

INMUNIDAD DEL NEONATO

Carlos Reggiardo Calmarini¹

RESUMEN

Se realiza una revisión funcional del sistema inmunológico del bovino adulto normal, para determinar luego cómo y cuando se organizan los procesos inmunológicos en los animales jóvenes comenzando en la vida intrauterina.

Es indudable que con el avance registrado en los últimos diez a veinte años en nuestro conocimiento de los procesos inmunológicos, no habría ninguna necesidad de insistir a estas alturas sobre la importancia de recordar siempre los mecanismos básicos actuantes. A veces sin embargo, es difícil evitar la impresión de "teórico" cuando hablamos de la función de un linfocito o de la estructura de una molécula de inmunoglobulina. Pero volvemos a la "practicidad" rápidamente cuando recordamos que en todo animal que tratamos u observamos con una enfermedad infecciosa clínica, estamos frente a un proceso inmunológico básico: la falla de los mecanismos de defensa del animal, en defender-

¹ DVM - Msc. - PhD - Profesor de la Cátedra de Enfermedades Infecto-Contagiosas; Facultad de Veterinaria - Montevideo - R.O. del Uruguay.

lo contra la acción de un agente infeccioso. O más aún cuando pensamos que la inmunología es prácticamente la única arma de algún valor de que disponemos para el control y la prevención de enfermedades infecciosas. Cuando vacunamos, cuando hacemos una reacción de tuberculina, cuando hacemos un test de Huddleson, quiérase o no, estamos basándonos en la acción de ese linfocito y esa inmunoglobulina como armas básicas de producción.

Con este entendimiento, nos podemos reconciliar más fácilmente con la idea de que es necesario conocer todos los mecanismos básicos inmunológicos para poder usar eficientemente esa única arma de que disponemos para el control de muchas enfermedades.

Pero qué pasa cuando aún así encontramos un descreído que no cree en el valor de la Inmunología Básica que le enseñamos en Facultad?.

Al descreído lo enfrentamos al problema de controlar infecciones en un neonato. El neonato de todas las especies de explotación pecuaria, pero principalmente del bovino, es un ser desamparado inmunológicamente, su tipo de placentación, sindesmo -corial, hace que no haya la posibilidad de protección pasiva por medio del pasaje transplacentario de anticuerpos. O sea que hasta la ingestión de calostro, hay prácticamente cero de anticuerpos en su organismo. Y por otro lado el ternero recién nacido tiene, como resultado del proceso del parto, de dos a cinco veces los niveles adultos normales de corticosteroides, lo que por supuesto trae aparejado una depresión importantísima de la función linfocitaria. En una palabra, es un animal inmuno-deficiente. Y en esta categoría es donde se hace más imprescindible nuestro conocimiento de mecanismos básicos para poder aplicar nuestras armas inmunológicas en el control y prevención de infecciones.

Haremos a continuación una pequeña revisión funcional del sistema inmunológico del bovino adulto normal, y luego veremos cómo y cuando se organizan los procesos inmunológicos en el nuevo miembro de la especie, comenzando por supuesto, en la vida intrauterina.

A) Modelo unificado de los procesos inmunológicos (Talmage-Bellanti)

En qué consiste, en forma breve, una respuesta inmunológica normal, y cómo inter-actúan sus diversos componentes?.

Creemos que puede ser ilustrativo el desarrollar un modelo unificado de una respuesta inmunitaria específica. En él habría que considerar cinco componentes en el encuentro entre un huésped bovino y un agente infeccioso externo, con el consiguiente inicio de la respuesta inmunológica.

1. Medio ambiente: La mayoría de las sustancias que confrontan el sistema inmunológico vienen del exterior: sustancias químicas, microbios, parásitos, etc. Activan el sistema inmunológico elicitando una respuesta. Los llamamos INMUNO GENOS o antígenos. Aunque también pueden ser alérgenos (elicitan alergia) o tolerágenos (elicitan tolerancia).

2. Células susceptibles: La introducción de un agente extraño puede lesionar las células. Las células expuestas pueden ser muy variables (epitelios de tejidos de recubrimiento, órganos internos, etc.) y pueden ser normales, alterados por virus, sustancias químicas, transformación maligna, etc. La lesión de la célula susceptible, blanco de la acción directa de un agente infeccioso u otro insulto proveniente del exterior, puede ser fruto de la acción directa del agente o a través del proceso inmunológico.

Las siguientes etapas comprenden la acción de los mecanismos de defensa orgánicos. Durante el proceso evolutivo se desarrollan mecanismos específicos e inespecíficos, en general comprendidos en el sistema linforeticular.

Diseminados a través del organismo y revistiendo los canales linfáticos y vasculares. Protegen a la célula de infecciones. La primera línea de defensa serían los procesos de fagocitosis e inflamación.

3. Células fagocitarias: Atrapan partículas y agentes infecciosos provenientes

del medio externo, para digerirlas y finalmente eliminarlas.

Esta primera línea de defensa (no específica), está integrada por fagocitos mononucleares (macrófagos), neutrófilos y eosinófilos. Su movilización hacia tejidos afectados, está determinada por mecanismos efectores (factores quimiotácticos, derivados de los mismos fagocitos, de linfocitos, o del complemento).

4. Células mediadoras; Ciertas células tienen sustancias con propiedades biológicas que amplifican los efectos de los fagocitos o que tienen efecto directo sobre la célula susceptible a la infección. Luego de su interacción con agentes exteriores, directamente o a través de anticuerpos u otras células, liberan sustancias biológicamente activas: producen aumento de la permeabilidad, respuestas inflamatorias, etc. Constituyen una colección heterogénea de células: mastocitos, basófilos, plaquetas, neutrófilos. Las sustancias que liberan (mediadoras) son también variadas: histamina, serotonina, factores de anafilaxia (SRS-A, ECF-A), etc.

5. Células del sistema inmunológico específico: Llegamos finalmente a la quinta y más importante etapa de la interacción con agentes infecciosos: la activación de las células con función específica - de reconocer antígenos, o sea de reaccionar con los agentes ambientales en forma específica. Estas células son los linfocitos, sobre quienes descansa el peso de las respuestas inmunitarias específicas, caracterizadas por su especificidad, memoria, y heterogeneidad. Hay básicamente dos clases de linfocitos: las células B (que maduran en la médula ósea de los mamíferos y en la bolsa de Fabricio en las aves) y que son responsables por la inmunidad HUMORAL; y las células T (que maduran en el timo) y son responsables de la inmunidad CELULAR.

Las células B poseen especificidad exquisita para reconocer antígenos gracias a las inmunoglobulinas (anticuerpos) que se encuentran fijadas en su superficie. Luego del contacto con un agente externo al que reconocen específicamente, reaccionan multiplicándose y diferenciándose en clones de células productoras de anticuerpos (plasmocitos). Cada clona produce una sola clase de inmunoglobulinas. En el bovino se han encontrado las siguientes clases: IgG; IgM; IgA; IgE.

La IgG bovina está netamente diferenciada en dos subclases: IgG1 e IgG2.

La IgG es la inmunoglobulina presente en mayor concentración en suero, y tomado como ejemplo para la estructura de inmunoglobulinas (forma de Y).

Opsoniza, aglutina y precipita antígeno. IgG1 es la preponderante en leche vacuna. Fija complemento de cobayo, a diferencia de la IgG2. Esta, a su vez tiene una mayor capacidad de fijación sobre la superficie de neutrófilos, como veremos más adelante.

Los anticuerpos (inmunidad humoral) actúan por unión directa con el agente ambiental, (neutralización de virus, toxinas). También interactúan con macrófagos y células mediadoras, y pueden actuar sobre células susceptibles infectadas. La interacción con macrófagos es importante y se hace a través de anticuerpos citofílicos o a través de la fijación de complejos antígeno-anticuerpo, o antígeno-anticuerpo-C', por parte del macrófago.

Las células T también reconocen específicamente agentes ambientales, gracias a receptores de superficie, posiblemente análogos de Inmunoglobulinas.

La interacción linfocito T - antígeno, también resulta de su multiplicación en clones específicas, diferenciadas, que van a actuar sobre las células susceptibles infectadas, (ejemplo: infecciones virales), o transformados por el agente ambiental, provocando su lisis, o indirectamente a través de sustancias liberadas (linfokinas). Hay una variedad de linfokinas: interferón; factores de migración, agregación o desaparición de macrófagos; linfoxina; factor de transferencia; factores "armadores" para macrófagos y otros; y toda una gama de sustancias que actúan regulando y/o potenciando la función de otras células linfocitulares.

Hay a su vez interacciones de linfocitos T con B, ("ayudantes", "supresores"), y de macrófagos con linfocitos T o B: "presentación" de antígenos a éstos, "proceso" de antígenos o elaboración de factores activadores de linfocitos.

En síntesis, no pretendemos en estos breves minutos hacer una síntesis de la respuesta inmunológica, sino simplemente hacer resaltar gráficamente en las diapositivas, que: a) la respuesta inmunológica es sumamente compleja; b) es la acción de un sistema multicelular con continuas interdependencias e inter regulaciones; c) nunca observaremos "reacciones simples" o "aisladas" en que sólo se movilice parte del sistema, sino que esta maquinaria celular siempre funciona como un todo, aún en casos en que creamos que la producción de un simple anticuerpo neutralizante pueda ser suficiente para protegernos de una infección (como por ejemplo producir antitoxinas).

Por su misma complejidad, es sumamente susceptible a estres ambiental, efectos hormonales, influencias nutricionales, enfermedades, etc. Y por lo mismo también su puesta en funcionamiento y maduración es lento y gradual en el desarrollo de un nuevo organismo.

Por otra parte, es un arma orgánica potente, no siempre sus efectos finales son totalmente beneficiosos al organismo (alergia, autoinmunidad, lesiones de origen inmunológico en muchas enfermedades), y por ello a través de la evolución han resultado algunos efectos paradójales que son muy evidentes en la relación madre-joven, como lo veremos enseguida.

B) Inmunidad en el feto y el recién nacido

Decíamos al comienzo que el ternero recién nacido es inmuno-deficiente. Pero eso no significa que su sistema linforeticular no haya evolucionado aún al momento del nacimiento. Muy por el contrario, la diferenciación y funcionalidad del sistema inmunológico, comienza relativamente temprano en la evolución fetal, aunque lo hace de manera gradual: distintas funciones van madurando sucesivamente, y la capacidad de reaccionar contra diferentes antígenos o agentes infecciosos, va apareciendo también gradualmente. En general, el feto en sus primeros meses de desarrollo es sumamente susceptible a todo agente infeccioso que pueda atravesar la placenta, y la llegada al feto de agentes infecciosos en esos primeros meses (primer tercio hasta a veces mitad de gestación) resulta casi invariablemente en muerte fetal o malformaciones.

Pero a medida que el sistema linforeticular madura, funciones de defensa específica y no específicas comienzan a actuar, y es común que el feto responda inmunológicamente a infecciones más tardías, recuperándose de la infección sin secuelas aparentes.

No conocemos exactamente la cronología de la aparición de los tejidos linforeticulares en el feto bovino, pero se ha estudiado mucho mejor en el feto ovino, y dada la gran analogía inmunológica entre ambas especies, los cambios sucesivos en el tejido linforeticular del feto ovino sirven como orientación del desarrollo del sistema inmunitario del bovino:

TABLA I. Ontogenia Morfológica y Fisiológica del Sistema Linfoide y Leucocitario en el Feto Ovino (B.O. Osburn).

| <u>Días de gestación</u> | <u>Desarrollo de tejidos linfoide y accesorios</u> | <u>Maduración secuencial de la respuesta inmunológica.</u> |
|--------------------------|---|--|
| 32 | linfocitos en sangre | ----- |
| 39 | Fragmento C1 de complemento en plasma. | ----- |
| 41 | Linfocitos en Timo | Respuesta a fagos. |
| 44 - 45 | Linfocitos en ganglios linfáticos | Respuesta a ferritina. |
| 58 | Linfocitos con inmunoglobulinas en sangre. Monocitos. | Respuesta a flagelina. |
| 60 | Neutrófilos | ----- |
| 63 | IgM en suero | ----- |

Cont. TABLA I.

| <u>Días de gestación</u> | <u>Desarrollo de tejidos linfoide y accesorios</u> | <u>Maduración de la respuesta inmunológica</u> |
|--------------------------|--|--|
| 75 | Linfocitos en intestino. | Anticuerpos a Salmonella. |
| 91 | ----- | Respuesta a Brucella ovis |
| 95 | ----- | Respuesta a virus de Blue Tongue |
| 99 | ----- | Inmunidad Celular a PPD |
| 112 | Eosinófilos. | ----- |
| 123 | Actividad hemolítica de complemento | ----- |
| Nacimiento | ----- | Respuesta a Brucella abortus. |

La maduración y desarrollo de los tejidos en el bovino es similar:

TABLA II. Ontogenia del sistema linforetico en fetos bovinos:

| <u>Días de gestación</u> | <u>Desarrollo de tejido linfoide y accesorios</u> |
|--------------------------|---|
| 42 | Timo |
| 45 | Linfocitos en sangre |
| 55 | Médula ósea, bazo |
| 59 | Células con IgM |
| 60 | Ganglios linfáticos |
| 110 | Neutrófilos en sangre |
| 130 | Células con IgG |
| 135 | IgG en suero |
| 175 | Linfocitos en intestino |
| 280 | Máximo desarrollo Placas de Peyer |

Asimismo, va desarrollando gradualmente la capacidad de responder al estímulo antigénico de antígenos específicos. Las primeras respuestas inmunológicas a agentes infecciosos detectadas en estudios experimentales, han sido:

| | |
|-------------------------------------|-------------|
| Leptospira Saxkoebing | 132 días |
| Anaplasma marginal | 140 días |
| Parainfluenza 3 | 150 días |
| Diarrea viral bovina | 200 días |
| Lengua azul y Brucella abortus | Nacimiento. |

Aunque muchas de estas respuestas inmunológicas no son completas o suficientes para proteger al feto y en muchos casos se detecta muerte fetal a pesar de la producción de anticuerpos, en muchos otros casos las defensas inmunológicas protegen eficazmente al feto, como en el caso del virus de Diarrea Viral Bovina, con el cual generalmente no es posible afectar al feto en etapas tardías de gestación (más de 200 días) cuando la capacidad de respuesta está desarrollada.

O sea que en general el recién nacido aunque muy susceptible a infecciones, no lo es por una incapacidad innata o inherente de montar una respuesta inmunológica. Sino que más bien, ese recién nacido, súbitamente enfrentado a una avalancha de antígenos y agentes infecciosos, habríase encontrado hasta el nacimiento en el ambiente esencialmente estéril. Por lo tanto, sin haber normalmente desarrollado ninguna respuesta inmunológica previa al nacimiento, el recién nacido debe necesariamente responder a infecciones neonatales con respuestas inmunológicas primarias, de largo período de latencia y con producción inicial muy escasa de anticuerpos u otros mecanismos inmunológicos específicos, ya que se necesita tiempo para que a través de sucesivas divisiones

los linfocitos estimulados específicamente por un agente pueden ser producidos en número suficiente para respuestas específicas.

El ternero al nacer es entonces inmunológicamente competente del punto de vista del desarrollo de su sistema linforeticular. Pero sin embargo, es muy susceptible a infecciones, ya que: a) es esencialmente agamoglobulinémico y por lo tanto, sin anticuerpos circulantes, debido a la falta de estimulación antigénica durante una preñez normal, y a la imposibilidad de pasaje de anticuerpos desde la circulación materna a través de la placenta sindesmo-corial, que interpone cinco capas de tejido entre la circulación materna y fetal. b) Aunque el desarrollo linfático permitiría respuestas complejas de inmunidad celular, la función linfocitaria específica y la de procesos auxiliares de inflamación y fagocitosis se hallan temporariamente disminuídas por el alto nivel de corticosteroides que resultan del proceso del parto. c) De importancia algo menor, la maduración y "puesta a punto" del complejo e interrelacionado sistema inmunológico, no ha aún alcanzado la funcionalidad del adulto y es muy susceptible a stress y a cambios fisiológicos bruscos.

El recién nacido necesita por lo tanto, "asistencia inmunológica" inmediata para sobrevivir a infecciones. Esta asistencia la provee la madre a través de la protección pasiva conferida por el calostro, fuente de anticuerpos y también fuente de células linfoides maternas que pueden llegar al ternero y aparentemente atravesar su intestino, aunque aún no se conoce el significado biológico de este hecho.

C) Transferencia de inmunidad pasiva desde la vaca al ternero.

El tipo de placentación determina la vía de llegada de los anticuerpos maternos al feto. Así en los ruminantes, la placenta es sindesmo-corial o sea con el epitelio coriónico en contacto con los tejidos uterinos. La separación (cinco capas de tejidos) de las circulaciones materno y fetal, determina que las Inmunoglobulinas maternas no pueden llegar al feto durante la gestación, a diferencia de lo que sucede en humanos, por ejemplo. El ternero recién nacido debe recibir entonces anticuerpos por medio de la ingestión de calostro.

C.1. Constitución del calostro y la leche bovina: El calostro representa las secreciones acumuladas de la glándula mamaria de las últimas semanas de gestación junto con proteínas transferidas desde la corriente sanguínea bajo influencia hormonal.

En la mayoría de las especies, IgG, en su mayor parte derivada del suero, es la inmunoglobulina preponderante en el calostro. El bovino no es excepción.

TABLA III. Concentración de Inmunoglobulinas bovinas
(Valores promedios de datos publicados por varios autores).

| <u>Fluido</u> | <u>Concentración de Inmunoglobulinas (mg./ml.)</u> | | | |
|---------------|--|-------------|-------------|------------|
| | <u>IgM.</u> | <u>IgG1</u> | <u>IgG2</u> | <u>IgA</u> |
| Suero | 3,69 | 10,06 | 9,04 | 0,34 |
| Calostro | 8,70 | 64,9 | 2,2 | 3,5 |
| Leche | 0,04 | 0,34 | 0,05 | 0,13 |

Asimismo pueden verse dos hechos significativos:

- En la mayoría de las especies, (ejemplo: cerdos), a medida que la lactancia progresa y el calostro cambia hacia leche, IgA se vuelve la inmunoglobulina preponderante y la concentración de IgG disminuye. Esto no sucede en el bovino, donde la IgG1 continúa estando en mayor concentración.

- La IgG1, aunque presente en valores casi iguales a IgG2 en el suero, es prácticamente la única que pasa a calostro y leche. En leche, sólo se registran aumen

tos significativos de IgG2 siguiendo a la aparición de mastitis.

Prácticamente la totalidad de la IgG1 del calostro y de la leche, es derivada del suero materno. En el caso de IgA, inmunoglobulina sintetizada en su mayor parte localmente en la glándula mamaria de otras especies, también hay indicación de que por lo menos una parte importante, tal vez el 50% o más, es también derivada a la circulación, y que sólo una fracción es sintetizada en la glándula mamaria de la vaca.

Cuál es la razón y cuál es el significado biológico de estas diferencias encontradas en los rumiantes?.

Aquí se entra en el terreno especulativo, pero podemos pensar que:

- En el joven de muchas especies (hombre, cerdo) es muy importante la función de la IgA de la leche materna para proteger el intestino y hasta que haya producción local de este anticuerpo secretorio. Aunque algo de IgA está siempre presente en la leche de vaca y algún efecto protector local debe ser posible en el ternero, su proporción relativamente pequeña debe jugar un papel biológico importante. Creemos que ese papel pueda ser el permitir el desarrollo de la función ruminal. En el proceso evolutivo, tal vez haya sido más importante el permitir el desarrollo de flora ruminal normal, que el posible aumento del riesgo de infección entérica por baja concentración de IgA.

- También desde un punto de vista biológico, por qué toda la IgG1, y por lo menos una parte importante de la IgA derivan del suero?. Si se examina la especificidad de los anticuerpos de IgA en la leche, se ve que muchos de éstos son específicos para patógenos intestinales de la madre, y que esto probablemente signifique que estos anticuerpos están primariamente destinados a proveer protección pasiva en el intestino del ternero. Es posible que a través de esa mejor especificidad, se compense en algo la menor concentración. Esto constituiría el llamado intestino-glándula mamaria, graficado en la diapositiva.

Asimismo los anticuerpos IgG, una especie de resumen de la "experiencia inmunológica" de la madre, pasarían a la corriente circulatoria del recién nacido para proveerle de la misma protección.

Si aceptamos estas ideas, debemos concluir que la glándula mamaria del bovino es principalmente un "organo de exportación" desde el punto de vista inmunológico:

- 1) Exporta IgG1 para proveer anticuerpos séricos al suero de neonato (transferencia rápida)
- 2) Exporta IgA para proveer anticuerpos al suero del ternero que son específicos para patógenos locales y que luego de absorbidos son llevados a otras secreciones del ternero (transferencia rápida).
- 3) Exporta IgA (y tal vez IgM) que no son absorbidos y son destinados a proteger el intestino del ternero localmente (transferencia lenta o de plazo largo) durante un período de tiempo más o menos largo.
- 4) Si esto es así, ¿cómo se protege la ubre localmente de las infecciones?.

Tal vez desde el punto de vista inmunológico haya cierta protección local dada por la fracción IgA secretada en la glándula. Pero creemos que la IgG2 cumple aquí también un papel importante: esta inmunoglobulina es citofílica para granulocitos neutrófilos. Si se fija a los neutrófilos, y posee especificidad para la flora invasora puede iniciar la "activación" de esos neutrófilos en presencia de bacterias, transformando estas células en fagocitos potentes. Es posible entonces que la glándula mamaria haya adaptado un sistema efector local basado en la producción de inflamaciones agudas. Y que tal vez la estimulación antigénica local de la misma no produzca una protección total, sino que tal vez fuera más significativa una inmunización sistémica que produzca anticuerpos específicos de la clase IgG2 que puedan llegar a la glándula fijados a neutrófilos.

Para terminar, el calostro contiene también células. A parte de los neutrófilos, presentes en número elevado en procesos inflamatorios, hay números importantes de mononucleares. La mayoría son macrófagos. Pero los linfocitos están presentes en forma constante, muchos de ellos células T. Es posible que estos, en unísono con macrófagos, jueguen un papel en la protección local de

la mama por mecanismos de inmunidad celular.

Y es también posible que lleguen al ternero confiriéndole una inmunidad pasiva - luego de atravesar la pared intestinal.

Pero ésta es un área de trabajo enteramente nueva, y estamos aún muy lejos de saber su significado biológico.

C.2. Absorción del calostro: El calostro ingerido por el recién nacido llega al intestino delgado y especialmente al ileo, en forma casi intacta. El nivel de actividad enzimática (proteolítica) en el tracto digestivo del ternero es muy bajo, y a eso se suman la presencia de inhibidores proteicos de la tripsina en la leche. Por lo tanto las proteínas calostrales no sufren prácticamente digestión, y son absorbidas activamente por las células epiteliales por medio de pinocitosis, alcanzando la circulación. Esta es una transfusión masiva de inmunoglobulinas maternas, pudiendo alcanzar a 60 gramos en el ternero. En el ternero, por otra parte, la absorción de inmunoglobulinas no es selectiva, y por lo tanto todas las diferentes clases de inmunoglobulinas pueden ser absorbidas. Esta absorción sin embargo no es constante en todos los animales. Si tomamos un número de terneros de dos o tres días de edad y analizamos su nivel de inmunoglobulinas, vemos enorme variaciones de uno a otro, que pueden ir desde los niveles del adulto hasta prácticamente 0 en algunos animales.

Esta variación obedece por supuesto a razones individuales, muchas de ellas desconocidas y sobre las que tenemos poco control. Aunque la importancia de asegurar niveles altos de Ig en el suero del recién nacido es bien conocida por todos, como la mejor salvaguardia contra septicemias, en muchas ocasiones es poco lo que podemos hacer en condiciones normales para asegurar esos niveles, fuera de medir concentración de inmunoglobulinas por medios turbidométricos e inyectarlas a los deficientes. Una medida que sí es importante tomar, es asegurar la ingestión de calostro lo más rápidamente posible luego del nacimiento. Esto se debe a que la mucosa intestinal es permeable a inmunoglobulinas durante un período corto de tiempo. generalmente no más de 24 horas, variable según los individuos. Pero aún para algunas inmunoglobulinas como la IgM, la mucosa se "cierra" mucho antes: es un estudio, que la absorción de IgM se habría reducido en un 80% a las seis horas, mientras que una reducción de absorción del 80% para IgG1 no fue registrada hasta las 20 horas.

O sea que la ingestión de calostro lo más tempranamente posible ayuda a asegurar un máximo de absorción, incluso para inmunoglobulinas de escasa concentración.

Otras fuentes de variación en las que podemos tener algún control, es en vacas lecheras, aunque en las razas de carne la concentración de inmunoglobulinas en calostro es bastante constante (unas diez veces la del suero), y en ganado lechero varía mucho (de tres hasta trece veces), y pueden ser aconsejable la selección de "dadoras" de calostro.

¿Qué sucede a las inmunoglobulinas una vez absorbidas?. Ejercerán su función protectora de inmediato por supuesto, pero lo harán por distintos períodos de tiempo ya que el catabolismo de las inmunoglobulinas en la sangre varía según la clase. La media vida metabólica de las IgG es la más larga: 17 días para IgG1 y 22 para la IgG2 (aunque esta es absorbida en muy pequeña cantidad); 4.8 días para la IgM y sólo 2.8 para la IgA.

La IgA, aunque desapare de la circulación, es resecretada en las mucosas del ternero, donde sigue su función protectora. Se piensa que esta posibilidad de absorber y resecretar IgA en los rumiantes, en cierta forma compensa el bajo nivel de IgA del calostro.

De cualquier manera, luego de unos 60 días, los títulos de anticuerpos pasivos del ternero en suero bajan a niveles muy bajos, llegándose a otra etapa de gran susceptibilidad a infecciones.

En resumen, tenemos una situación en que:

- El ternero nace agamoglobulinémico y totalmente susceptible a infección (primer período de susceptibilidad).

- La absorción de inmunoglobulinas maternas le confiere un arma importante en la defensa antiinfecciosa: inmunoglobulinas circulantes que le protegen contra septicemia y IgA resecretada que protege sus mucosas, al menos parcialmente.
- Cuando declinan estas inmunoglobulinas, el ternero, si no ha desarrollado defensas activas, aumenta nuevamente su susceptibilidad luego del segundo mes (segundo período de susceptibilidad).

D) Desarrollo de inmunidad activa en el neonato.

Como habíamos visto, el sistema linforeticular del ternero está bien diferenciado al nacer y capaz de iniciar respuestas inmunológicas, aunque no ha alcanzado máximo desarrollo ni ha madurado lo suficiente para proteger rápidamente al neonato. En lo que tiene que ver con respuestas locales intestinales, y ante la agresión masiva que recibe el intestino del ternero luego del nacimiento su tejido linfoide comienza bastante rápidamente a responder, pero estas respuestas son de necesidad respuestas primarias y por lo tanto, lentas en alcanzar un desarrollo satisfactorio.

A medida que el calostro va cambiando hacia leche, las células linfoideas comienzan a diferenciarse en respuesta a la flora intestinal. A los cuatro o cinco días ya pueden verse plasmocitos o sea linfocitos diferenciados en producción de anticuerpos. Las primeras células sintetizan sólo IgM (respuesta primaria) y luego van aumentando las que sintetizan IgA, hasta luego de las cinco semanas de vida, más o menos, en que la infiltración de estas células alcanza su proporción relativa máxima.

El desarrollo de esta inmunidad activa no es enteramente suficiente, sin embargo para proteger enteramente al ternero y muchas veces se ve que enseguida luego del destete del ternero sufre un segundo período de susceptibilidad a infecciones entéricas. Experimentalmente se ha tratado de acelerar estas respuestas activas, recurriéndose a esquemas tales como el agregado de antígenos bacterianos a la ración, con o sin una dosis antigénica inicial por vía intraperitoneal.

Pero aunque hay resultados prometedores, no hay todavía conclusiones firmes. El hecho es que entre la protección pasiva del calostro y el desarrollo de inmunidad activa entérica satisfactoria, hay un período crítico de mayor susceptibilidad en el ternero que, como adelantáramos hoy, probablemente sea necesario para el desarrollo de flora ruminal normal. Es así el pago biológico que cumple la especie para desarrollar a edad temprana la flora comensal imprescindible para la función digestiva del rumiante.

La respuesta sistémica a infecciones o vacunación puede también comenzar poco después del nacimiento, registrándose respuestas activas a antígenos inyectados a pocos días después del nacimiento, pero siempre que se utilicen terneros que no han recibido calostro. Esta última observación es muy importante ya que los anticuerpos circulantes de origen materno, adquiridos pasivamente a través del calostro, aunque esenciales para la sobrevivencia del ternero, pueden influir negativamente en el desarrollo de respuestas inmunológicas activas por parte del ternero.

En efecto, este anticuerpo inhibe el desarrollo de respuestas activas, probablemente actuando en varios niveles: un mecanismo obvio es el de eliminando antígeno circulante sin que pueda llegar a ponerse en contacto con células productoras de anticuerpos ('neutralización' del antígeno). Pero hay otros mecanismos en juego que actúan centralmente, son muy eficaces, pero aún no están bien entendidos aunque probablemente se relacionan con anticuerpo citotóxico. La IgG es una de las inmunoglobulinas más eficaces en este sentido, y la más abundante en calostro y en el suero del neonato como recordamos.

De cualquier manera, las inmunoglobulinas maternas determinan un período refractario de falta de respuesta a vacunaciones, que dura de semanas a meses, según la cantidad de anticuerpos absorbidos y su vida media. Uno de los ejemplos conocidos por la profesión veterinaria es probablemente la interferencia en la inmunización activa del calostro contra Moquillo Canino, donde se puede predecir

decir incluso el mejor momento de vacunar al joven de acuerdo al título de anticuerpos de la madre. Pero ejemplos similares abundan, en que debe tenerse en cuenta muchas veces este fenómeno en planes profilácticos.

Un ejemplo común en ruminantes es la inmunización activa del cordero contra *Cos tridium welchi* tipo D, donde si bien la vacunación de la madre es muchas veces deseable, hay casos en que puede ser contraproducente de acuerdo al manejo de un establecimiento en particular y la edad en que aparecen los primeros casos en el joven.

Con referencia a la inmunidad celular, existen indicios de que el comienzo de respuestas efectivas es aún más tardío en el neonato que las respuestas humorales activas. Aunque el trabajo que se ha hecho en el tema es muy escaso, algunas investigaciones sobre inmunidad antiparasitaria apuntan en este sentido. Esto está posiblemente ligado a la acción de corticosteroides sobre linfocitos T en el momento del parto, ya mencionado anteriormente. Muy poco se sabe sobre la acción de sistemas accesorios, y sobre todo de la función de macrófagos en el momento del nacimiento. Hay cierta indicación sin embargo de que la función macrofágica sea también dependiente, en cierta forma del calostro, a través de factores en éste, no bien caracterizados, que aparentemente activan los macrófagos del neonato.

Resumiendo entonces cuando consideramos la capacidad inmunológica del ternero neonato, debemos pensar en un animal que, aún siendo proveedor de un sistema linforeticular perfectamente diferenciado, es enteramente dependiente de la protección pasiva materna para sobrevivir a la infección en las primeras semanas o aún meses de vida. Durante esas primeras semanas, la función inmunológica se va desarrollando y madurando: las células linfáticas van siendo reclutadas y comienzan su multiplicación, los sistemas amplificadores comienzan su función, y poco a poco se va estableciendo esa compleja interrelación funcional de que hablabamos al principio. Mientras este desarrollo sucede, y principalmente en sistemas de explotación intensiva, el control de enfermedades infecciosas del ternero, dependerá en gran parte de que usemos juiciosamente nuestro conocimiento de los mecanismos de defensa del animal joven, al planificar su crianza, manejo y por sobre todo al emprender planes de inmunización artificial. Y por sobre todas las cosas debemos ser conscientes de la fragilidad de ese sistema inmunológico, más susceptible aún que en el adulto a los efectos inmunosupresivos de fenómenos de ocurrencia común, tales como stress, frío (aumento del catabolismo de inmunoglobulinas), agentes químicos, (algunos antibióticos con función sobre síntesis protéica), hormonas, deficiencias de vitaminas A, B, etc, deficiencias protéicas o calóricas. Y tener en cuenta que algunos de estos factores, y sobre todo las deficiencias nutritivas, comienza a ejercer su efecto negativo en la capacidad inmunológica del ternero, mucho antes del nacimiento, actuando directamente sobre el feto o al comprometer la función de calostro en la vaca.

* * * * *

SUMMARY

A functional review of the immunologic system of the normal adult bovine is made, to determine after that, how and when the immunologic processes in young animals are organized, beginning with intra-uterus life.

* * * * *