

# Algunos aspectos sobre inmunología y vacunación

**Dra. Marta León**  
Technical Manager Animales de Compañía  
Merial Laboratorios

Consulta de Difusión Veterinaria (2011) 183, 32-36.

Conceptos de inmunología

Inmunoprofilaxis (vacunación)

Inmunidad materna y vacunación



**PUREVAX®**

**EURICAN®**

# Algunos aspectos sobre inmunología y vacunación

Información técnica  
facilitada  
por Merial



*La práctica de la vacunación va evolucionando debido a los progresos en las tecnologías y a la aparición de nuevas enfermedades y cepas infecciosas. Actualmente, los veterinarios disponen de varias guías y recomendaciones sobre vacunación para poder ofrecer una medicina veterinaria de alta calidad a sus pacientes. Sin embargo, algunas veces, existe cierta confusión en cuanto a qué protocolos vacunales son los más adecuados, qué tipo de vacuna elegir de qué enfermedad vacunar. El objetivo de este artículo es recordar algunos conceptos básicos sobre inmunología y vacunación que pueden ayudar a un mejor conocimiento sobre el uso de las vacunas.*

## Conceptos de inmunología

El conocimiento de la inmunología se puede considerar como la base para entender los principios de la vacunación y, por tanto, la fisiología de la misma.

### LOS SISTEMAS DE DEFENSA DEL ORGANISMO

Para erradicar todo elemento extraño o invasor capaz de ocasionar enfermedad, el organismo dispone de varios mecanismos para este fin, tanto específicos como inespecíficos<sup>[1,2]</sup>:

#### Defensas inespecíficas

La primera barrera de defensa importante ante el elemento extraño es ejecutada por **defensas físicas** como la piel, el movimiento de los cilios en el tracto respiratorio, el movimiento del tracto gastrointestinal y la flora normal. La tos, estornudos, micción, defecación y el vómito, así como factores antimicrobianos de secreciones como la saliva y las

lágrimas, también contribuyen en este primer intento de frenar el agente extraño.

Si los invasores sobrepasan estas primeras barreras, serán enfrentados por una segunda línea de defensa conformada por los granulocitos (como los neutrófilos) y, posteriormente, por los monocitos (macrófagos), células que forman parte del **sistema inmune innato**. Estos mecanismos inmunes innatos incluyen factores humorales (por ejemplo, el sistema complemento y ciertas citoquinas) y componentes celulares como las células "Natural Killer", los granulocitos, macrófagos y las Células Dendríticas. Como se verá posteriormente, el sistema inmune innato necesita interactuar con las respuestas inmunes específicas para una activación efectiva. Continuando con el avance del elemento invasor por el organismo, los neutrófilos (y otras células granulocíticas) fagocitan al invasor, principalmente mediante el proceso de la opsonización, y, posteriormente, mueren. Su papel es entonces retomado por los macrófagos.

Es en este punto donde nos encontramos ante la encrucijada de la reacción inmune. Hasta aquí, se ha considerado a la invasión como generalizada e inespecífica. Si los macrófagos son capaces de destruir todo el material extraño que queda, se puede considerar que el trabajo ha sido realizado y las actividades de defensa pueden detenerse. Si todo el material extraño no ha sido destruido, entonces normalmente se inicia la siguiente línea de defensa, la reacción inmune específica. Este es el caso de la mayoría de las infecciones. El desenlace final, y si el animal se encontrará protegido o no, dependerá de múltiples factores, como la virulencia del invasor y la habilidad del sistema inmune para organizar la protección. La reacción inmune específica generará una inmunidad activa que es tanto celular (reacción inmune basada en la interacción celular directa con el antígeno) como humoral (producción de anticuerpos).

#### Defensas específicas

Los macrófagos juegan un papel importante como disparadores de la reacción inmune específica. Por una parte, secretan enzimas e interleucinas que juegan un papel importante en la reacción inmune. Además, actúan como células presentadoras de antígenos (CPA), es decir, presentan los antígenos a los linfocitos activando y generando la **respuesta inmune específica o adaptativa**. Las CPA incluyen una variedad de células además de los macrófagos. Entre ellas, las Células Dendríticas

(como las células de Langhergans de la piel) se consideran las células presentadoras de antígenos más importantes.

Las CPA muestran el antígeno al sistema inmune específico mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) I y II:

- Los antígenos ligados a las moléculas CMH I son presentados a los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos. Estos linfocitos van a presentar una actividad citolítica sobre células infectadas con antígenos intracelulares, principalmente virus y también bacterias intracelulares, para, entre otras cosas, impedir la replicación viral (**inmunidad celular**).
- Los antígenos exógenos se encuentran ligados a las moléculas CMH II quienes los presentan a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> facilitadores. Éstos se diferencian en Th1 o Th2. Los Th1 proporcionan más ayuda a la respuesta inmune celular, mientras que los Th2 estimulan a los linfocitos B para iniciar la producción de anticuerpos (**inmunidad humoral**), quienes intentarán eliminar estos antígenos extracelulares (principalmente bacterias y también virus).

Las células B dan lugar a células plasmáticas y células de memoria. Las células plasmáticas producen y secretan grandes cantidades de anticuerpos (IgG, IgM, IgA, IgE) para luchar contra la amenaza inmediata (**respuesta inmune primaria**). Una vez la amenaza se ha producido, la proliferación y estimulación de los linfocitos cesa y la respuesta inmune llega a inactivarse ya que se produce la muerte de las células B y plasmáticas. Las células de memoria, sin embargo, persisten. Cuando el organismo se pone de nuevo en contacto con el mismo antígeno, surge un gran número de células de memoria que reconocen al antígeno y disparan una rápida respuesta inmune (**secundaria**) mucho mayor que la primaria. Éste es el punto clave de la vacunación: generar células de memoria (B y T) que sean responsables de una respuesta inmune rápida y eficiente durante un contacto secundario con antígenos específicos.

Aunque la descripción de la respuesta inmune se ha presentado de manera esquemática, es obvio que el sistema inmune está perfectamente balanceado, de manera que existe un equilibrio y una interacción perpetua entre todas las líneas de defensa.

## Inmunoprofilaxis (vacunación)

La *inmunoprofilaxis* implica el intento de mejorar o maximizar una respuesta inmune específica en un animal para protegerlo contra las enfermedades infecciosas. El término incluye: la **inmunoprofilaxis activa**, es decir, la creada en el organismo endógenamente mediante la **estimulación vacunal** o la infección natural; y la **pasiva**, donde la inmunidad se transfiere desde una fuente exógena, bien artificialmente (por ejemplo, suero hiperinmune), o de una manera natural, como la **inmunidad materna** [3].

## EFICACIA DE LAS VACUNAS

La rapidez de desarrollo de la inmunidad después de la vacunación dependerá del animal, la vacuna y la enfermedad. Generalmente, tarda unos días en empezar a desarrollarse, sobre todo, cuando se trata de una primera exposición al antígeno.

### Determinación de la eficacia y duración vacunal

De manera rutinaria, la **medición de los títulos de anticuerpos séricos**, generalmente IgG e IgM, representa el método disponible para valorar la eficacia y duración de la protección vacunal. No obstante, este método tiene algunos inconvenientes [2,5,6]:

- Los anticuerpos representan sólo una porción de la respuesta inmune global. La inmunidad celular, igual de importante en la respuesta a la infección (principalmente la vírica), no puede ser medida mediante las técnicas disponibles a nivel clínico.
- Excepto para las titulaciones de rabia, donde existe un estándar internacional para definir la inmunidad protectora mediante la serología, algunas veces, los métodos laboratoriales no están estandarizados para determinar la concentración sérica protectora de anticuerpos para los antígenos vacunales. Además, los métodos varían entre los laboratorios y los resultados pueden variar entre los mismos. No obstante, afortunadamente, poco a poco, los laboratorios van estandarizando sus metodologías para estos test.
- No todos los títulos de anticuerpos positivos significan protección. Por ejemplo, los títulos de la leptospirosis se usan rutinariamente para indicar infección más que para valorar la protección vacunal, ya que los títulos inducidos por las vacunas tienen una vida corta y se correlacionan pobremente con la protección. Por el contrario, títulos de anticuerpos positivos para enfermedades como la parvovirus canina, el moquillo canino y la panleucopenia felina reflejan más fielmente que un paciente es capaz de desarrollar una respuesta inmune protectora si es expuesto. Con todo, un título negativo a estos antígenos no significa necesariamente susceptibilidad. A lo largo del tiempo, los títulos de anticuerpos, debido al catabolismo, pueden caer hasta niveles inferiores al umbral de detección. Sin embargo, los linfocitos B tienen memoria inmunológica y pueden permanecer durante muchos años, de manera que retienen la capacidad de reconocer epítopos antigénicos discretos y pueden producir niveles significativos de anticuerpos rápidamente tras la re-exposición, desde niveles no detectables a niveles protectivos. Un título de anticuerpos negativo refleja susceptibilidad a la infección si el paciente nunca ha

experimentado infección, no ha sido vacunado o falló en responder a la vacunación previa.

- Un título positivo obtenido en una muestra sanguínea hoy puede no ser predictivo del título del paciente mañana, ya que pueden existir variaciones intermuestrales en el tiempo.

La manera definitiva y más confiable de testar la inmunidad son las **pruebas de desafío**, no obstante, por razones obvias, estas pruebas no pueden ser llevadas a cabo en el campo. Igualmente, el hecho de que deban ser realizadas bajo condiciones controladas puede no reflejar la situación real en el campo. Por tanto, aunque los resultados de los test serológicos deben ser interpretados a veces con cautela, es el único método accesible del que actualmente disponen los veterinarios a un nivel clínico para valorar la inmunidad de los animales.

En este punto, es necesario tratar sobre la discrepancia existente en la duración de la inmunidad vacunal como parte significativa del debate reciente en materia de vacunación. Se sostiene que la duración de la inmunidad para enfermedades como el parvovirus, moquillo, adenovirus tipo 2, calicivirus, herpesvirus y panleucopenia felinos dura varios años, lo que indica el espaciar las revacunaciones a periodos de 2-3 años y evitar, de esta manera, la sobrevacunación a la que están sometidas a día de hoy las mascotas. Basándose en los test serológicos, otros autores han demostrado que, aunque ciertamente, la mayor parte de los perros parecen tener "niveles protectivos" de anticuerpos durante varios años, existe también una proporción no despreciable de animales con una inmunidad menos clara. De 100 muestras caninas que el laboratorio Biobest analizó, 31 animales presentaron títulos serológicos protectivos frente a todas las enfermedades consideradas (parvovirus, moquillo y adenovirus), indicando, por tanto, la necesidad de un recuerdo vacunal en un 69% de los perros para, al menos, una de las enfermedades<sup>[6]</sup>.

Ante la duda de vacunar o no anualmente, la medición serológica de los anticuerpos sería la mejor herramienta de ayuda para tomar dicha decisión<sup>[4]</sup>. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, estos métodos no son perfectos. Igualmente, es necesario hacer un "análisis riesgo-beneficio" junto con el propietario, considerando el estilo de vida del animal, su riesgo de exposición a enfermedades infecciosas y el marco legal de la zona respecto a las vacunaciones<sup>[6]</sup>.

## TIPOS DE VACUNAS

Tecnológicamente, la mayor parte de las vacunas clásicas están compuestas de microorganismos enteros bajo dos formas: vacunas vivas atenuadas / modificadas y vacunas muertas/no infecciosas/inactivadas<sup>[2,3]</sup>.

Las **vacunas vivas modificadas** se atenúan de manera que retengan la inmunogenicidad y la

capacidad de replicarse en el huésped sin provocar enfermedad. Estimulan tanto la inmunidad humoral como la celular de una manera más potente y prolongada que las vacunas muertas. El mayor inconveniente que posee este tipo de vacunas es que son susceptibles a inactivarse y pueden provocar enfermedad si no están bien atenuadas o si se administran en animales inmunodeprimidos.

Las **vacunas inactivadas** están compuestas por agentes desnaturalizados sin destrucción de su inmunogenicidad. Son más seguras puesto que no tienen riesgo de virulencia específica, sin embargo, no emulan una infección natural y, por lo tanto, poseen una eficiencia y duración menor, sobre todo la relativa a la inmunidad celular. Por ello, generalmente, se les tiene que añadir un adyuvante para aumentar la duración y alcanzar un grado de inmunestimulación comparable al de las vacunas vivas modificadas.

Los **adyuvantes** deben su efecto a que crean un efecto de depósito sobre los antígenos, producen un acumulo de células inmunorreactivas, modifican la actividad de las células inmunes y aumentan la exposición antigénica. El hidróxido de aluminio por ejemplo, uno de los adyuvantes más empleados en medicina veterinaria, mantiene el antígeno en un sitio específico mediante un efecto de depósito intensificando la reacción del organismo hacia éste. El mecanismo exacto por el que el efecto de depósito mantiene una respuesta humoral durante periodos mayores de tiempo permanece incierto, pero se cree que los granulomas implicados frecuentemente en respuesta a este tipo de adyuvantes contienen numerosas células productoras de anticuerpos responsables para la potencialización de la respuesta inmune<sup>[7]</sup>.

Aunque el beneficio de los adyuvantes es indudable, la desventaja es que algunos son tan "potentes" que su alta eficacia está acompañada por reacciones post-vacunales como reacciones locales, aparición de sarcomas en el punto de inyección sobre todo en gatos (**Fig. 1**), fiebre, anorexia, tumefacción, etc.



Figura 1. Fibrosarcoma en un gato.

## Nuevas tecnologías

Las vacunas recombinantes vectoriales, de subunidades, de DNA, etc. son ejemplos de nuevas vacunas desarrolladas gracias al avance de la tecnología molecular.

De entre ellas, cabe destacar las **vacunas recombinantes vectoriales** que Merial dispone para enfermedades como la leucemia felina (disponible en España) y otras enfermedades (rabia, moquillo, etc.). La tecnología de la recombinación se basa en la inserción de genes dentro de un vector, generalmente viral, que codifican inmunógenos esenciales de patógenos. Cuando el vector es inoculado en el animal, infecta a las células y, en la replicación, expresa las proteínas de los genes extraños como si fueran propias. Las células infectadas (CPA) liberan y exponen estas proteínas en su superficie de manera que son detectadas por el sistema inmune estimulándose así tanto la inmunidad humoral como la celular. De esta manera, la inmunidad se expresa sin la presencia del microorganismo patógeno<sup>[8]</sup>.

La tecnología recombinante que Merial ha desarrollado para vacunas como la de la leucemia felina (dentro de la gama de vacunas para gatos Purevax®) utiliza el virus de la viruela del canario (canarypox) como vector. El canarypox es incapaz de replicarse en las células del gato, confiriendo de esta manera una elevada respuesta inmune tanto humoral como celular (importante en una enfermedad como la leucemia felina), garantizando al mismo tiempo una gran seguridad y evitando significativamente los efectos indeseables de los adyuvantes. Un estudio llevado a cabo por Day *et al* (2007) demostró como la vacuna sin adyuvante de la gama Purevax® induce una inflamación tisular local significativamente inferior a la producida por otras marcas de vacunas con adyuvante de composición antigénica similar<sup>[9]</sup>. De la misma forma, una **nueva vacuna recombinante frente a la rabia en gatos va a ser próximamente comercializada en España, Purevax® R**. Esta vacuna emplea también el vector canarypox el cual expresa la glicoproteína G del virus de la rabia en el gato. Esta nueva vacuna supone una innovación más en el mundo de la vacunación felina con respecto a las vacunas de la rabia, especialmente considerando que las vacunas adyuvantadas de la rabia están incriminadas como inductoras potenciales de los fibrosarcomas felinos post-vacunación.

## Inmunidad materna y vacunación

### Inmunidad materna

La inmunidad materna da a los cachorros y gatitos recién nacidos la capacidad inherente de responder inmunológicamente a numerosos agentes durante las primeras semanas de vida, aunque obviamente no lo hará de la misma manera que en el animal



adulto. En las especies canina y felina, los anticuerpos derivados de la madre (ADM) son transferidos al recién nacido principalmente a través del calostro (aproximadamente un 90%) durante las primeras 24 horas tras el nacimiento. Sólo pequeñas cantidades de inmunoglobulinas pueden pasar a través de la placenta durante el último tercio de la gestación. La capacidad del tracto gastrointestinal del neonato para absorber los anticuerpos llega a su máximo dentro de estas primeras horas de vida pero se desvanece y desaparece en aproximadamente unas 36 horas debido a varios mecanismos que hacen que el sistema gastrointestinal pierda la capacidad de absorber las inmunoglobulinas. Existe poca información publicada sobre si podría de igual manera haber absorción de otras proteínas o leucocitos maternos desde el calostro. La leche materna también contiene ciertas concentraciones de IgG, IgM e IgA<sup>[10]</sup>.

Existe una considerable variabilidad entre las camadas en la eficiencia de adquirir las inmunoglobulinas calostrales, la cual está influenciada por el tamaño de la camada, la fortaleza física del propio cachorro, las capacidades maternas de la madre y la concentración de los anticuerpos específicos dentro del calostro de la madre<sup>[10]</sup>.

Con el tiempo, los ADM disminuyen. La duración de los anticuerpos maternos en la circulación sanguínea de los cachorros y gatitos varía en relación a la cantidad absorbida y al tiempo de metabolización hepática. Cada enfermedad tiene un tiempo promedio característico de eliminación, pero, de media, para las enfermedades más importantes, éste se encuentra entre las 9-14 y 4-14 semanas en la especie canina y felina respectivamente. La vida media de los ADM para el parvovirus canino, por ejemplo, es de 9.7 días, lo que significa que las concentraciones séricas de ADM declinan gradualmente alcanzando unas concentraciones mínimas a la 12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semana de vida<sup>[3]</sup>.

### Consecuencias de la inmunidad materna sobre la vacunación

Los ADM representan una paradoja en el proceso de inmunización de los cachorros y gatitos pues, a pesar de ser la única forma de protección contra los agentes infecciosos durante las prime-

ras semanas de vida, pueden hacer que los cachorros sean temporalmente refractarios a la inmunización. En realidad, los anticuerpos transferidos a los cachorros desempeñan su papel protector, neutralizando los agentes patógenos que se adentran en el organismo, pero las vacunas también son reconocidas por ellos como patógenos y, como tales, son neutralizadas por los ADM antes de que consigan desencadenar una respuesta inmunológica apropiada. De esta manera, el período conocido como la **“ventana de la vulnerabilidad”** se refiere a aquel en el que los cachorros poseen cantidades de anticuerpos maternos capaces de interferir con la vacunación pero insuficientes para protegerlos de las infecciones<sup>[11]</sup>.

#### Primovacunación

El objetivo de la primovacunación es inducir una respuesta inmune primaria en un cachorro o gatito con un sistema inmune inmaduro e intentar superar la inmunidad materna antes de que se produzca la exposición a un microorganismo virulento. La administración de varias dosis vacunales puede además acelerar la depleción de los ADM<sup>[3]</sup>.

Generalmente, se indica que la primera vacuna sea administrada a las 6-8 y 8-9 semanas de vida en cachorros y gatitos respectivamente, debido a la existencia de los ADM entre otras razones<sup>[3,4,13]</sup>. No obstante, ante la ausencia de ADM inhibitorios, los cachorros son capaces de generar una respuesta inmune protectora a edades tempranas. Igualmente, en un intento de superar la barrera de los ADM a edades tempranas, se han desarrollado **vacunas de alto título** (por ejemplo, **Eurican® Primo** para la parvovirus). Un estudio reciente realizado por Cramer *et al* (2010) ha demostrado como la administración de esta vacuna frente al parvovirus en cachorros de 4 semanas de edad con altos niveles de anticuerpos maternos resulta en tasas de seroconversión de un 80% a la 4ª semana de vida<sup>[12]</sup>. Este hecho es sobre todo de especial interés en colectividades tales como criaderos donde puede existir una gran presión vírica que favorece la presencia de infección a edades tempranas aún en presencia de ADM.

Una vez que se inicia la vacunación, el intervalo posterior en esta primera serie nunca debe ser más corto que 2 semanas y, preferiblemente, de 3-4 semanas.



La edad a la cual debe administrarse la última vacuna también es objeto de debate. Las actualizaciones indican que ésta debe darse a las 14-16 semanas, cuando se espera que los anticuerpos maternos hayan disminuido suficientemente para permitir una respuesta inmune endógena adecuada en respuesta a la vacuna. No obstante, algunas tendencias indican terminar el protocolo vacunal a la edad de 10 semanas con el objeto de permitir la socialización temprana de los cachorros. Sin embargo, este protocolo deja probablemente una proporción importante de cachorros sin protección. **La recomendación reciente de terminar la primovacunación a las 14-16 semanas de vida está basada en estudios que han mostrado una mayor persistencia de ADM que la que previamente se había asumido**, dependiendo de la historia de vacunación de la madre y de la presión infecciosa. Una vez cumplido el periodo de primovacunación, es imprescindible dar el siguiente refuerzo vacunal el primer año, independientemente del protocolo de vacunaciones posterior que se elija, anual o bi-trianual<sup>[4,13]</sup>.

Es cierto que, desde un punto de vista conductual, el período de socialización de los cachorros es fundamental para el comportamiento futuro del animal y disminuir el riesgo de problemas de conducta. Por lo tanto, es necesario que el cachorro contacte con estímulos variados de socialización durante esas semanas de vida. No obstante, el riesgo de adquirir enfermedades infecciosas durante este periodo es también una realidad por lo cual, ante todas las interacciones que el cachorro pueda ejercer bien con otros perros o con el medio, deben adoptarse en la medida de lo posible todas las medidas de control necesarias, como por ejemplo llevar al cachorro a áreas lo más asépticas posibles y sólo ponerlo en contacto con otros cachorros sanos, vacunados y desparasitados.

#### Bibliografía

1. Saalmüller A. New understanding of immunological mechanisms. *Vet Microbiol*, 2006;117:32-8
2. Tizard IR. *Veterinary Immunology: An Introduction*. 5 ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1996
3. Green CE. *Enfermedades infecciosas del perro y el gato*. 3 ed. Buenos Aires: Inter-Médica S.A.I.C.I.; 2008
4. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. Compiled by the vaccination guidelines group (VGG) of the world small animal veterinary association (WSAVA). *J Small Anim Pract*, 2010;51
5. Ford RB. Antibody titer testing. *Immunology Bulletin*, Merial Limited Duluth, GA, 2007
6. Burr P. Serological testing—An alternative to boosters?. *Vet Microbiol*, 2006;117:39-42
7. Brando L. Sarcomas pós-vacinais em felinos: associação entre adjuvantes e inflamação. *Webvet*, Merial Brasil, 2009 ([www.merial.com.br](http://www.merial.com.br))
8. Chalmers WSK. Overview of new vaccines and technologies. *Vet Microbiol*, 2006;117:25-31
9. Day MJ *et al*. A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines. *Vaccine*, 2007;25:4073-84
10. Day MJ. Immune System Development in the Dog and Cat. *J Comp Path*, 2007;147:S10-S15
11. Brando L. Por que a vacinação de filhotes é especial. *Webvet*, Merial Brasil, 2009 ([www.merial.com.br](http://www.merial.com.br))
12. De Cramer KGM, Stylianides E, van Vuuren M. Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Vet Microbiol*, 2010;149:126-42
13. Horzinek. Vaccination Protocols for Companion Animals: The Veterinarian's Perspective. *J Comp Path*, 2010;142:S129-S132.



