénicas en general y del desarrollo del sistema inmune que va madurando gradualmente hasta alcanzar su máximo alrededor de la tercera ó cuarta semana.

El tipo de vacuna es también importante ya que las vacunas vivas nos van a producir una inmunidad rápida y que incluye las mucosas respiratorias, pero de corta duración, mientras que las vacunas inactivadas y emulsionadas tardan más en producir una respuesta, pero está va a ser mayor y de duración más prolongada(?). Además se deben considerar los beneficios de la vacuna contra las posibles pérdidas(5).

Dentro de las principales vacunas que se elaboran y que que se utilizan para el control de las enfermedades en las aves, se incluyen las vacunas contra la Enfermedad de Newcastle, Bronquitis Infecciosa, Bursitis Infecciosa, Enfermedad de Marek, Encefalomielitis Aviar. Además de las vacunas contra Viruela Aviar, Síndrome de Baja Postura, Laringotraqueitis Infecciosa, Cólera Aviar, Coriza Infecciosa, Artritis Viral y Coecidiosis(5).

#### ENFERMEDAD DE NEWCASTLE

Esta enfermedad es contra la que se vacuna universalmente, excepto en algunas áreas aisladas donde está prohibida la vacunación(8).

La inmunización se lleva a cabo con vacunas elaboradas con cepas de virus lentogénicos(vivos) y con virus inactiva-

dos(muertos). El grado de protección y la reacción post-vacunal depende de la vía de aplicación y de la cepa vacunal(23, 26).

Las vacunas de virus vivo pueden ser del tipo Hitchner B1, La Sota y la cepa F1, y son aplicadas en el agua de bebida, vía intranasal, ocular ó por aspersión(7, 8, 23, 26).

Para elegir la edad a la cual se va a aplicar la primera vacunación se toma en consideración el tiempo en el que los anticuerpos maternos ya no neutralizan la vacuna y de la máxima edad a la que se puede retrasar la protección vacunal(?).

Se realizó un estudio en el cual se efectuó el seguimiento de la respuesta inmune, mediante la prueba de Inhibición de la Hemoaglutinación, durante el ciclo de 6 semanas en pollo de engorda inmunizado con diferentes dosis y variedades de vacunación, para tal propósito se utilizaron 4 vacunas comerciales diferentes contra la enfermedad de Newcastle(virus vivo vía ocular e inactivado y emulsionado simultáneamente). Mediante este estudio se demostró que uno de los mejores calendarios de vacunación contra esta enfermedad en el pollo de engorda es el que se realiza mediante la aplicación de virus vivo cepa La Sota, vía ocular a los 6 días de edad y a los 19 días la aplicación simultánea de virus vivo cepa La Sota ocular con la vacuna inactivada y emulsionada en aceite en el cuello vía subcutánea. Con esta vacunación se alcanzan títulos altos que se mantienen de la sexta a la novena semana. Económicamente este calendario es el más aceptable(29).

dos(muertos). El grado de protección y la reacción post-vacunal depende de la vía de aplicación y de la cepa vacunal(23, 26).

Las vacunas de virus vivo pueden ser del tipo Hitchner B1, La Sota y la cepa F1, y son aplicadas en el agua de bebida, vía intranasal, ocular ó por aspersion(7, 8, 23, 26).

Para elegir la edad a la cual se va a aplicar la primera vacunación se toma en consideración el tiempo en el que los anticuerpos maternos ya no neutralizan la vacuna y de la máxima edad a la que se puede retrasar la protección vacunal(7).

Se realizó un estudio en el cual se efectuó el seguimiento de la respuesta inmune, mediante la prueba de inhibición de la Hemoaglutinación, durante el ciclo de 9 semanas en pollo de engorda inmunizado con diferentes dosis y calendarios de vacunación, para tal propósito se utilizaron 4 vacunas comerciales diferentes contra la enfermedad de Newcastle(virus vivo vía ocular e inactivado y emulsionado simultáneamente). Mediante este estudio se demostró que uno de los mejores calendarios de vacunación contra esta enfermedad en el pollo de engorda es el que se realiza mediante la aplicación de virus vivo cepa La Sota, vía ocular a los 9 días de edad, y a los 28 días la aplicación simultánea del virus vivo cepa La Sota ocular con la vacuna inactivada y emulsionada en aceite en el cuello vía subcutánea. Con esta vacunación se alcanzan títulos altos que se mantienen de la sexta a la novena semana. Económicamente este calendario es el más aceptable(28).

En aves reproductoras se utiliza el mismo calendario utilizado para el pollo de engorda, posteriormente se revacuna al tercero ó cuarto mes con vacuna inactivada y emulsionada en aceite para obtener niveles elevados de anticuerpos circulantes en el ave ó en forma combinada con una vacuna de virus vivo vía ocular ó por aspersión, para obtener una buena inmunidad a nivel del epitelio respiratorio(23).

En áreas donde las reproductoras son vacunadas con vacunas inactivadas la progenie posee alta inmunidad humoral que interfiere con la vacunación a base de virus vivo, las vacunas inactivadas constituyen la única forma de prevenir las bajas de postura asociadas a la enfermedad de Newcastle en aves de postura y reproductoras(8).

#### BRONQUITIS INFECCIOSA

La Bronquitis infecciosa es una de las importantes enfermedades en el pollo de engorda. Para la vacunación contra esta se dispone de vacunas a virus vivo e inactivado. Las cepas Massachusetts y Connecticut son las más comúnmente utilizadas dentro de las vacunas a virus vivo.

La vacunación puede realizarse mediante aspersión, en el agua de bebida, vía nasal y ocular(7).

En esta enfermedad la inmunidad materna no interfiere con el proceso de inmunización, como sucede en otras enfermedades. Sin embargo se debe señalar que la inmunidad materna ayuda considerablemente a disminuir la reacción post-vacunal, de manera que si se pretende vacunar a la progenie a edad temprana es aconsejable contar con un alto nivel de ag

anticuerpos maternos. La decisión depende del tipo de programa de vacunación que se emplea en las reproductoras(8).

Se practican varios calendarios de vacunación, inicialmente se aplica un virus muy atenuado seguido después por uno menos atenuado. Si existe el riesgo de infección, los pollitos pueden ser vacunados al primer día de edad con una dosis pequeña; de otro modo se puede retrasar hasta 3 ó 4 semanas.

Las vacunas inactivadas se aplican inyectadas a las parvadas de reproductores a las 18 semanas de edad(7).

#### BURSITIS INFECCIOSA

La vacunación contra esta enfermedad puede realizarse de diferentes formas.

Los anticuerpos maternos presentan un gran efecto sobre este virus, por lo tanto si la vacuna es administrada a pollos de engorda con niveles altos de anticuerpos maternos esta será neutralizada y los pollos no quedaran inmunizados. En estas condiciones es difícil implementar un calendario de vacunación que proteja a todas las aves. Se han tenido buenos resultados vacunando entre los 7 y 10 días y nuevamente entre los 14 y 18 días(9).

En general la única forma de proteger el pollo es a través de altos niveles de inmunidad materna. Sin embargo, los pollos totalmente susceptibles pueden ser protegidos por la vacunación al día de edad con la vacuna apropiada. La vacunación de los reproductores para proteger a la progenie es una práctica generalmente aceptada en todo el mundo, sin embargo no siempre se lleva a cabo de una manera efectiva. Vacunación de la cuarta a la décima semana.

La infección de la Palsa de Fabricio se limita a ciertas granjas y frecuentemente no es un problema que se presente en todas las localidades; en situaciones como esta, se debe vacunar solamente en las granjas donde se presenta el problema ó en las que se sabe hay una fuerte contaminación con el virus.

#### LARINGOTRAQUEITIS INFECCIOSA

En esta enfermedad la vacunación en las aves reproductoras y de postura se realiza rutinariamente por vía ocular, y también en el agua de bebida ó por aspersión.

La vacunación en el pollo de engorda se lleva a cabo entre la segunda y cuarta semana de edad; antes de las 2 semanas la respuesta inmune es pobre. Por otro lado, la reacción post-vacunal es bastante severa cuando los pollos son mayores de 4 semanas.

Los anticuerpos maternos no brindan protección contra la enfermedad y además la vacunación es efectiva frente a un brote de la enfermedad.

Generalmente la reacción post-vacunal es más severa que la observada en las vacunaciones contra Newcastle ó Bronquitis Infecciosa. La reacción empieza por lo regular al cuarto día post-vacunación y en condiciones normales desaparece alrededor del octavo día(8).

#### ENFERMEDAD DE MAREK

Para la Enfermedad de Marek existen vacunas comerciales de dos tipos; cepas del virus de la enfermedad de Marek de campo modificadas y virus herpes del pavo. Todas las vacu

nas son eficaces para reducir significativamente la frecuencia de la enfermedad, pero ninguna previene la superinfección con cepas de campo patógenas, aunque parecen reducir los niveles de infección.

Todas las vacunas son usadas comúnmente en una sola dosis en pollitos de un día de edad, generalmente administrada en la incubadora. Un nivel significativo de protección se desarrolla en aproximadamente una semana y la protección continúa durante toda la vida del pollo.

El virus herpes del pavo es actualmente la vacuna más ampliamente usada y ofrece ventajas considerables debido a la facilidad de distribución y administración(7).

#### VIRUELA AVIAR

La vacunación contra la Viruela depende de las exposiciones y la virulencia del área(8). Las vacunas que se utilizan son la vacuna de virus vivo de Viruela de pichón y la vacuna de virus vivo de gallina. En forma general esta vacuna es aplicada por el método de "punción", puncionando la piel de la membrana del ala con una aguja sumergida en la vacuna(7).

#### SINDROME DE BAJA POSTURA

Este síndrome no es una enfermedad propia de la gallina doméstica y su diseminación es lenta por lo que probablemente no sea necesaria la vacunación por mucho tiempo, sin embargo hay zonas donde la enfermedad evidentemente se ha adaptado a la gallina y se trasmite con eficiencia(8).

La vacuna usada protege a las gallinas de los efectos de la enfermedad y también disminuye la transmisión del virus causante a través del huevo, por la acción de las inmunoglobulinas presentes en la yema.

Las vacunas usadas contra la enfermedad son preparadas con virus muerto emulsionado en las que se usan los virus BC-14, el 127 u otro serológicamente idéntico ya sea como antígeno único ó combinado con virus de Newcastle e infección de la Bolsa de Fabricio(36).

La vacuna es muy efectiva aplicada de las 14 a 19 semanas(8,36).

#### COCCIDIOSIS

El uso de la vacunación contra la coccidiosis es aún limitado pero continúan las investigaciones para implementar su utilización(1).

Existen varios programas de inmunización, todos ellos basados en una exposición que produzca una infección subclínica, sin causar bajas en la parvada, pero inducen o inmunidad. Existe una vacuna en el mercado de Estados Unidos conocido como "Coccivac", que contiene oocistos de las especies del género Eimeria patógenos para las gallinas. Es administrada al 1% de la parvada de 2 a 4 semanas de edad para propiciar la esporulación de las coccidias en los pollos(1,36).

#### CORIZA INFECCIOSA

La vacunación se práctica en lugares donde la enfermedad es endémica, utilizando un cultivo completo de microorganismos inactivados con un adyuvante(1). La inmunización es de gran importancia en gallinas de postura y en reproductoras por las pérdidas económicas que ocasiona al afectar la producción y elevar el número de animales de desecho(36).

La inmunización contra Coriza Infecciosa se realiza con bacterinas y con exposición artificial, utilizando uno sólo de los métodos ó ambos. Se aplica generalmente vía subcutánea, pudiéndose aplicar desde la primera semana de edad. En condiciones normales la bacterina se aplica alrededor de las 14 a 16 semanas de edad y la exposición artificial a las 20 a 22 semanas(1,36).

#### COLERA AVIAR

Se realiza la vacunación empleando una variedad de microorganismos vivos ó inactivados, frecuentemente se proporciona una mejor protección mediante vacunas autógenas de microorganismos inactivados(1).

Las bacterias atenuadas(vacunas) tienen la ventaja sobre las inactivadas(bacterinas) que inducen una protección local a nivel del epitelio intestinal.

Las vacunas se aplican en pavos en el agua de bebida y las bacterinas por vía subcutánea a las 4 a 8 semanas de edad. En gallinas se debe vacunar a las 16-19 semanas de edad, antes de llevar la parvada a las caseta de postura.

## ARTRITIS VIRAL

El control de las enfermedades asociadas a reovirus ha sido tan complejo como la gran variedad de signos y lesiones producidas por los reovirus aviáres. Como es el caso de muchas enfermedades infecciosas, la buena higiene y un buen manejo reducirán la severidad y la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, el control adecuado de este proceso patológico debe hacerse por medio de la vacunación buscando interrumpir la transmisión vertical.

La estimulación en las aves reproductoras de una inmunidad uniforme con el objeto de que estos altos anticuerpos maternos sean transferidos a la progenie reviste la más alta importancia.

El programa de vacunación utilizado en reproductoras se basa en la aplicación de vacunas a virus vivo vía subcutánea de los 5 a 9 días de edad. Otra aplicación a las 10 a 12 semanas de vacuna a virus vivo vía subcutánea, y de la semana 18 a 20 con vacuna inactivada vía subcutánea ó intramuscular.

Se puede reemplazar la vacuna a virus vivo de las 10 a 12 semanas de edad por la vacuna inactivada, a manera de conferir a la polla reproductora una mejor inmunidad durante el período de desarrollo. Como una alternativa más se puede aplicar una tercera vacunación hacia las 11 a 12 semanas de vida; sin embargo la inmunidad derivada de una vacuna inactivada será más satisfactoria (37).

Se recomienda vacunar a las gallinas para proteger a la progenie alrededor de las 16 semanas, para evitar que este virus se transmita através del huevo y afecte a los pollitos (36).

CUADRO DE YACUNACION

| ENFERMEDAD   | TIPO DE YACUNA   | VIA DE ADMINISTRACION  | EDAD DE APLICACION  |
|--|--|--|---|
| Enfermedad de Newcastle.   | *virus vivo lentogénico.<br>*vacunas inactivadas.<br>cepas Hitchner B1, LA Sota, FI.                   | agua de bebida, ocular, intranasal, subcutánea y por aspersión.    | Pollos de engorda:<br>Al noveno día con virus vivo, vía ocular. A los 28 días con virus vivo vía ocular y virus inactivado emulsionado vía subcutánea<br>Reproductores:<br>igual que en el pollo de engorda, al tercero ó cuarto mes se refuerza con virus inactivado vía subcutánea ó combinada con virus vivo vía ocular. |
| Nota: La inmunidad materna neutraliza al virus vacunal en etapas tempranas. Las vacunas virus vivo provocan baja de postura. |  |  |   |
| Bronquitis Infecciosa.   | *virus vivo.<br>*virus inactivado.<br>cepas Massachusetts y Connecticut.                               | agua de bebida, ocular, intranasal, intramuscular y por aspersión. | Pollos de engorda:<br>Al primer día cuando exista riesgo de infección, sino a la tercera ó cuarta semana con virus vivo atenuado.<br>Reproductores:<br>A las 18 semanas de edad con virus inactivado.   |
| Nota: La inmunidad materna no interfiere con el proceso de inmunización.   |  |  |   |
| Bursitis Infecciosa.   | *vacunas de baja patogenicidad.<br>*v. cepas intermedias.<br>*v. cepas virulentas.<br>*v. inactivadas. |  | Pollos de engorda:<br>Al primer día con riesgo de infección, sino a los 7 ó 10 días y repetir a los 14 a 18 días.<br>Reproductores:<br>De la cuarta a la decima semana. Repetir a las 6 a 8 semanas con virus inactivo.   |

## ENFERMEDAD

## TIPO DE VACUNA

## VIA DE ADMINISTRACION

## EDAD DE APLICACION

Nota: Los anticuerpos maternos neutralizan al virus vacunal.  
 La vacunación se practica en sitios donde se presenta la enfermedad.  
 La protección de las aves es mediante la inducción de niveles de anticuerpos maternos elevados.

Laringotraqueítis  
 infecciosa.

\*virus vivo

ocular, agua de bebida  
y por aspersión.

Pollo de engorda:

Al segundo ó cuarto mes (antes pobre respuesta), reacción postvacunal severa después de la cuarta semana.

Nota: Los anticuerpos maternos no protegen contra esta enfermedad.  
 La vacunación es efectiva en caso de brote.  
 Reacción postvacunal severa.

Enfermedad  
 de Marek.

\*virus de la enfermedad de Marek de campo modificado.

\*virus herpes del pavo.

Al día de edad, una sola dosis aplicada en la incubadora.  
 Protección durante toda la vida.

Viruela  
 Aviar.

\*virus vivo de viruela de pichón.

\*virus vivo de la gallina.

punción en la membrana del ala.

Síndrome de  
 Baja Postura.

\*vacuna inactivada en adyuvante oleoso.

intramuscular  
agua y alimento.

14 a 18 semanas (aves en peligro de infección).

Coccidiosis.

Coccivac (ooquistes)

agua y alimento.

de 2 a 4 semanas de edad.

| ENFERMEDAD         | TIPO DE VACUNA                                   | VIA DE ADMINISTRACION                 | EDAD DE APLICACION  |
|--------------------|--|---------------------------------------|---|
| Coriza Infecciosa. | *bacterinas.<br>*exposición artificial.          | vía subcutánea.                       | 14 a 16 semanas(bacterina).A las 20 a 22 semanas(exposición artificial).  |
| Cólera Aviar.      | *bacterias atenuadas.<br>*bacterias inactivadas. | vía subcutánea.                       | 16 a 18 semanas(gallinas).<br>4 a 8 semanas(pavos).   |
| Artritis Viral.    | *virus vivo.<br>*virus inactivado.               | vía subcutánea.<br>vía intramuscular. | Reproductores:<br>vacuna virus vivo,vía subcutánea de los 5 a 9 días.<br>Otra aplicación a las 10 a 12 semanas de vacuna virus vivo vía subcutánea,y de la semana 18 a 20 con vacuna inactivada vía subcutánea ó intramuscular. |

Nota:Se recomienda vacunar a las gallinas para proteger a la procreie a las 16 semanas.

### 7.3 PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA EVALUAR LA INMUNIDAD EN LAS AVES.

Comunmente el MVZ especialista en aves necesita corroborar diagnósticos y evaluar calendarios de vacunación, para lograrlo se vale de las pruebas inmunológicas principalmente serológicas, llamadas así por realizarse con suero ó sangre completa. Estas pruebas son muy utiles cuando se acompañan de una historia completa de la parvada; sin embargo, tienen poco valor ó ningun valor por sí solas y confunden con frecuencia a quien trata de interpretarlas.

Quando se realiza una determinación de anticuerpos sin tener una historia adecuada, lo único que se establece es que las aves mantuvieron contacto previo con un antígeno, pero difícilmente se pueda determinar si el antígeno es vacunal, si fue un brote de campo ó se trata de anticuerpos maternos en el caso de animales jóvenes. En cambio un diagnóstico serológico acompañado de una buena historia clínica y seguimiento de las pruebas, nos auxilia para corroborar un diagnóstico clínico, así como la evolución de la respuesta a la vacunación y el estado inmunológico general de la parvada.

Los resultados que se obtienen de las pruebas inmunológicas es el de determinar si las vacunas utilizadas en una parvada provocaron ó no una estimulación en las aves, cual es el nivel de respuesta y si está respuesta es suficiente para la protección de la parvada, tomando en cuenta la historia de la granja ó de la zona donde se ubique.

Las pruebas serológicas más empleadas en medicina aviar son la inhibición de la Hemoaglutinación (HI), la Aglutinación en Placa (AP), la Precipitación ó Inmudifusión en agar

-gel (IDA), Virus Neutralización (VN), Microaglutinación (MA); estas pruebas miden la formación de complejos inmunes indirectamente, y en estas cambia el estado de dispersión del antígeno ó se modifica el anticuerpo; estas pruebas son utilizadas por su exactitud, sensibilidad, bajo costo y facilidad para realizarse.

Otra prueba inmunológica utilizada es el Inmunoensayo Enzimático (ELISA), es la prueba más sensitiva por la cantidad de anticuerpos que permite reconocer, ya que mide directamente la interacción entre antígenos y anticuerpos, midiendo la cantidad de complejo inmune formado; esta prueba utiliza isotopos radioactivos, colorantes fluorescentes ó enzimas (29).

#### INHIBICION DE LA HEMOAGLUTINACION (HI)

Existen diversos virus aviarios que presentan la capacidad de aglutinar globulos rojos como son el virus de la enfermedad de Newcastle, virus de Influenza Aviar, virus de Bronquitis Infecciosa, virus del Síndrome de Baja Postura (Adeno 127) y el Mycoplasma gallisepticum (29,30).

La hemoaglutinación pueda ser inhibida por medio de anticuerpos específicos presentes en el suero, permitiendo así diferenciar antígenos hemoaglutinantes, utilizando antisueeros conocidos; ó bien el detectar anticuerpos específicos utilizando antígenos conocidos (29). La inhibición de está hemoaglutinación por los anticuerpos específicos es la base de la prueba de HI (30).

Aunque con esta prueba se determinan sólo anticuerpos circulantes y no es posible relacionar el título directamente con la protección, resulta de gran utilidad para saber si una parvada está infectada ó si ha reaccionado adecuadamente a la vacuna contra Newcastle ó Bronquitis Infecciosa(29).

Esta prueba es una herramienta serológica conveniente y económica que se utiliza ampliamente para el control de enfermedades aviares como Newcastle y Mycoplasmosis, para medir respuestas vacunales y demostrar infecciones anteriores (30).

Los componentes básicos de la prueba HI son los antígenos hemoaglutinantes, el suero con diluciones seriadas y en menor concentración, y la suspensión de eritrocitos.

Para realizar esta prueba se requieren 0.2 ml de suero hemolisado.

Esta prueba se realiza en tubo, en placas de plástico ó microplacas(30). Se utiliza en forma rutinaria en la detección y cuantificación de anticuerpos contra Bronquitis Infecciosa, Newcastle, Síndrome de Baja Postura, Mycoplasma gallisepticum y Mycoplasma synoviae(29).

Esta prueba se utiliza ya que a pesar de que no representa la inmunidad total, si es un buen indicador de la resistencia del ave y es de aceptación general entre los MVZ de campo y los laboratorios de diagnóstico(29).

#### AGLUTINACION EN PLACA

La aglutinación de bacterias por anticuerpos específicos en sangre completa y en el suero es uno de los primeros procedimientos serológicos que fué aceptado para el control de las enfermedades en las aves.

La prueba de aglutinación es útil para la detección de anticuerpos contra *Coriza Infecciosa*, *Salmonella pullorum* y *Gallinarum*, *Mycoplasma gallisepticum* y *Synoviae*.

En esta reacción el antígeno se encuentra en forma particulada (estructura completa) insoluble, como es el caso de las bacterias que al unirse a los anticuerpos específicos forman aglomerados visibles. En estas pruebas son particularmente eficientes las IQM, por lo que la prueba es positiva desde las primeras etapas del desarrollo de anticuerpos (29, 30).

La aglutinación puede realizarse en placas de vidrio ó porcelana, en tubo ó microplacas. Se requieren de 0.3 ml de suero para llevarla a cabo (31).

Para interpretar esta prueba, se debe observar la formación de grumos característicos que indica una reacción positiva, mientras que en el caso contrario dichos grumos no se formarán (29).

#### INMUNODIFUSION O PRECIPITACION EN AGAR-GEL (IDA)

Esta técnica ha sido utilizada en gran medida en medicina aviar para demostrar y analizar las reacciones antígeno-anticuerpo ó la formación de precipitados que difunden

en un medio semisolido como el agar. Es una técnica inmunológica precisa, no obstante los costos son mínimos y el procedimiento es simple(30).

En esta reacción el antígeno se encuentra en forma soluble no particulado y los anticuerpos lo precipitan al unirse a él. La prueba generalmente es cualitativa y depende de la concentración óptima del antígeno y anticuerpos para formar una banda de precipitación visible(29). Se requieren de 0.5 ml de suero para llevarla a cabo(31).

Esta prueba cualitativa es de utilidad cuando se quiere saber si una parvada se infectó o no. Cuando la prueba es positiva, podemos estar seguros del resultado; sin embargo, un resultado negativo no es confiable, puesto que la parvada pudo infectarse hace algún tiempo y sus sueros ya no precipitan.

La prueba se recomienda para el diagnóstico de la infección de la Bolsa de Fabricio, Encefalomiélitis Aviaria, Artritis Viral, Bronquitis Infecciosa, Influenza Aviaria y Laringotraqueítis entre otras enfermedades(29).

#### VIRUS NEUTRALIZACION(VN)

Esta técnica se emplea para medir la capacidad de los anticuerpos con el fin de neutralizar la infectividad viral, y consta de dos etapas. En la primera ocurre la reacción antígeno-anticuerpo, en la que el anticuerpo neutraliza al virus, y en la segunda se mide la infectividad remanente. Se requiere mezclar el suero con un virus de infectividad conoci

da, determinada por los signos clínicos, lesiones, mortalidad ó efectos citopáticos. La neutralización viral permite identificar un virus ó un anticuerpo, medir la cantidad de anticuerpos y determinar las relaciones antigénicas. Es una prueba muy sensible, muy versátil, ya que se puede medir anticuerpos contra cualquier agente, virus, mycoplasmas y bacterias (29).

Para realizar esta prueba se requieren de 0.2 ml de suero no hemolizado (31).

#### MICROAGLUTINACION (MA)

Prueba serológica utilizada para la detección de anticuerpos contra infecciones por Salmonella pullorum y Salmonella gallinarum. Se requieren 0.2 ml de suero para realizarla (29, 31).

#### INMUNO ENSAYO ENZIMATICO (ELISA)

La prueba de inmunoensayo con enzimas asociadas (ELISA) utilizada en la detección de antígenos y anticuerpos en los programas de control de parvadas comerciales está comenzando a ser aceptada como un avance frente a los métodos de diagnóstico convencionales.

Se ha demostrado la posibilidad del uso de la prueba doble indirecta de anticuerpos para detectar virus que no han sido aislados previamente. Esta prueba promete ser el método a seguir para detectar aves portadoras del virus de Leucosis Linfoide. También se ha demostrado la versatilidad

de la prueba indirecta ELISA para la determinación cuantitativa de anticuerpos contra una variedad de patógenos potenciales para reemplazar otros métodos convencionales más costosos, que toman más tiempo, son menos sensibles y no usan la técnica de recubrimiento básico. A pesar de que algunos aspectos de los dos métodos más importantes de ELISA actualmente en uso en medicina aviar pueden necesitar modificaciones y mejoras antes de ser usados rutinariamente, es probable que el uso de la prueba ELISA asistida por computadora gane aceptación y se incremente su uso como el método de preferencia en el control eficiente y exacto de la sanidad aviar (32).

La prueba de ELISA ha sido aplicada para los agentes etiológicos de las enfermedades aviarias como, Mycoplasma spp., Pasteruella spp., virus de Leucosis, virus de la enfermedad de Newcastle y el virus de la Encefalomiелitis Aviar (33). Para realizar esta prueba se requieren 0.2 ml de suero no hemolizado (31).

DIAGNOSTICO                      INMUNOLOGICO

| ENFERMEDAD   | PRUEBA DE DIAGNOSTICO                 | TITULO  |
|--|---------------------------------------|---|
| Bronquitis Infecciosa  | Virus neutralización(VN)              | NI Log <sub>10</sub> <sup>1-5</sup> (-)                             |
|  |                                       | NI Log <sub>10</sub> <sup>2-0</sup> ó más (+)                       |
| (Índice de neutralización:NI)(30)                                |                                       |   |
| Enfermedad de Newcastle  | Inhibición de la Hemoaglutinación(HI) | 5 ó 10 (normales)   |
|  |                                       | 40 (sospechosos)  |
| 80 ó más (+)   |                                       |   |
| mayores 5, Log <sub>2</sub> (niveles protectores), (28, 29, 39). |                                       |   |
| Encefalomielitís   | Virus neutralización(VN)              | NI Log <sub>10</sub> <sup>1.5 a 3.0</sup> (aves expuestas al virus) |
|  |                                       | )400 100% de protección<br>1300 protección parcial.<br>(8, 30, 39)  |
| Aviar  | ELISA                                 |   |
| Enfermedad Crónica   | Aglutinación en placa(AP)             | 1.25 ó más (+)  |
|  |                                       | 1.70 (sospechosa).<br>(29, 30)                                      |
| Respiratoria   |                                       |   |

| ENFERMEDAD                           | PRUEBA DE DIAGNOSTICO                      | TITULO  |
|--------------------------------------|--|---|
| Laringotraqueítis<br>Infecciosa      | Virus neutralización(VN)                   | NI Log $10^{+10}$ , (exposición al<br>virus)<br>NI Log $10^{10}$ ó $^{-}$ (no signifi-<br>cante).(32) |
| Infección de la<br>Bolsa de Fabricio | Inhibición de la hemo-<br>aglutinación(41) | $10^3$ ó 1:640(protección).<br>(29)   |

**CONCLUSIONES.**

La base para la obtención de productos avícolas depende primordialmente de las medidas de manejo, principalmente las preventivas como la vacunación y la sanidad.

La vacunación ó inmunización de las aves contra las diferentes enfermedades que las afectan es la principal arma con la que se cuenta para el control de las pérdidas económicas causadas por éstas, aunado con todas las medidas sanitarias que se realizan cotidianamente en las granjas avícolas. Por esto es de vital importancia el conocer a fondo como se llevan acabo los mecanismos inmunológicos en las aves.

La respuesta inmune en las aves no es diferente a la de los mamíferos, aunque presenta algunas características especiales como la presencia de un órgano diferente y anatómicamente separado como es la Bolsa de Fabricio, otra diferencia es la ausencia de ganglios linfáticos, los cuales en lugar de ganglios poseen acumulaciones de tejido linfoide sin una organización característica como las tonsilas cecales y glándula de Harder.

Es importante establecer que la inmunidad materna es básica para la protección de las parvadas y además conocer las limitaciones que esta ejerce sobre las vacunaciones.

Las pruebas serológicas son el medio por el cual el Médico Veterinario Zootécnista puede corroborar diagnósticos en las parvadas y al mismo tiempo realizar la evaluación de los calendarios de vacunación practicados en cada granja.

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Tizard, I.R. (1986). *Inmunología Veterinaria*. Editorial Interamericana. México.
- 2.- Rojas, M.W. (1983). *Inmunología*. Editorial Fondo Educativo Interamericano. México.
- 3.- Klein, Jan (1982). *Immunology -The science of self non-self discrimination-*. Editorial John Wiley and sons. USA.
- 4.- Toth, T.E., P. Siegel and Hugo Veit (1987). Cellular defense of the avian respiratory system influx of phagocytes. Elicitation versus activación. Avian Dis. 31:861-867.
- 5.- Powell, P.C. (1987). *Avian Immunology*. British Veterinary Poultry Association. Linton, Cambridge, England.
- 6.- Trout, M.J., W.N. Mashaly and H.S. Siegel (1988). Changes in heterophils following antigen injection in immature male chickens. Poultry Sci., 67:1775-1777.
- 7.- Gordon, R.P. (1985). *Enfermedades de las aves*. Editorial El Manual Moderno. México.
- 8.- ANECA (1986). *Memorias del Curso de Actualización Sobre Toxicología e Inmunología Aviar*. México.
- 9.- Glick, Bruce and Olah I-re (1997). Morphology of a putative secretory cell in the bursa of Fabricius of the Starling (*Sturnus vulgaris*). Poultry Sci., 66:564-567.
- 10.- Montgomery, D.R., Maslin, R.W. (1989). The effect of Harderian adenectomy on the antibody response in chickens. Avian Dis., 33:392-400.
- 11.- Fukuta, K., Mochizuki, K. (1987). Fine structure of germinal center forming cells in chick spleen. Jpn. J. Vet. Sci., 49:31-36.
- 12.- Arai Nobuaki, Yoshiharu Hashimoto, Hisoshi Kitagawa, Yasuhiro Kon and Norio Kudo (1988). Immunohistochemical study on the distribution of lymphoid tissues in the upper alimentary and respiratory tracts of chickens. Jpn. J. Vet. Sci., 50:183-192.

- 13.- Norwich Eaton(1980).Mecanismos inmunitarios.Nota Técnica Veterinaria.
- 14.- Mackay R. Charles y Ian R. Mackay(1989).Immunology and Veterinary Science. Br. Vet. J.,145:185-190.
- 15.- Organización Panamericana de la Salud,OMS(1982). La respuesta inmune y su aplicación clínico-epidemiológica.México.
- 16.- Freeman,M.B.(1984).Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl.Academic Press,vol. 4.United Kingdom.
- 17.- Freeman,M.B.(1983).Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl.Academic Press,vol. 5.London.
- 18.- Roitt Ivan(1987).Essential Immunology.Editorial Blacwell Scientific Publications.Great Britain.
- 19.- Getty Pobert,Sisson y Grossman(1982).Anatomía de los Animales Domésticos.Salvat Editores,quinta edición, tomo 2.México.
- 20.- Seto Frank(1991).Early Development of the avian system. Poultry Sci.,60:1991-1995.
- 21.- Beard,C.W.(1979).Avian Immunoprophylaxis. Avian Dis. 23:327-334.
- 22.- Villareal,N.G.(1990).Manual de manejo para aves de engorda en el estado de Yucatán.Tesis Profesional, FES - Cuautitlán.
- 23.- Herrera Villaseñor Gustavo(1985).Seguimiento de los niveles de anticuerpos contra la enfermedad de Newcastle por la técnica de HI en pollos de engorda inmunizados con 2 diferentes vacunas comerciales.Tesis Profesional,FES - Cuautitlán.
- 24.- Aquilera Rivas Ma. Alejandra(1992).Titulación de anticuerpos y su duración contra la enfermedad de Newcastle en pollos de engorda vacunados por diversas vías utilizadas en México.Tesis Profesional,FES - Cuautitlán.

- 25.- Bains, B.S. (1979). Manual of poultry Diseases. Editorial Roche Basle, Switzerland.
- 26.- Castruita Celaya José Manuel (1986). Análisis Inmunológico en pollo de engorda inmunizado con 5 diferentes dosis y calendarios de vacunación con un virus emulsionado de la enfermedad de Newcastle mediante la técnica de HI. Tesis Profesional, PES - Cuautitlán.
- 27.- Giamrhona, J.J. (1988). Pros y contras de las vacunas inactivadas para los pollos de engorda. Avirama, VI: 25-28.
- 28.- Ortiz Muñiz Ariel, José M. Castruita C. (1986). Análisis inmunológico de diferentes dosis, y calendarios de vacunación contra la enfermedad de Newcastle en pollos de engorda. Avirama, 16-8.
- 29.- Morilla, G.A. (1986). Inmunología Veterinaria. Manual de Laboratorio. Editorial Diana. México.
- 30.- The American Association of avian pathologist (1980). Isolation and Identification of avian pathogens. Segunda edición. USA.
- 31.- Comunicación personal. Departamento de producción animal -aves. Laboratorio de Diagnóstico. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnica. Ciudad Universitaria.
- 32.- Snyder, B.D. (1985). Latest Development in the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Avian Dis. 30:19-23.
- 33.- Chalquest, R.R. (1997). A Statistical Model to Optimize Indirect Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Parameters of Antigen and Antibody: A Microcomputer Program. Avian Dis. 31:509-512.
- 34.- Ellis, G.M., S.J. Lamont y L.H. Arp (1989). Characterization of Complement Activity in Turkeys; Evidence for Classical and Alternative Complement Pathways. Poultry Sci., 68:646-650.
- 35.- Stites P. Daniel, Stobo D. John (1988). Inmunología Básica y Clínica. Manual Moderno. México.

- 36.- Morilla, G. A. (1990). Inmunología Veterinaria. Editorial Diana. México.
- 37.- Intervet (1990). Las enfermedades asociadas a los reovirus y su control con Tensynvac y Nobivac Reo. Nota Técnica Veterinaria.
- 38.- Harrison, M. Bruce (1975). VMC. Brown Company Publishers, Iowa. USA.
- 39.- Subcommittee on Avian Diseases. Committee on Animal Health. Agricultural Board. National Research Council. National Academy of Sciences (1981). Methods for Examining Poultry Biologics and for Identifying and Quantifying Avian Pathogens. Washington D.C., USA.