Russell S. Weiser
Quentin N. Myrvik
Nancy N. Pearsall

INMUNOLOGIA

ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Cátedra de Bacteriología
VALPARAISO

INMUNOLOGIA

DR. RUSSELL S. WEISER

Profesor de Inmunología, Departamento de Microbiología, Escuela de Medicina, University of Washington, Seattle, Washington

DR. QUENTIN N. MYRVIK

Profesor y Jefe, Departamento de Microbiología, Escuela de Medicina Bowman Gray, Wake Forest University, Winston-Salem, Carolina del Norte

DRA. NANCY N. PEARSALL

Miembro Decano, Departamento de Microbiología, Escuela de Medicina, University of Washington, Seattle, Washington

INMUNOLOGIA

Traducido al español por el
DR. HOMERO VELA TREVIÑO

Editorial Interamericana, S. A.

México - Argentina - España - Brasil - Colombia - Chile - Perú - Uruguay - Venezuela

Propiedad de Editorial Interamericana, S. A. - Cedro núm. 512. México 4, D. F., México

Este libro no puede ser reproducido, total o parcialmente, sin autorización escrita del editor

Todos los derechos reservados

Edición en español

PRIMERA EDICION

© 1970 por EDITORIAL INTERAMERICANA, S. A.

Traducido de la edición original de la obra

Fundamentals of Immunology, by Russell S. Weiser, Quentin N. Myrvik and Nancy N. Pearsall

COPYRIGHT UNDER THE INTERNATIONAL COPYRIGHT UNION
© 1969, by LEA & FEBIGER, PHILADELPHIA

Impreso en México - Printed in Mexico

Prefacio

ESTE TRATADO tiene el propósito de ser un vehículo de enseñanza para satisfacer las necesidades de los estudiantes de medicina humana y ciencias afines, de la índole de medicina veterinaria, odontología y ciencias médicas básicas. No está planeado como libro de consulta para estudiantes adelantados de inmunología. La bibliografía seleccionada que se presenta al final de cada capítulo consiste principalmente en revisiones y monografías recientes, que brindan al estudiante oportunidad de profundizar sus conocimientos en aspectos que puedan interesarle en particular. Algunas citas bibliográficas se refieren a aspectos históricos del tema, técnicas especiales y material ilustrativo. Confiamos que las bibliografías lleven al estudiante a consultar el trabajo de los muchos investigadores cuyas aportaciones son la base de esta obra.

Aunque la inmunología en la actualidad es uno de los campos de la biología que avanzan más rápidamente, sigue teniendo en gran medida el lastre de la teoría y la especulación. Sus ramificaciones se extienden, en esencia, a todos los campos de la medicina, y la literatura se ha convertido en abundantísima. Extraer de la investigación actual los datos que son significantes e importantes para la educación del estudiante de medicina exige talento y destreza, respecto a lo cual no pretendemos otra cosa que haber hecho un intento sincero.

Nos percatamos agudamente de los problemas que los conocimientos en expansión rápida y las nuevas técnicas plantean a la educación médica, y hemos recordado el "concepto de meollo" que parece estar surgiendo como una nueva dirección en la pedagogía médica. Tenemos la esperanza que haber destacado los hechos fundamentales brinde al estudiante conocimientos básicos adecuados para continuar su educación después de titularse.

Aprovechamos la oportunidad para expresar nuestra gratitud a las muchas personas que han colaborado para hacer posible esta obra. Estamos especialmente agradecidos a nuestros estudiantes graduados y colegas, en la Universidad Wake Forest y la Universidad de Washington, que generosamente nos han brindado ilustraciones y han leído y comentado partes del manuscrito.

RUSSELL S. WEISER
QUENTIN N. MYRVIK
NANCY N. PEARSALL

Indice

Capítulo 1

INTRODUCCION A LA INMUNOLOGIA 1

Evolución y campo 1
Nomenclatura 2

Capítulo 2

PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANTIGENOS Y LOS HAPTENOS ... 9

Sitios de reacción en las moléculas de antígeno y anticuerpo y carácter de las fuerzas de ligadura entre antígenos y anticuerpos (observaciones preliminares) .. 10
Atributos moleculares relacionados con la antigenicidad 11
Antigenicidad de varios compuestos y complejos 12
Sitios determinantes de antígeno 12
Carácter de ajeno o extraño 14
Antígenos ocultos (antígenos inaccesibles) 14
El animal y la antigenicidad 14
Haptenos 14

Capítulo 3

DISTRIBUCION DE ANTIGENOS EN LA NATURALEZA 19

Antígenos de células 19
Antígenos del vegetal o el animal individuales 19
Ontogenia de los antígenos 21
Filogenia de los antígenos 22

Capítulo 4

DESTINO DE ANTIGENOS Y HAPTENOS EXTRAÑOS EN EL ORGANISMO ANIMAL 25

Vías por las cuales entran en el organismo antígenos y haptenos extraños 25
Antígenos en partículas en comparación con antígenos solubles . 26
Factores que modifican la persistencia de antígenos extraños en el organismo 28

Capítulo 5

CARACTER MOLECULAR DE LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS 31

Clase IgG 32
Clase IgM 37
Clase IgA 38
Clase IgD 39
Clase IgE 39
Carácter de los sitios de reacción en la molécula de anticuerpo .. 39
Anticuerpos asociados con células 40
Estimación del tipo genético de inmunoglobulina 40

Capítulo 6

FORMACION DE ANTICUERPOS 43

Filogenia de la respuesta de anticuerpos 43
Vías de entrada de antígenos en la economía 44
Dosis de antígeno 45
Tolerancia inmunológica 45
Competencia de antígenos 46
Variación genética en la respuesta de anticuerpos de individuos y especies 46
Coadyuvantes 47
Ontogenia de la respuesta de anticuerpos 48
1. Maduración inmunológica 48
2. Papel del ritmo 50
3. Papel de la bolsa de Fabricio 52
4. Posibles ventajas de la inmadurez inmunológica 52
Diferenciación entre "antígenos propios" y antígenos extraños .. 53
Respuestas primarias y secundarias 54
Regulación homeostática de la síntesis de inmunoglobulina 58
Sitios tisulares de síntesis de anticuerpos 59
Tipos de células que aportan a la síntesis de anticuerpos 62
Aspectos celulares de la síntesis de anticuerpos 69
Síntesis de anticuerpos in vitro 74
1. Respuesta primaria 74
2. Respuesta secundaria 74
Secreción de anticuerpos por las células 75
Anticuerpos 77

Capítulo 7

ESTADOS DE ALTERACION DE LA SINTESIS DE ANTICUERPOS 79

Tolerancia inmunológica específica adquirida de manera natural del feto o antígenos extraños (tolerancia fetal) 80
Tolerancia inmunológica específica adquirida de manera natural de la madre al feto (tolerancia por paridad) 80
Tolerancia inmunológica específica adquirida artificialmente, por inyección de antígenos extraños 80
Tolerancia inmunológica específica adquirida artificialmente a antígenos extraños, producida por ingestión de antígenos (tolerancia por alimentación) 82
Interrupción de la tolerancia inmunológica 83
Mecanismos que participan en la tolerancia inmunológica 83
Supresión de síntesis de inmunoglobulina por fármacos, rayos X y suero antilinfocito 84
Inhibición específica de la síntesis de anticuerpos por anticuerpos adquiridos pasivamente 86
Acrecentamiento inmunológico 86
Deficiencias de inmunoglobulinas 87
1. Agammaglobulinemia hereditaria 87
2. Aplasia tímica hereditaria (agammaglobulinemia de tipo suiza) 89
3. Agammaglobulinemia adquirida primaria 89
4. Agammaglobulinemias adquiridas secundarias 90
5. Las llamadas disgammaglobulinemias 90
Exceso de inmunoglobulinas 90
Pruebas clínicas para enfermedades por deficiencia inmunológica 91
1. Deficiencias de la formación de anticuerpos humorales . 91
2. Inmunidad celular 91
3. Estimación de inmunoglobulinas séricas 91

Capítulo 8

TEORIAS SOBRE LOS MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN LA FORMACION DE ANTICUERPOS 93

Comentarios generales 93
Teorías de instrucción 95
Teorías de selección 95
Teoría de la línea germinativa 98
Algunas observaciones pertinentes a la teoría 99

Capítulo 9

DISTRIBUCION Y DESTINO DE LOS ANTICUERPOS 101

Distribución, degradación y pérdida de anticuerpos del organismo después de liberación por células que producen anticuerpos 101
Paso de anticuerpos entre madre y descendientes 103
1. Consideraciones generales 103
2. Paso de anticuerpos maternos del calostro y la leche a mamíferos neonatos por el intestino 106
3. Paso de anticuerpos maternos al feto de mamíferos ... 107
4. Paso de anticuerpos maternos al feto y al neonato humanos 108
Barreras diversas al paso de anticuerpos 108

Capítulo 10

ACCIONES MUTUAS DE ANTIGENOS Y ANTICUERPOS IN VITRO 111

Reacción de precipitina 112
Reacción de aglutinación 117
Participación del complemento en las reacciones antígeno-anticuerpo 119
Acción opsónica 124
Inmunoadherencia 126
Neutralización de toxinas 126
Reacciones enzima-antienzima 127
Reacciones hormona-antihormona 127
Reacciones diversas antígeno-anticuerpo 127
1. Prueba de precipitina en anillo 127
2. Prueba de difusión en gel 128
3. Pruebas en que se emplean anticuerpos y antígenos marcados 130
4. Pruebas de Coombs 131
5. Pruebas de conglutinación 133
6. Pruebas con substancias en partículas revestidas con antígenos 133
7. Pruebas de hemaglutinación y de inhibición de la hemaglutinación por virus 133
8. Pruebas de neutralización de virus 134
9. Pruebas de inmovilización 134
10. Pruebas para haptenos univalentes y anticuerpos "funcionalmente univalentes" 134
Principios empleados en la purificación de anticuerpos 135
Aplicaciones de las reacciones antígeno-anticuerpo 135

Capítulo 11

ANTICUERPOS CITOFILOS 137

Consideraciones generales 137

Anticuerpos citófilos para granulocitos 140
Anticuerpos citófilos para macrófagos 140
Anticuerpos citófilos e inmunidad celular adquirida 143
Anticuerpos citófilos e inmunidad adquirida por aloinjerto 143
Anticuerpos citófilos en sensibilidades tardías 144

Capítulo 12

MECANISMO DE DAÑO INMUNOLOGICO A CELULAS, TEJIDOS Y ORGANOS DE ANIMALES 147

Lesión inmunológica de células de animales in vitro 148
1. Sitios celulares de interacción antígeno-anticuerpo 148
2. Daño inmunológico de células que entraña antígenos y haptenos extrínsecos 148
3. Daño inmunológico de células en que participan antígenos intrínsecos 149
4. Reacciones citotóxicas que resultan de contacto entre célula inmune-célula blanco 151
Lesión inmunológica de tejidos y órganos in vivo 154
1. Mediadores de la inflamación 154
2. Origen y liberación de los mediadores de la inflamación 156
3. Mecanismos que originan cambios de permeabilidad vascular en la inflamación 157
Inhibición alógena 159

Capítulo 13

CONSECUENCIAS DE LA INTERACCION DE ANTIGENOS Y ANTICUERPOS IN VIVO (COMENTARIOS GENERALES) . 161

Capítulo 14

SENSIBILIDAD DE TIPO ARTHUS 165

Reacción local de Arthus 165
Reacción general de Arthus (anafilaxia duradera) 168
Fenómeno de Shwartzman 170

Capítulo 15

SENSIBILIDAD DE TIPO PRAUSNITZ-KUSTNER (P-K) 171

Carácter y formación de los anticuerpos P-K 171
Reacciones generales 172
Reacciones cutáneas 172
Tratamiento por desensibilización 173
Anticuerpos de Prausnitz-Kustner en animales 175

Alergenos 175
Mecanismos 175

Capítulo 16

ANAFILAXIA 179

Anafilaxia general 179
1. Anafilaxia en el cobayo 181
2. Anafilaxia en el ratón 183
3. Anafilaxia en otros animales 185
4. Cambios sanguíneos corrientes en la anafilaxia en varias especies 185
5. Estados de resistencia inespecífica a la anafilaxia 186
6. Choque producido por complejos solubles antígeno-anticuerpo 186
7. Choque de tipo Forssman 187
8. Choque anafilactoide 187
9. Anafilaxia in vitro (reacción de Schultz-Dale) 187
10. Patogenia de la anafilaxia 188
11. Anafilaxia en el ser humano 189
Anafilaxia cutánea 195

Capítulo 17

SENSIBILIDAD DE TIPO TARDIO 197

Carácter de las sensibilidades tardías 197
Reacciones in vivo de sensibilidad tardía 198
1. Reacción general a la tuberculina 198
2. Reacción cutánea a la tuberculina 198
3. Reacción corneal a la tuberculina 200
4. Reacción de tuberculina en varias especies de animales . 200
5. Transferencia pasiva de la sensibilidad a la tuberculina . 200
6. Resistencia a la reacción tuberculínica 201
7. Sensibilidad de tipo contacto 201
Reacciones in vitro en sensibilidades tardías 203
Factores que participan en la producción de sensibilidades tardías 204
Mecanismos básicos que participan en diversas reacciones de sensibilidad tardía 207
Relación que guardan los tipos tardío e inmediato de sensibilidades 208
Sensibilidades de Jones-Mote 209

Capítulo 18

INJERTO ARTIFICIAL DE TEJIDOS Y ORGANOS 211

Algunos aspectos históricos 212

Principios y definiciones 215
Comportamiento de autoinjertos e injertos singénicos 217
Comportamiento de aloinjertos primarios 218
Comportamiento de xenoinjertos primarios 219
"Rechazo de segundo orden" de aloinjertos y xenoinjertos 219
Cambios de los ganglios linfáticos en la respuesta inmunitaria a aloinjertos 220
Antígenos de trasplante en aloinjertos y respuesta inmunitaria ... 221
Transferencia pasiva de inmunidad a aloinjertos y xenoinjertos .. 222
Comparación entre la inmunidad a aloinjertos y xenoinjertos 222
Carácter de inmunidad a aloinjertos 223
1. Inmunidad humoral 223
2. Inmunidad celular 224
Base genética del rechazo de injertos 225
Injertos y sitios de injerto "privilegiados" 226
Reacción de injertos contra huésped (ICH) 227
1. Enfermedad alógena crónica 227
2. Enfermedad alógena aguda 229
3. Reacciones locales de aloinjerto (reacciones de transferencia) 230
4. Aloparabiosis 230
5. Xenoparabiosis 231
6. Injertos alógenos de médula ósea 231
Inhibición inespecífica de la inmunidad de trasplantes 233
1. Estados naturales de inhibición de la inmunidad de trasplantes 233
2. Estados provocados de inhibición de la inmunidad de trasplantes 233
Estados específicos de inhibición de inmunidad de trasplantes .. 234
1. Estados adquiridos naturalmente y provocados artificialmente de tolerancia inmunológica y quimerismo 234
2. Tolerancia genética 234
3. Acrecentamiento 234
Posibilidades para lograr aloinjertos permanentes de tejidos y órganos humanos 235
El feto de mamíferos como aloinjerto 236
Injertos como arma de investigación 238

Capítulo 19

INMUNOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS 241

Tumores producidos por substancias químicas 241
Tumores producidos por virus 244
Inmunoterapia de tumores 246

Capítulo 20

GRUPOS SANGUINEOS HUMANOS Y TRANSFUSION DE SANGRE Y PLASMA 249

Historia de la transfusión sanguínea 249
1. Descubrimiento del sistema ABO 251
Principios de la transfusión sanguínea 252
Genética del sistema ABO 255
Grupos sanguíneos y problemas medicolegales 258
Carácter químico y distribución de las substancias A, B, H y Le^a 259
Carácter y distribución de los anticuerpos del sistema ABO 260
Relación de grupos sanguíneos mayores con la enfermedad 263
Grupos sanguíneos menores 264
Sistema Rh 264
Carácter químico y distribución de los antígenos Rh 266
Carácter y actividades biológicas de los anticuerpos Rh 267
Grupos sanguíneos en animales 267
Pruebas de compatibilidad antes de efectuar transfusión de sangre humana 267
Mecanismos de destrucción de los eritrocitos transfundidos 269
Peligros de la transfusión de sangre y plasma 270
Reacciones verdaderas por transfusión 270
Infecciones por transfusión y choque dependiente de sangre y plasma contaminados 271
Problemas especiales de transfusión 272

Capítulo 21

ENFERMEDADES ISOINMUNITARIAS NATURALES DEL FETO Y EL NEONATO 273

Consideraciones generales 273
Historia natural de la enfermedad hemisoinmune del feto y el neonato 274
1. Enfermedad hemisoinmune con participación del sistema ABO 274
2. Enfermedad hemisoinmune con participación de anticuerpos anti D del sistema Rh 275
Diagnóstico y pronóstico de la enfermedad Rh 277
Tratamiento de la enfermedad Rh 278
Predicción y prevención de la enfermedad Rh 279
Enfermedades hemisoinmunitarias en animales 282
Enfermedades isoinmunes de leucocitos y plaquetas 282
Enfermedad isoinmune por globulinas de alotipo 282
Anticuerpos de grupo sanguíneo y reproducción 283

Capítulo 22

MODELOS DE ENFERMEDADES ALERGICAS DEL HOMBRE DEPENDIENTES DE ANTIGENOS Y HAPTENOS EXTRAÑOS 285

Enfermedades alérgicas activas 286
1. Modelo de púrpura por Sedormid 286
2. Modelo de enfermedad por suero 286
3. Modelo de vasculitis nodular 288
4. Lesiones dependientes de sensibilidad de tipo tardío ... 288
Enfermedades alérgicas pasivas 290

Capítulo 23

MODELOS DE ENFERMEDADES POR AUTOINMUNIDAD 291

Cómo comprobar que una enfermedad es autoinmunitaria 292
Conceptos etiológicos sobre enfermedad autoinmunitaria 293
Modelos de enfermedades autoinmunitarias experimentales de animales 294
1. Encefalomielitis experimental 295
2. Glomerulonefritis experimental 299
Anemia hemolítica autoinmunitaria 301
Enfermedades autoinmunitarias diversas 302

Capítulo 24

PRINCIPIOS DE INTERACCIONES HUESPED-PARASITO 305

Evolución de los conceptos de enfermedad contagiosa 305
Acciones mutuas entre organismos diferentes 306
1. Interacciones entre parásitos no patógenos y sus huéspedes 307
2. Interacciones entre parásitos patógenos y sus huéspedes . 308
Desarrollo evolutivo de estados de patogenismo 310

Capítulo 25

PERSISTENCIA DE UN PATOGENO EN UNA POBLACION DE HUESPEDES NATURALES 313

Atributos generales de un patógeno 313
Mecanismos de transmisión de un patógeno 314
Eliminación completa teórica de patógenos 317

Capítulo 26

PRINCIPIOS DE INMUNIDAD DEL HUESPED A PARASITOS 319

Bosquejo de la inmunidad de huésped a parásito 320
1. Inmunidad innata 320
2. Inmunidad adquirida 320

Sistemas anatómicos de defensa 321
1. Defensas externas 321
2. Sistemas internos de defensa, celulares y de órganos ... 325
Sistemas bioquímicos de defensa sin participación de anticuerpos 332
1. Lisozima 333
2. Lisina beta (bactericidina sérica) 334
3. Polipéptidos básicos 334
4. Fagocitina 334
5. Espermina 335
6. Acidos orgánicos 335
7. Hematina y mesohematina 335
8. Sistema antimicrobiano peroxidasa-tiocianato-peróxido de hidrógeno 335
9. Factor Tillett 335
10. Interferón 336
11. Inhibidores virósicos en líquidos y secreciones corporales 336
12. Properdina 336
Mecanismos de defensa de anticuerpos 337
1. Neutralización de toxinas 337
2. Acción antimicrobiana de anticuerpos más C′ 337
3. Acción opsónica 338
4. Neutralización de virus 339
5. Tolerancia inmunológica e inmunidad 339
Aspectos teóricos de la inmunidad celular adquirida 340
Consideración de los mecanismos de inmunidad a animales parásitos 342
Estimación de la inmunidad 345
Ejemplos de la interacción de mecanismos específicos e inespecíficos de defensa del huésped contra parásitos .. 346
1. Anticuerpo más C′ y lisozima 346
2. Acción opsónica de anticuerpo más acción bactericida de fagocitos 346
Factores variables que rigen el resultado de la infección 347
1. Edad del huésped 347
2. Vía de entrada del parásito 347
3. Estado fisiológico del huésped 348
4. Defectos anatómicos del huésped 348
5. Experiencia inmunitaria del huésped 348
6. Magnitud de la dosis infectante del parásito 348
7. Estado fisiológico del parásito 349
8. Virulencia potencial del parásito 349

GLOSARIO 351

INDICE ALFABETICO 363

CAPITULO 1

Introducción a la inmunología

A. Evolución y campo

B. Nomenclatura

A. *Evolución y campo*

Como primer paso de la presentación de un tema, es importante definirlo cuidadosamente y colocar en la perspectiva adecuada los diversos elementos que abarca.

La inmunidad se define como estar libre o exento de pena, deber, obligación, daño o influencia perjudicial. La inmunología, como tema biológico, lógicamente debe definirse como el estudio de la inmunidad de los organismos vivientes a agentes perjudiciales, sea cual sea el carácter de estos últimos. Sin embargo, en su sentido más estricto, ello no es valedero, pues mucho de lo que en la actualidad incluye la inmunología no guarda relación directa con la inmunidad.

Los primeros pasos de la inmunología se dieron principalmente dentro de la disciplina de la microbiología. Es fácil observar que los sujetos que se restablecen de una enfermedad infecciosa a menudo adquieren inmunidad completa y duradera contra el padecimiento, y ello se comprobó muchas veces en las primeras historias escritas del hombre. A menudo, durante las epidemias graves, los supervivientes "inmunes" eran los únicos de quienes se disponía para atender a los enfermos.

Es interesante que la práctica inmunológica de la vacunación precediera a la prueba concluyente, proporcionada por Koch en 1876, de que los microbios causan enfermedad infecciosa. Por ejemplo: la vacuna antivariolosa de Jenner, que todavía se usa, fue presentada en 1798.

Antes de comenzar el siglo XX, se observó que el suero de animales que se habían restablecido de difteria experimental poseía una substancia específica que tenía la facultad de neutralizar la toxina producida por *Corynebacterium diphtheriae,* el agente causal del padecimiento. Ello probó que la inmunidad

contra la difteria, adquirida a causa de la infección natural depende de la formación de una substancia por el huésped que se opone específicamente al agente nocivo. La substancia protectora se llamó anticuerpo (Ac) porque actuaba contra el "cuerpo extraño" perjudicial; a su vez, el cuerpo extraño se llamó antígeno (Ag) porque estimulaba al huésped y, de esta manera, producía el anticuerpo.

Pronto se descubrió que los animales superiores tienen la facultad de elaborar anticuerpos específicos contra número casi infinito de substancias extrañas, sean perjudiciales o no lo sean. En la actualidad, está comprobado que todos los vertebrados superiores poseen células especializadas en el tejido linfoide que tienen la facultad de diferenciar entre las substancias extrañas y las substancias intrínsecas del huésped, y, además, que algunas células linfoides forman anticuerpos específicos que a menudo ayudan a destruir y eliminar las substancias extrañas. La avalancha de investigaciones acerca de la formación, las propiedades y la conducta de los anticuerpos que surgió poco después de su descubrimiento empezó el desarrollo de la ciencia de la inmunología. En realidad, la atención de los inmunólogos, que sigue enfocándose principalmente en los anticuerpos, ha motivado el descuido casi completo de un segundo campo extenso de la inmunología relacionado con factores "no anticuerpos" de la resistencia del huésped contra parásitos y otros agentes extraños perjudiciales.

El campo de la inmunología actual incluye el estudio de todos los anticuerpos y de su conducta, protejan o lesionen al huésped. En consecuencia, el estudio de los anticuerpos guarda relación con muchas disciplinas que exceden del ámbito de la microbiología y se designan por nombres de la índole de "inmunogenética", "inmunoquímica" e "inmunohematología". Por ejemplo: los anticuerpos son la base principal de la clasificación de grupos sanguíneos y de las transfusiones, de la clasificación de tejidos y de los injertos de tejidos y órganos, y también de las muchas alergias que acosan a la humanidad. Son particularmente útiles para estudios relacionados con análisis de materiales biológicos, clasificación de vegetales y animales, y epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

La producción de anticuerpos es un acontecimiento biológico tan peculiar que se necesitan técnicas especiales para estudiar la formación, el comportamiento y las propiedades de reacción.

En el cuadro 1-1 se presenta una lista limitada de los descubrimientos que han contribuido de manera importante a la evolución de la inmunología.

B. *Nomenclatura*

Por desgracia, la nomenclatura en inmunología se ha desarrollado sin orientación adecuada, como pudiera haber proporcionado una organización internacional. En consecuencia, hay demasiados sinónimos, y muchos nombres no son adecuadamente descriptivos. Ello causa confusión a todos los interesados, en especial al principiante.

Cuadro 1-1

ALGUNAS PIEDRAS MILIARES IMPORTANTES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA DE LA INMUNOLOGÍA

Fecha aproximada	*Autor principal (o autores)*	*Aportación*
1546	Fracastorius	Disertación sobre "de Contagion". El primero en proponer que "la infección misma consiste en partículas insensibles diminutas y se desarrolla de ellas"
1798	Jenner	Introdujo la vacunación contra la viruela valiéndose de vacuna no virulenta de viruela bovina
1850	Davaine	Descubrió "infusorios" en la sangre de ovejas que habían muerto de carbunco
1880 a 1890	Koch	Aisló y cultivó el bacilo del carbunco; perfeccionó el método de cultivo puro; enunció sus postulados para identificar agentes causales de enfermedades infecciosas. Descubrió el fenómeno que lleva su nombre y describió la reacción de sensibilidad tardía a la tuberculina
1881	Pasteur	Obtuvo una vacuna atenuada contra el carbunco
1883	Metchnikoff	Dilucidó el papel de la fagocitosis en la inmunidad; enunció una teoría de inmunidad celular
1886	Salmon y Theobald Smith	Introdujeron el uso de vacunas de microorganismos muertos
1888	Roux y Yersin	Descubrieron toxina diftérica en filtrado de cultivos de *C. diphtheriae.*
1890	von Behring	Descubrió los anticuerpos; obtuvo antitoxina diftérica que neutralizaba específicamente la toxina diftérica
1894	Pfeiffer	Descubrió el fenómeno de Pfeiffer de lisis específica in vivo de bacterias. Informó que la lisis depende de componentes termostables y termolábiles del suero
1895	Denys y Leclef	Demostraron que la inmunización aumenta mucho la fagocitosis
1896	Durham	Descubrió que el suero inmune aglutina bacterias; aplicó la prueba de aglutinación para el diagnóstico de enfermedades bacterianas
1896	Ehrlich	Introdujo métodos para estandarizar toxinas y antitoxinas; propuso una teoría de formación de anticuerpos

Cuadro 1-1 *(continúa)*

Fecha aproximada	*Autor principal (o autores)*	*Aportación*
1897	Kraus	Descubrió precipitación en mezclas de suero inmune y filtrados de cultivos de *Vibrio cholerae*
1899	Bordet	Dilucidó la acción de complemento y anticuerpo en la lisis de células
1900	Landsteiner	Descubrió las isoaglutininas naturales de los grupos sanguíneos principales del ser humano
1901	Bordet y Gengou	Presentaron la prueba de fijación de complemento para medir reacciones antígeno-anticuerpo
1902	Richet y Portier	Redescubrieron y dilucidaron el carácter de la anafilaxia, descubierto inicialmente por Magendie en 1839
1903	Arthus	Produjo una reacción local específica de sensibilidad llamada reacción de Arthus
1903	Wright	Demostró que la inmunidad específica total adquirida resulta de la acción combinada de factores humorales y celulares; dilucidó la acción opsónica específica de los anticuerpos
1903 a 1907	Theobald Smith	Descubrió los antígenos somático y flagelar de bacterias; dilucidó el papel de anticuerpos maternos en la protección del neonato
1922	Fleming	Descubrió una enzima antibacteriana, la lisozima, en tejidos y secreciones de animales.
1924	Pettersson	Redescubrió e identificó el factor β-lisina antibacteriano del suero, del que había informado por vez primera von Behring
1925	Zinsser	Dilucidó las diferencias entre la sensibilidad inmediata y la tardía, que habían sido identificadas por Baldwin en 1910 como entidades diferentes
1926	Dean y Webb	Introdujeron el procedimiento de proporción óptima para análisis cuantitativo de anticuerpos precipitantes
1930 a 1935	Heidelberger y Kendall	Idearon métodos exactos para análisis cuantitativo de anticuerpos; descubrieron e identificaron anticuerpos no precipitantes (anticuerpos incompletos o funcionalmente univalentes)

Fecha aproximada	*Autor principal (o autores)*	*Aportación*
1934	Marrack	Propuso la "teoría del retículo" para los conglomerados secundarios de antígeno-anticuerpo
1934	Felton	Descubrió el fenómeno de tolerancia inmunológica (parálisis antigénica)
1937	Tiselius	Describió métodos electroforéticos para separar proteínas séricas y atribuyó la actividad de anticuerpo a la fracción de globulina γ
1937	Freund	Ideó el coadyuvante de Freund, una mezcla de bacilo de la tuberculosis en agua y aceite que acrecienta la reacción de anticuerpo a antígeno y "dirige" la respuesta hacia la aparición de sensibilidad tardía
1939	Kabat y Tiselius	Demostraron por electroforesis y ultracentrifugación que en la respuesta de anticuerpo en etapa inicial se descubre anticuerpo 19S y ulteriormente anticuerpo 7S
1940 a 1945	Pauling	Describió las fuerzas que participan en la interacción antígeno-anticuerpo, y demostró la necesidad de complementaridad estereofísica en los sitios de reacción
1941	Levine y Stetson	Descubrieron que el anticuerpo Rh es la causa principal de enfermedad hemolítica en el neonato
1941	Coons	Ideó la técnica de anticuerpo fluorescente para marcar y descubrir antígeno y anticuerpo
1945	Coombs	Redescubrió y perfeccionó la técnica de antiglobulina descrita por Moreschi en 1908
1945	Medawar	Presentó pruebas concluyentes de la base inmunológica del rechazo de injertos homólogos
1946 a 1955	Snell y Kaliss	Dilucidaron el fenómeno de acrecentamiento inmunológico
1947	Oudin	Introdujo la prueba de precipitina por difusión en gel; descubrió los alotipos IgG

Cuadro 1-1 *(continúa)*

Fecha aproximada	*Autor principal (o autores)*	*Aportación*
1942 a 1945	Chase y Landsteiner	Presentaron pruebas concluyentes de transferencia pasiva de sensibilidad a la tuberculina y al contacto químico con células linfoides
1948	Fagraeus	Brindó pruebas concluyentes de que las células plasmáticas elaboran anticuerpos
1952	Bruton	Descubrió la enfermedad por deficiencia de inmunoglobulina, hereditaria ligada al sexo, llamada agammaglobulinemia
1953	Grabar y Williams	Presentaron la técnica de inmunoelectroforesis
1955	Jerne	Propuso una teoría de selección natural de la producción de anticuerpos
1957	Prehn	Amplió las observaciones de Foley de 1953, para brindar pruebas concluyentes de reacción inmunitaria a antígenos específicos de cáncer de tumores autóctonos que se suponían de origen no virósico
1959	Burnet	Propuso la teoría de selección de clonas para la formación de anticuerpos
1959 a 1962	Porter	Utilizó enzimas y agentes reductores para analizar la estructura de inmunoglobulinas; propuso una estructura de cuatro cadenas para la molécula de IgG
1960	Boyden y Sorkin	Caracterizaron los anticuerpos que se "fijan" a las células esplénicas y los llamaron "anticuerpos citófilos"
1966	Harris, Hummeler y Harris	Presentaron pruebas concluyentes de que los linfocitos elaboran anticuerpos

Los nombres más adecuados son los breves, significantes y fácilmente comprensibles. De cuando en cuando, se han propuesto cambios importantes en la nomenclatura inmunológica con el propósito de estandarizar y mejorar. En algunos casos, la nomenclatura nueva se ha adoptado en general, como ocurre con la nomenclatura de las inmunoglobulinas propuesta por la Organización Mundial de la Salud, y la nomenclatura para trasplantes de tejidos propuesta por Gorer.

Los nombres que presentamos en el glosario son, a nuestro juicio, los que deben preferirse, y se usan en esta obra. Aunque en la elección de nombres concedimos peso importante al uso corriente, hemos ideado nombres nuevos y más descriptivos en algunos casos, en los cuales la conveniencia del cambio excede de la importancia del uso corriente. Las palabras nuevas se destacan y los sinónimos se presentan entre paréntesis.

A causa de los nombres variados y a menudo defectuosos, y de la gran confusión que existe en cuanto a las definiciones, es imprescindible que el estudiante utilice plenamente el glosario para comprender el material presentado en el texto.

Bibliografía

BULLOCH, W.: The History of Bacteriology. London, Oxford University Press, 1938.

CASTIGLIONI, A.: A History of Medicine. New York, Alfred A. Knopf, 1947, Krumbhaar, E. B., Trans. and Ed.

EHRLICH, P.: On immunity with special reference to cell life. Proc. Roy. Soc. London, *66:*424, 1900.

GORER, P. A., LOUTIT, J. F. Y MICKLEM, H. S.: Proposed revisions of "transplantese." Nature (London), *189:*1024, 1961.

Memorandum—Nomenclature for human immunoglobulins. Bull. WHO, *30:*447, 1964.

METCHNIKOFF, E.: Immunity in Infective Diseases. London, Cambridge University Press, 1905, Binnie, F. G., Trans.

SMITH, T.: Parasitism and Disease. Princeton, N. J., Princeton University Press, 1934.

CAPITULO **2**

Propiedades generales de los antígenos y los haptenos

A. Sitios de reacción en las moléculas de antígeno y anticuerpo y carácter de las fuerzas de ligadura entre antígenos y anticuerpos (observaciones preliminares)
B. Atributos moleculares relacionados con la antigenicidad
C. Antigenicidad de varios compuestos y complejos
D. Sitios determinantes de antígeno
E. Carácter de ajeno o extraño
F. Antígenos ocultos (antígenos inaccesibles)
G. El animal y la antigenicidad
H. Haptenos

Un antígeno se define como una substancia que puede estimular a un animal para elaborar proteínas que tienen la facultad de reaccionar con el antígeno de manera específica (anticuerpos). A su vez, la definición de anticuerpos es esta: substancias producidas como respuesta a un antígeno y que reaccionan específicamente con antígeno. Los anticuerpos producidos por un antígeno dado suelen reaccionar exclusivamente con el mismo o con antígenos íntimamente relacionados. Esta avidez de los anticuerpos hacia antígenos específicos es uno de sus caracteres más destacados. Los anticuerpos pertenecen a un grupo de proteínas séricas llamadas "inmunoglobulinas"; su clasificación y sus características se explican en el capítulo 5.

En esta obra, utilizaremos el verbo "antigenizar" para designar el acto de exponer un animal a un antígeno, sin tomar en cuenta si el animal presenta una respuesta de anticuerpo, y sea cual sea la clase molecular de anticuerpos que puedan formarse.*

* El nombre "respuesta inmunitaria" se usa a menudo en lugar de "respuesta de anticuerpos".

En algunos casos, ocurren respuestas específicas de anticuerpo a antígenos extraños en las cuales los anticuerpos formados guardan relación con células. A menudo puede comprobarse que estas células reaccionan específica y directamente con antígeno.

Los anticuerpos libres de células suelen llamarse "anticuerpos humorales" porque se presentan en libertad en los líquidos corporales (humores). Algunos de ellos tienen la facultad de reaccionar con antígenos y causar efectos manifiestos, de la índole de precipitación y aglutinación. Estos anticuerpos suelen llamarse "anticuerpos clásicos", para diferenciarlos de los anticuerpos relacionados con células. Sin embargo, considerando que recientemente se ha logrado aislar e identificar varias clases de anticuerpos (ver cap. 5), debe descartarse el nombre de "anticuerpos clásicos".

A. *Sitios de reacción en las moléculas de antígeno y anticuerpo y carácter de las fuerzas de ligadura entre antígenos y anticuerpos (observaciones preliminares)*

Cualquier explicación acerca de antígenos exige referirse a anticuerpos y a las propiedades de antígenos y anticuerpos en lo que atañen al carácter de la acción mutua. Aunque las reacciones entre antígenos y anticuerpos se explicarán en detalle en el capítulo 10, es indispensable hacer una breve explicación en este sitio.

Los datos actuales indican que las moléculas de anticuerpo de la clase inmunoglobulina gamma (IgG) son estructuras elípticas alargadas hacia los polos, con dos sitios físicamente semejantes de reacción en la superficie ("sitios de reacción de anticuerpo"), uno en cada extremo de la molécula; esto es: la molécula es "bivalente" y "monoespecífica". En cambio, las moléculas de antígenos naturales, que consisten principalmente en proteínas y polisacáridos, presentan muchos sitios de reacción en la superficie ("sitios determinantes de antígeno" o "sitios determinantes antigénicos") que consisten en más de una configuración física. En consecuencia, además de ser "polivalente" la molécula de antígeno suele ser "poliespecífica".

Los sitios determinantes de antígeno y los sitios de reacción de anticuerpo se suponen sitios superficiales tridimensionales limitados en área a 200 a 700 Å cuadrados. Dado que las fuerzas que ligan antígeno y anticuerpo en los sitios de reacción son débiles y de corto alcance, las configuraciones estereoquímicas respectivas de los sitios de reacción de moléculas de antígeno y anticuerpo deben tener carácter complementario notable para brindar avidez suficiente para conjugar las moléculas. Se acostumbra dibujar los sitios de reacción de anticuerpo como entrantes o muescas y los sitios determinantes de antígeno como salientes.

Los caracteres antes mencionados de antígenos y anticuerpos se ilustran en la figura 2-1, en la cual se advierte una molécula de antígeno con muchos sitios determinantes de dos configuraciones, y dos moléculas monoespecíficas bivalentes de anticuerpo con configuraciones invertidas complementarias. Se supone

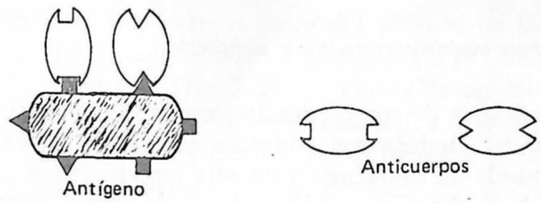


FIG. 2-1. Determinantes poliespecíficos de un antígeno, y sitios monoespecíficos de reacción de anticuerpos.

que un animal puede responder a gran número de antígenos en cualquier momento y, además, producir anticuerpos específicos para muchos o todos los sitios extraños determinantes de antígeno sobre una molécula dada de antígeno.

B. *Atributos moleculares relacionados con la antigenicidad*

Pueden actuar como antígenos substancias que difieren de manera notable en carácter químico; sin embargo, la antigenicidad parece exigir un mínimo determinado de complejidad y de tamaño molecular, sea cual sea el carácter de la substancia. Los materiales con peso molecular menor de 10 000 por lo regular no son antigénicos o, en el mejor de los casos, son débilmente antigénicos. Las substancias algo mayores son antígenos débiles. Por ejemplo: la lisozima, con peso molecular de 15 000, aproximadamente, es antígeno débil.

Por algún motivo desconocido, los sitios de reacción de anticuerpo y los sitios catalíticos de enzimas excepcionalmente o nunca actúan como sitios determinantes de antígeno.

Se ha propuesto que para actuar como determinantes de antígeno, los grupos deben ser superficiales con estructura rígida.

Los polipéptidos de síntesis con sucesión de aminoácidos y configuración conocidas, han brindado el medio de investigar los requisitos para antigenicidad. Los primeros estudios con estos antígenos han indicado que los polipéptidos con configuración levorrotatoria óptica natural (L) son metabolizados rápidamente y son antigénicos, en tanto que los polipéptidos no naturales, no metabolizables y de configuración D no son antigénicos. Sin embargo, en fecha reciente se descubrió que se forman anticuerpos contra dosis muy bajas y no contra dosis altas de estos últimos, posiblemente a causa de que las dosis altas producen tolerancia inmunológica (ver cap. 7, apartados A a F).

Cabe suponer que para actuar como antígeno, una substancia debe poseer grupos determinantes de antígeno. a los cuales el animal sea genéticamente capaz de responder. La observación de que la capacidad de algunos animales de una especie para responder a un antígeno dado (a diferencia de otros animales que no reaccionan) se transmite como tendencia dominante mendeliana unigénica, sugiere que la capacidad para responder a un antígeno depende de una sola etapa metabólica.

C. *Antigenicidad de varios compuestos y complejos*

De las varias clases de compuestos las proteínas son las más antigénicas. Muchos polisacáridos también son antígenos adecuados; incluso el glucógeno de una especie puede ser antigénico para otra especie. No se ha comprobado la antigenicidad de lípidos puros e hidrocarburos de cadena larga. Sin embargo, cuando los lípidos forman complejos con polisacáridos y proteínas, como ocurre en el caso de algunos antígenos de bacterias gramnegativas, es posible que los lípidos actúen como determinantes de antígeno.

Se ha sugerido que la falta de antigenicidad de los hidrocarburos de cadena larga pudiera resultar de lo siguiente: 1) falta de rigidez de estructura, y 2) falta de repetición de unidades estructurales dentro de la molécula.

Los ácidos nucleicos originales aparentemente no son antigénicos. En el caso del DNA, la antigenicidad puede ser disimulada por las histonas nativas que se presentan. Estudios recientes han comprobado que los ácidos nucleicos originales y purificados, además de nucleósidos y nucleótidos, pueden tornarse antigénicos por acoplamiento con portadores adecuados.

D. *Sitios determinantes de antígeno*

Los antígenos naturales por lo regular poseen muchos sitios determinantes de antígeno que tienen varias configuraciones. Desde el punto de vista molecular, los antígenos pueden dividirse en dos clases; a saber: En la primera se cuentan aquellos que presentan determinada sucesión repetitiva de subunidades estructurales primarias, partes de las cuales actúan como sitios determinantes de antígeno, de la índole de polisacáridos y proteínas fibrosas o desnaturalizadas con cadenas peptídicas desplegadas. Los segundos son aquellos en los cuales las subunidades estructurales sucesivas específicas están plegadas y estabilizadas en solución en conformación tridimensional por enlaces covalentes y no covalentes. Un ejemplo de este último grupo son las esferoproteínas, en las cuales la estructura de cadena primaria que consiste en aminoácidos dispuestos linealmente y unidos por enlaces peptídicos covalentes, se deforma para constituir la estructura secundaria por enrollamiento parcial en una hélice orientada a la derecha o a la izquierda, estabilizada por enlaces de hidrógeno. Las estructuras secundarias parcialmente enrolladas por último se estabilizan en posición plegada terciaria por virtud de enlaces no covalentes o covalentes, por ejemplo, los que brindan los puentes de disulfuro.

Los antígenos proteínicos del primer grupo, de la índole de proteínas fibrosas, que carecen de configuración tridimensional dependiente del plegado de la cadena peptídica, presentan sitios determinantes de antígeno caracterizados por la sucesión de aminoácidos de la estructura primaria. Los antígenos de esferoproteínas del segundo grupo, que poseen configuración tridimensional, se caracterizan por determinantes de antígeno que consisten en "acúmulos" de aminoácidos en la superficie, los cuales, a causa del plegado de la cadena, suelen corresponder a segmentos ampliamente divergentes de la "columna vertebral" de la cadena de aminoácidos (fig. 2-2). Es remota la posibilidad de que un segmento lineal de aminoácidos en la estructura primaria de una cadena peptídica pueda actuar por lo regular como sitio determinante de antígeno en una esferoproteína no desnaturalizada.

Al utilizar como antígeno una enzima, la ribonucleasa, se han obtenido en fecha reciente datos de interés acerca del carácter de los sitios determinantes de antígeno. La rotura de los enlaces de las estructuras secundaria o terciaria de la molécula produce pérdida de la especificidad antigénica original; en cambio, las circunstancias que permitan que se restablezcan los enlaces terciarios de la molécula hacen que se recupere por completo la especificidad antigénica. También tiene gran interés que el sitio catalítico de la enzima pueda ser destruido sin modificar la antigenicidad de la molécula.

En resumen: es patente que la estructura primaria de la cadena peptídica rige el plegamiento secundario y terciario de las moléculas de proteínas, y que los sitios nativos determinantes de antígeno en la superficie de las esferoproteínas tienen extensión suficiente para que las modificaciones del plegamiento secundario o terciario de las cadenas peptídicas las modifiquen o destruyan fácilmente. En realidad, el intercambio de disulfuro por sí mismo puede modificar de manera completa los sitios determinantes de antígeno de una proteína.

Es patente que, entre las proteínas, la variación en la composición de aminoácidos de las cadenas peptídicas componentes brinda gran número de variaciones posibles de la configuración de la superficie. Desde el punto de vista teórico, las variaciones en los sitios determinantes de antígeno son enormes en comparación con los polisacáridos.

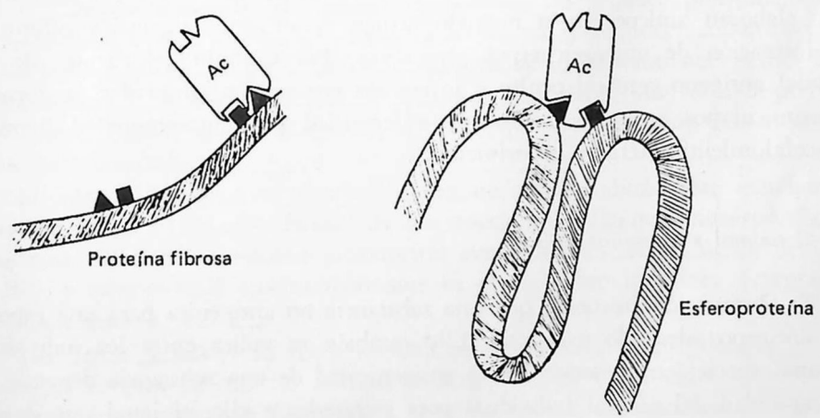


FIG. 2-2. Esquema del carácter de determinantes de antígeno de proteínas fibrosas y de esferoproteínas o proteínas globulares.

E. *Carácter de ajeno o extraño*

Se suponía que una substancia debe poseer sitios determinantes de antígeno "extraños" al huésped para actuar como antígeno. Aunque esta es la regla, por fortuna, se ha descubierto que los animales elaboran anticuerpos contra algunos de sus propios antígenos, especialmente los que no llegan a células que producen anticuerpos ("autoantígenos ocultos"). Además, valiéndose de procedimientos adecuados, puede hacerse que los animales elaboren anticuerpos contra algunos de sus antígenos a los cuales en estado normal no reaccionan. Estos "autoanticuerpos" a menudo dañan al reaccionar con los antígenos del sujeto ("autoantígenos") y causan las llamadas enfermedades por autoinmunidad (ver capítulo 23).

La capacidad del individuo para identificar los antígenos propios que llegan al tejido que elabora anticuerpos como "propios" (marcados como propios) y de evitar reaccionar a ellos probablemente se adquiera durante el desarrollo embrionario. Este tema se explica en los capítulos 6 y 8.

F. *Antígenos ocultos (antígenos inaccesibles)*

El requisito de que una substancia sea "extraña" para actuar como antígeno al parecer sólo exige que sea "extraña" para el tejido linfoide que elabora anticuerpos del animal, y no para el animal considerado globalmente. Por ejemplo: los autoantígenos circunscritos a un órgano, de la índole de las proteínas del cristalino, los antígenos limitados a posiciones ocultas dentro de células o tejidos, en realidad son "extraños" en lo que se refiere a los tejidos productores de anticuerpos del mismo individuo. Cuando se extraen los antígenos ocultos de tejidos extirpados y se inyectan al animal de manera que lleguen a las células que elaboran anticuerpos, a menudo actúan como autoantígenos y estimulan la formación de autoanticuerpos específicos. Por ejemplo: al extraer de un animal antígeno cerebral oculto e inyectarlo por vía intramuscular, se forman autoanticuerpos y puede resultar la enfermedad por autoinmunidad llamada "encefalomielitis alérgica experimental".

G. *El animal y la antigenicidad*

Es observación frecuente que una substancia no antigénica para una especie sea antígeno adecuado para otra. Ello también se aplica entre los individuos de una especie; en consecuencia, la antigenicidad de una substancia depende de la capacidad del animal individual para responder a ella, al igual que de los caracteres moleculares generales de la substancia que le proporcionan el carácter de antigenicidad.

H. *Haptenos*

Los haptenos se definen como substancias que reaccionan específicamente con anticuerpos pero que no causan formación de anticuerpos, a menos que se combinen con moléculas "portadoras". En etapa inicial, Landsteiner observó que los derivados no antigénicos libres de proteínas de algunos complejos naturales de proteína y polisacárido reaccionaban con anticuerpos formados al inyectar a los animales el complejo completo. Dado que estos derivados sin proteínas proporcionaban los sitios determinantes de antígeno de los que dependía la especificidad, los llamó haptenos (del griego *haptein,* asir). Ello motivó sus estudios clásicos sobre la producción de antígenos artificiales al conjugar haptenos químicos sencillos de composición conocida con proteínas portadoras. Los resultados comprobaron patentemente que la estructura de los sitios determinantes de antígeno en la superficie de la molécula natural de antígeno es la causa de la especificidad de la interacción de antígeno y anticuerpo. Dado que un antígeno debe poseer por lo menos dos sitios determinantes de antígeno para experimentar precipitación por anticuerpo, la reacción de un hapteno univalente con anticuerpo debe estimarse por otros métodos, de la índole de efecto inhibidor en la precipitación de anticuerpo específico por portadores que poseen dos o más grupos de hapteno (ver cap. 10).

El hapteno artificial p-azo-succinanilato puede conjugarse fácilmente con globulina de oveja por virtud de un enlace diazoico a residuos de lisina, histidina y tirosina. Al inyectar esta molécula de portador y hapteno a conejos, se sintetizarán anticuerpos específicos contra el grupo p-azo-succinanilato (figura 2-3). Además, se formarán anticuerpos específicos para determinantes que se presentan en la molécula de globulina ovina. Si se hace reaccionar el antisuero de conejo contra grupos de p-azo-succinanilato conjugados a cada extremo de bencidina (hapteno bivalente) se formará precipitado. Sin embargo, el p-azo-succinanilato por sí solo (hapteno monovalente) no produce precipitado con el anticuerpo, sino reacciona con los anticuerpos anti-p-azo-succinanilato e inhibe la precipitación cuando se añade ulteriormente el hapteno univalente. Esta observación demuestra patentemente que los anticuerpos no forman precipitado con haptenos ni con antígenos a menos que estos últimos posean dos o más sitios determinantes.

El uso de haptenos artificiales brindó un arma valiosa para estudiar el carácter exacto de la especificidad de las reacciones antígeno-anticuerpo. En la molécula del hapteno pueden introducirse substitutivos (de la índole de CH_3 o Br), y cabe estimar cuantitativamente su efecto sobre la avidez (constantes de asociación) y valorarlos.

Las investigaciones con haptenos han comprobado que, cuando dos grupos químicos simples de carácter distinto se acoplan muy cerca entre sí sobre un portador, los anticuerpos formados a menudo reaccionan con los dos grupos simultáneamente; esto es: los dos grupos en combinación sólo forman un sitio determinante de antígeno. Posiblemente ello ocurra porque el tamaño del si-

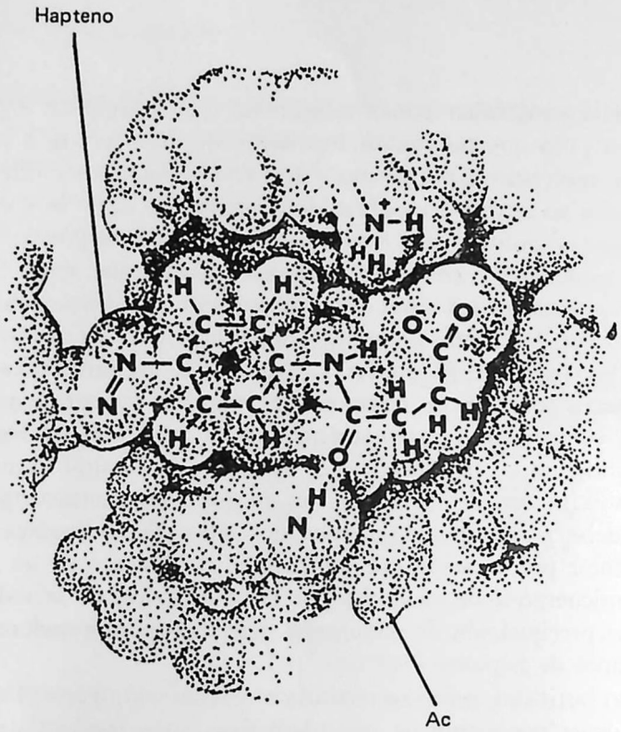


FIG. 2-3. Esquema que ilustra la forma del sitio de combinación de una molécula de anticuerpo con el grupo hapteno p-azo-succinanilato, y la forma del grupo hapténico. (Según Pauling, L.: Endeavour, 7:43, 1948.)

tio determinante de antígeno que corresponde a los dos haptenos no excede de las dimensiones que puede abarcar el sitio de reacción de anticuerpo. Sin embargo, cuando los grupos acoplados están muy separados, se formarán anticuerpos específicamente dirigidos contra cada uno de ellos.

Los haptenos a menudo presentan conjugación espontánea con portadores en estado natural, dentro del organismo animal y fuera del mismo. Por ejemplo: algunas substancias químicas sencillas, que se conjugan espontáneamente con proteínas animales y resisten la hidrólisis rápida, estimulan la formación de anticuerpos al introducirse en un animal. Se supone que la producción de anticuerpos contra cualquier substancia química sencilla resulta de la capacidad de esta última para conjugarse in vivo con "moléculas portadoras" del huésped. La noción de que los haptenos se tornan antigénicos por conjugación espontánea con moléculas portadoras de peso molecular alto (el concepto de hapteno) es muy importante para comprender la formación de anticuerpos y el carácter de las interacciones antígeno-anticuerpo.

En lo que se refiere a la inmunidad a parásitos, el hecho de que la conjugación de haptenos ocurra de modo natural significa que toda substancia química sencilla, incluida cualquier substancia que un parásito pueda sintetizar,

tiene la potencialidad de conjugarse con moléculas portadoras del huésped y desencadenar formación de anticuerpos. Ello tiene gran importancia porque, desde el punto de vista teórico, el huésped puede responder defendiéndose contra casi cualquier substancia nociva que lo invada, sea cual sea el peso molecular de la misma. Sin embargo, considerando que muchas substancias de peso molecular bajo no pueden conjugarse con proteínas portadoras del huésped, debe necesitarse un grupo especial de reacción en el hapteno para que ocurra conjugación natural in vivo. Concuerda con lo anterior lo siguiente: el cloruro de 2,4-dinitrofenilo, que posee un radical cloruro muy reactivo, se conjuga fácilmente con las proteínas del huésped y, según era lógico esperar, estimula la formación de anticuerpos específicos contra él. En cambio, el 2,4-dinitrotolueno, en el cual el radical cloruro ha sido substituido por un radical CH_3, carece de la facultad de conjugarse con las proteínas del huésped y, por ello, no estimula la producción de anticuerpos contra el grupo 2,4-dinitrofenilo.

Bibliografía

EISEN, H. N., ORRIS, L. Y BELMAN, S.: Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: The dependence of elicitation on hapten combination with protein. J. Exp., *95:*473, 1952.

HABER, E., BENNETT, J. C. Y MILLS, J. A.: The relationship of the three dimensional conformation of proteins to their antigenic specificity. Medicine, *43:*305, 1964.

KAMINSKI, M.: The analysis of the antigenic structure of protein molecules. Progr. Allerg., *9:*79, 1965.

LANDSTEINER, K.: The Specificity of Serological Reactions. Cambridge, Harvard University Press, 1945.

PLESCIA, O. J. Y BRAUN, W.: Nucleic acids as antigens. Advances Immunol., *6:* 231, 1967.

SELA, M.: Immunological studies with synthetic polypeptides. Advances Immunol. *5:* 29, 1966.

CAPITULO 3

Distribución de antígenos en la Naturaleza

A. Antígenos de células
B. Antígenos del vegetal o el animal individuales
C. Ontogenia de los antígenos
D. Filogenia de los antígenos

A. *Antígenos de células*

Los antígenos son macromoléculas; por ello, es fácil comprender que una célula determinada posea muchos antígenos, en la superficie y en el interior, cada uno de los cuales puede estimular la formación de anticuerpos específicos en el animal adecuado. El número y la posición de los antígenos de células y tejidos son muy importantes, no sólo respecto a los anticuerpos producidos contra ellos, sino también en lo que se refiere a la facilidad con la cual los anticuerpos alcanzan los antígenos celulares para reaccionar con ellos. Por ejemplo: los antígenos capsulares superficiales son muy importantes para la virulencia de muchas bacterias, porque las cápsulas suelen proteger a las bacterias no opsonizadas contra la fagocitosis (esto es: ser englobadas por las células). En consecuencia, los anticuerpos que pueden combinarse específicamente con antígenos capsulares de bacterias, y de esta manera tornarlas susceptibles a la fagocitosis, a menudo son los agentes principales de la inmunidad adquirida.

B. *Antígenos del vegetal o el animal individuales*

En un vegetal o un animal individuales, el conjunto de antígenos que se presentan en las células de un tipo determinado varía según la clase celular. De ello se deduce que los conjuntos de antígenos en tejidos y órganos determinados varían porque difiere la composición celular. Determinados antígenos

son comunes a muchos tipos celulares, y otros se limitan a un tipo. Estos últimos antígenos rigen la especificidad antigénica de las células y, en consecuencia, de los tejidos y los órganos. Por ejemplo: algunos antígenos ocurren exclusivamente en el hígado y otros en el corazón. Estos antígenos se llaman "antígenos específicos de órgano". Los antígenos que aportan a la especificidad de órgano guardan relación con las células del órgano de las cuales dependen los caracteres estructurales y funcionales especializados del mismo. En consecuencia, estos antígenos son productos especializados de células y componentes intrínsecos de la estructura celular.

Los productos específicos de órgano, de la índole de la insulina del páncreas, suelen llegar a tejidos que elaboran anticuerpos y son marcados como propios; el fenómeno de marcado de "antígenos estructurales" específicos de órgano parece ser menos eficaz, posiblemente porque los antígenos no llegan fácilmente a los tejidos que elaboran anticuerpos. Los antígenos estructurales tienen interés particular por su probable participación en la patogenia de las enfermedades por autoinmunidad.

En su estado natural, los antígenos estructurales específicos de órgano están en combinación en la membrana celular y el retículo endoplásmico. Aunque no se ha dilucidado su carácter molecular, se comportan como complejos de hapteno y portador. Los antígenos específicos de órgano poseen especificidades que caracterizan al individuo y a la especie, además de especificidades comunes a los órganos correspondientes de una amplia gama de especies animales. Un ejemplo de especificidad de órgano que caracteriza al individuo es el polimorfismo de la molécula de insulina que se observa entre individuos de una especie determinada. No se han dilucidado los determinantes de antígeno que participan en estas relaciones.

Es comprensible la observación de que un órgano dado posee especificidad de órgano que se amplía a muchas especies relacionadas, pues esta propiedad sólo es manifestación del desarrollo filogenético y de la gran eficacia que los elementos estructurales muestran para cumplir funciones especializadas.

Los grupos de antígenos relacionados, pero no idénticos, que se presentan en una amplia gama de especies no relacionadas, incluidos los microbios, se llaman "antígenos heterófilos". Al parecer, son complejos de mucopolisacárido y lípido. Los animales que carecen de antígenos de esta índole suelen poseer anticuerpos heterófilos naturales, probablemente a consecuencia de contacto al azar en la Naturaleza con determinantes de antígenos de reacción cruzada.

El antígeno de Forssman de eritrocitos de oveja, estudiado a fondo, tiene interés particular, se presentan antígenos que guardan íntima relación con él en muchas especies de animales, vegetales y bacterias, de la índole de neumococos y bacilos de la disentería.* La distribución al azar de los antígenos de tipo Forssman en muy diversas especies, desde mamíferos hasta microbios, parece depender, en gran parte, de correspondencia accidental de determinantes de antígenos y no de relaciones sistemáticas entre las especies que participan. En las especies que poseen antígenos de Forssman, la distribución en la economía varía mucho. En el cobayo se presenta en los tejidos y no en los eritrocitos; en la oveja se presenta en los eritrocitos y no en los tejidos. Los antígenos de Forssman de los tejidos suelen estar en el endotelio y en el tejido conectivo de la adventicia. Los anticuerpos naturales de Forssman tienen interés clínico porque alcanzan concentración alta en enfermedades de la índole de mononucleosis infecciosa, y son útiles para el diagnóstico.

* Los antígenos del grupo Forssman suelen llamarse de manera poco estricta antígenos de Forssman.

Los antígenos son regidos por los genes; en consecuencia, el conjunto de antígenos dentro de individuos determinados de una especie (excepto en lo que se refiere a gemelos idénticos y a animales de cepas endogámicas) varía de un individuo a otro. Las diferencias en los conjuntos de antígeno que poseen individuos de una especie determinada no son, claro está, tan grandes como las que ocurren entre individuos de distintas especies. Además, las diferencias entre individuos de la misma especie se refieren a antígenos de distintas clases de compuestos y siempre incluyen los llamados antígenos "de trasplante" o "de histocompatibilidad" que estimulan las respuestas específicas que causan rechazo de aloinjertos de tejidos y órganos (ver cap. 18). En la actualidad, han despertado mucho interés las diferencias antigénicas que presentan substancias macromoleculares determinadas de diferentes individuos de la misma especie (polimorfismo macromolecular), que incluyen los llamados "alotipos de seroproteínas" (ver capítulo 5) y las isoenzimas. Estas últimas, también llamadas isozimas, corresponden a formas moleculares diferentes de la misma enzima; esto es: catalizan la misma reacción pero difieren en algunas propiedades fisicoquímicas, incluida la antigenicidad. El polimorfismo macromolecular está resultando útil en el estudio del desarrollo filogenético y las relaciones de antígenos, y también en cuanto a las relaciones genéticas entre individuos de la misma especie.

C. *Ontogenia de los antígenos*

Los conjuntos de antígenos y la cantidad de los mismos en células, tejidos y órganos de un animal se modifican desde principios del desarrollo hasta la vejez. En el embrión, la información genética se expresa de manera incompleta en la síntesis de antígenos, en lo que se refiere a la clase y a la complejidad de las macromoléculas; sin embargo, esta información se expresa más plenamente al madurar el animal. El retardo en la aparición de antígenos potentes de especie hasta etapa avanzada del desarrollo embrionario puede tener deducciones importantes respecto a la evolución y la supervivencia de la especie. También cabe que disminuya la respuesta de células inmunológicamente competentes de la madre contra el feto. Por lo contrario, la dilación en el desarrollo de antígeno teóricamente pudiera favorecer la producción ulterior de autoanticuerpos destructores, porque dichos antígenos tendrían menos oportu-

Cuadro 3-1

RELACIONES FILOGENÉTICAS DE LAS PROTEÍNAS DEL CRISTALINO DE VARIAS ESPECIES DE ANIMALES, ESTIMADAS POR PRUEBAS CRUZADAS CON PRECIPITINA

Anticuerpos contra proteínas del cristalino de:	*Proteínas del cristalino de:*			
	Pez	*Pollo*	*Cerdo*	*Oveja*
Pez	++++	++	—	—
Pollo	—	++++	++	+
Cerdo	—	+	++++	+++
Oveja	—	+	+++	+++

Según Ecker y Pillemer: J. Exp. Med., *71*:585, 1940.

nidad de ser "marcados como propios" que los formados en etapa más temprana del desarrollo embrionario (ver cap. 6). Desde el punto de vista cuantitativo, se ha informado que los antígenos específicos de órgano en el ser humano aparecen antes del quinto mes de vida intrauterina, alcanzan el máximo hacia los diez años de edad, y ulteriormente disminuyen en el resto de la vida.

D. *Filogenia de los antígenos*

Cuanto mayores sean las diferencias filogenéticas entre individuos, tanto mayores serán las diferencias genéticas y antigénicas entre ellos. Por ello, estudiar las relaciones antigénicas de varias formas de vida ha sido útil para su clasificación, particularmente entre las formas inferiores.

Algunos antígenos se limitan a una especie y otros se presentan en varias. Según mencionamos, las semejanzas antigénicas entre especies y entre individuos de una especie son más frecuentes en relación con los antígenos que tienen funciones especializadas o caracterizan a tejidos u órganos similares. Por ejemplo: las seroalbúminas y proteínas del cerebro y el cristalino (cuadro 3-1) de especies animales que guardan íntima relación muestran muchas reacciones antigénicas cruzadas.

La aparición de antígenos de reacción cruzada, incluso en especies muy diferentes, quizá sea importante en cuanto a la patogenia de algunas enfermedades. Se están acopiando datos que apoyan la noción de que las enfermedades por autoinmunidad pueden resultar de interrupción de la tolerancia a "antígenos propios" por exposición a antígenos extraños de reacción cruzada (ver caps. 7 y 23).

Bibliografía

DUMONDE, D. C.: Tissue specific antigens. Advances Immunol., *5*:245, 1966.

FLICKINGER, R. A.: Embryological development of antigens. Advances Immunol., *2*: 309, 1962.

KABAT, E. A.: Blood Group Substances; Their Chemistry and Immunochemistry. New York, Academic Press, 1956.

LOCKE, M., dir.: Cytodifferentiation and Macromolecular Synthesis, 21st Symp. Soc. Study Develop. and Growth. New York, Academic Press, 1963.

WADDINGTON, C. H.: New Patterns in Genetics and Development. New York, Columbia University Press, 1962.

CAPITULO 4

Destino de antígenos y haptenos extraños en el organismo animal

A. Vías por las cuales entran en el organismo antígenos y haptenos extraños
B. Antígenos en partículas en comparación con antígenos solubles
C. Factores que modifican la persistencia de antígenos extraños en el organismo

El destino de los antígenos extraños es especialmente importante respecto a la producción de anticuerpos y a las consecuencias de la interacción de antígeno residual con anticuerpos según estos últimos se forman. El destino de un antígeno en el organismo depende de muchos factores, entre los cuales se cuentan estado físico del antígeno; esto es: si es soluble o en partículas; vía de entrada en la economía y capacidad del animal para destruirlo o excretarlo.

A. *Vías por las cuales entran en el organismo antígenos y haptenos extraños*

Los antígenos asociados con agentes vivientes y no vivientes ingresan en la economía por varios caminos, naturales y artificiales. Aunque pueden entrar de manera natural por cualquier tegumento, las vías de entrada más corrientes son los aparatos respiratorio y gastrointestinal. Las mucosas en otros sitios y la piel también son vías importantes, sobre todo en el caso de haptenos químicos sencillos. La vía transplacentaria es camino natural por el cual puede haber recambio de antígenos entre madre y feto.

Los mecanismos artificiales que introducen antígenos extraños al organismo son principalmente inyección o implantación quirúrgica. Por ejemplo: por transfusión de sangre y plasma, trasplante de tejidos y administración de fármacos.

Los antígenos inyectados en la circulación tienden a localizarse en sitios donde abundan células fagocitarias fijas del sistema reticuloendotelial (células RE), de la índole de hígado, bazo y médula ósea. Cuando se administra por otra vía, la mayor parte del antígeno queda en el sitio de depósito o se localiza

en los ganglios linfáticos que reciben el drenaje regional. La localización de los antígenos inyectados es más notable cuando están en partículas que con los antígenos solubles (cuadro 4-1).

La dosis y la vía de ingreso del antígeno en la economía pueden influir en el carácter molecular y la cantidad de anticuerpos formados, y también en las relaciones cronológicas de su producción.

B. *Antígenos en partículas en comparación con antígenos solubles*

Cuando se introduce en el organismo un antígeno relacionado con materias formadas o en partículas, de la índole de células, es fagocitado y destruido

Cuadro 4-1

DESTINO DE ANTÍGENOS SOLUBLES Y EN PARTÍCULAS EN RECEPTORES NO INMUNIZADOS

Antígeno	*Vía de entrada*	*Sitio principal de localización*	*Persistencia*
Albúmina extraña	Intravenosa	Difusa, en sistema RE	Días
	Subcutánea	Sistema, RE, sobre todo en macrófagos en el ganglio linfático de drenaje	Días a semanas
Polisacárido neumocócico	Intraperitoneal	Difusa, en fagocitos reticuloendoteliales y células parenquimatosas en hígado, riñones y bazo	Meses a años
Bacterias (v. gr.: estreptococos no virulentos)*	Intravenosa	Granulocitos circulantes y fagocitos reticuloendoteliales	Horas a días
	Subcutánea	La mayor parte se localizan en fagocitos de los ganglios linfáticos de drenaje	Días
Eritrocitos extraños	Intravenosa	Fagocitos reticuloendoteliales, sobre todo en hígado y bazo	Horas a días
	Subcutánea	La mayor parte se sitúan en fagocitos de los ganglios linfáticos de drenaje	Días

* El destino de las bacterias en la economía depende de varios factores, de la índole de si hay o no hay anticuerpo específico, cápsulas, opsoninas naturales, y capacidad del microorganismo para resistir a la digestión intracelular.

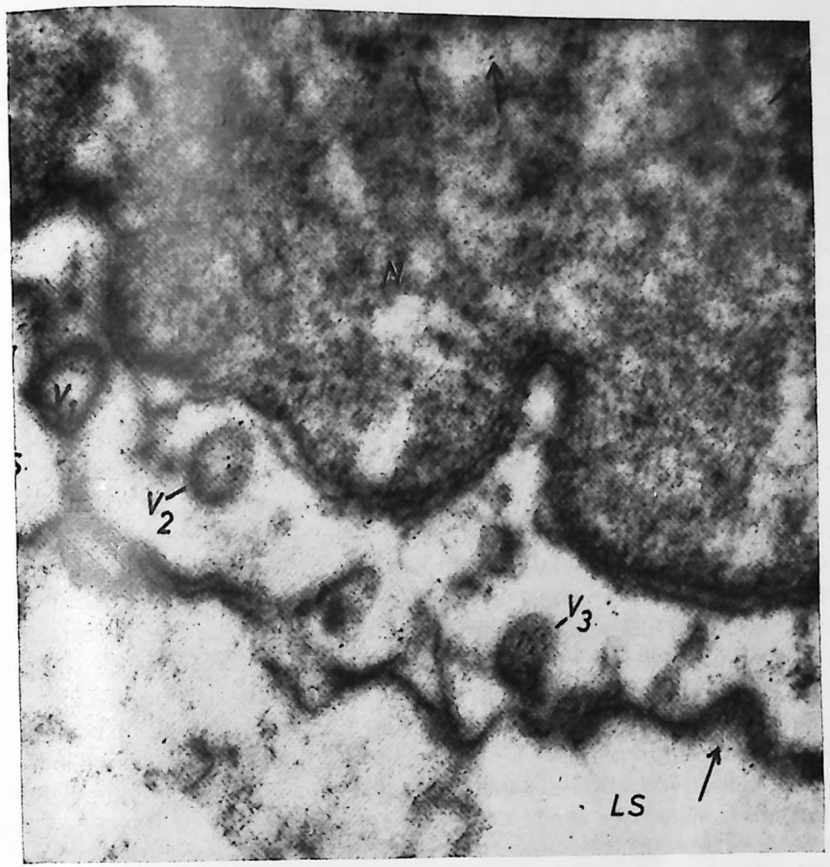


FIG. 4-1. Ganglio linfático poplíteo izquierdo de un conejo tres horas después de la inyección de 4 mg de ferritina equina. Parte de una célula de revestimiento de un seno medular (LS). Hay grupos de moléculas de ferritina en invaginación de la membrana celular externa (flechas). Se advierten moléculas de ferritina dentro de pequeñas vesículas (V_1, V_2, V_3) en el citoplasma. También hay algunas moléculas de ferritina dispersas en el citoplasma y en el núcleo (N) (flechas, parte superior de la figura) (× 78 000). (Según H.-J. Wellensiek y A. H. Coons: J. Exp. Med. *119*:685, 1964.)

más fácilmente que cuando se presenta en solución. Además, diversas clases de fagocitos tienen capacidad diferente para englobar y digerir partículas. La degradación fagocitaria de antígenos depende del carácter del antígeno y del tipo de fagocito que participa. En términos generales, los neutrófilos polimorfonucleares tienen mayor capacidad para destruir antígenos extraños que los demás fagocitos. Por ejemplo: se ha observado que la fagocitosis por neutrófilos disminuye de manera notable la antigenicidad de *Salmonella typhosa,* lo que no ocurre cuando la fagocitosis es por macrófagos. Por otra parte, los neutrófilos engloban fácilmente bacilos de la tuberculosis, pero no los digieren. Dado que los fagocitos de varias clases están ampliamente distribuidos en tejidos fijos

al igual que en la sangre y el sistema linfático, los antígenos en partículas quedan expuestos a la fagocitosis sea cual sea el sitio en que se encuentren.

Varios tipos de células, particularmente los fagocitos, tienen notable capacidad para captar antígenos solubles por el mecanismo de pinocitosis (microfagocitosis) (fig. 4-1).

Se han utilizado varios métodos para seguir el destino de los antígenos extraños inyectados por distintas vías; incluyen marcar los antígenos con colorantes y substancias radiactivas, y utilizar la técnica de anticuerpos fluorescentes de Coons para identificar antígenos en los tejidos (ver cap. 10).

C. *Factores que modifican la persistencia de antígenos extraños en el organismo*

Los anticuerpos específicos formados después de inyectar un antígeno apresuran mucho la "depuración inmunitaria" del antígeno para eliminarlo del cuerpo, especialmente el antígeno extracelular que permanece en la circulación y los tejidos.

Por ejemplo: se observa que al inyectar en la corriente circulatoria de conejos un antígeno de proteína extraña marcado con ^{131}I, la concentración plasmática inicial del antígeno disminuye bruscamente durante el primero o los dos primeros días, a causa de equilibrio entre la sangre y el compartimiento extravascular. En etapa ulterior, hay un periodo de disminución logarítmica lenta y uniforme, por eliminación metabólica del antígeno; ello va seguido de un periodo terminal breve durante el cual el antígeno se depura de manera rápida y completa del plasma. Esta eliminación final rápida del antígeno como resultado de combinación con anticuerpo se llama *"depuración inmunitaria"* (fig. 4-2).

El primer anticuerpo que se forma se conjuga con antígeno y produce complejos pequeños, sencillos y solubles de antígeno y anticuerpo (ver cap. 10). Al producirse más anticuerpo y combinarse con los complejos primarios, éstos aumentan de volumen. Dado que el índice de eliminación de los complejos de

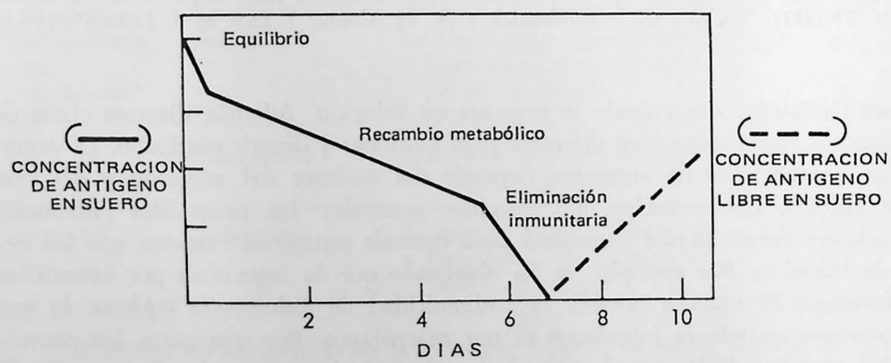


FIG. 4-2. Destino de antígeno después de inyección intravenosa (esquema).

la circulación está en razón directa de su volumen, el índice de depuración inmunitaria de antígeno de la circulación aumenta al apresurarse la síntesis de anticuerpo con el tiempo. La capacidad de los complejos más voluminosos de antígeno y anticuerpo para coprecipitar con complemento apresura aún más la depuración de los complejos más voluminosos en el plasma. Es muy interesante el destino de los complejos solubles de antígeno-anticuerpo que experimentan depuración del plasma, pues pueden causar lesión tisular en el sitio de depósito. Cabe suponer que gran parte del material complejo es eliminado por células reticuloendoteliales y otros fagocitos, y que se destruye en término de unos días. Sin embargo, parte de este material en forma de complejo puede depositarse en sitios subepiteliales en los glomérulos renales, donde en ocasiones persiste largo tiempo. En circunstancias experimentales especiales, se ha comprobado que los complejos antígeno-anticuerpo producen lesión renal.

El anticuerpo libre, susceptible de medirse por las técnicas corrientes, sólo se presenta en el suero cuando todo el antígeno ha sido depurado de la circulación.

En resumen: el índice de desaparición de una primera dosis de antígeno inyectado depende de la cantidad inyectada y del índice de destrucción metabólica, además del periodo de latencia antes que comience la formación de anticuerpos y de la rapidez de síntesis de estos últimos. Cuando se administra antígeno a un animal específicamente "inmune" al mismo, la depuración inmunitaria comienza inmediatamente.

Aunque no se han dilucidado cabalmente los diversos factores que rigen la persistencia de un antígeno extraño en la economía, es probable que sean importantes los sitios donde se localice y la capacidad de enzimas hidrolíticas para atacarlo. Las enzimas de tejidos animales parecen ser menos capaces de hidrolizar polisacáridos bacterianos que proteínas. Por ejemplo: los polisacáridos neumocócicos no sólo se introducen en muchas células, incluidas células no fagocitarias como las parenquimatosas del hígado, sino pueden persistir en la economía durante años en forma capaz de estimular producción de anticuerpos. Cabe que, al localizarse en sitios fuera del alcance de enzimas hidrolíticas, los antígenos proteínicos o sus fragmentos también persistan en la economía largo tiempo.

En el caso de los ganglios linfáticos, hay células reticulares dendríticas especiales que atrapan el antígeno en la superficie en presencia de anticuerpo. Cabe suponer que la superficie de estas células tiene afinidad por anticuerpo o por complejos de antígeno-anticuerpo. Este antígeno atrapado puede persistir largo tiempo (ver cap. 6). Asimismo, algunos datos sugieren que los fragmentos de antígeno combinados con RNA persisten largo tiempo en forma susceptible de estimular producción de anticuerpo.

Los antígenos que pudieran considerarse almacenados cambian de sitio dentro de los tejidos, como resultado del movimiento de las células que los llevan o por intercambio entre las células. Estas modificaciones de la posición del antígeno teóricamente deben brindar oportunidad para que lleguen a tejidos que elaboran anticuerpos. Sin embargo, los antígenos a menudo persisten semanas o meses después que ha disminuido la producción de anticuerpos.

Bibliografía

BUYUKOZER, I., MUTLU, K. S. Y PEPE, F. A.: Antigen (ferritin) and antibody distribution in the rat lymph node after primary and secondary responses and after prolonged stimulation. Am. J. Anat., *117:*385, 1965.

GARVEY, J. S. Y CAMPBELL, D. H.: Autoradiographic investigation of tissues after primary and multiple antigenic stimulation of rabbits. Nature (London), *209:* 1201, 1966.

MCDEVITT, H. O., ASKONAS, B. A., HUMPHREY, J. H., SCHECHTER, I. Y SELA, M.: The localization of antigen in relation to specific antibody-producing cells. Immunology, *11:*337, 1966.

MILLER, J. J., III, Y JOHNSEN, D. O.: Differences in localization of *Salmonella* flagella in lymph node follicles of germ-free and conventional rats. Nature (London), *217:*1059, 1968.

NOSSAL, G. J. V. Y ABBOT, A.: Bases for the recognition of antigenicity. Proc. Amer. Cancer Soc. Conf. on "Tumor Specific Antigens," noviembre 1967. Cancer Res. En prensa.

NOSSAL, G. J. V., AUSTIN, C. M., PYE, J. Y MITCHELL, J.: Antigens in immunity. XII. Antigen trapping in the spleen. Int. Arch. Allerg., *29:*368, 1966.

RHODES, J. M. Y SORKIN, E.: *In vitro* studies on the fate of antigen. III. The *in vitro* fate of I^{131}-HSA in the presence of cells and cell extracts from normal, immune, and tolerant rabbits. Int. Arch. Allerg, *24:*342, 1964.

CAPITULO **5**

Carácter molecular de las inmunoglobulinas humanas

A. Clase IgG
B. Clase IgM
C. Clase IgA
D. Clase IgD
E. Clase IgE
F. Carácter de los sitios de reacción en la molécula de anticuerpo
G. Anticuerpos asociados con células
H. Estimación del tipo genético de inmunoglobulinas

Las globulinas gamma fueron identificadas y designadas como grupo diferente de seroproteínas por Tiselius en 1936. Tiselius llamó a estas proteínas "globulinas gamma" porque emigraban más lentamente hacia el ánodo, en un campo eléctrico a pH 8.6, que las globulinas de otros dos grupos llamados alfa y beta.

Un año después, aproximadamente, Tiselius y Kabat comprobaron que los anticuerpos del suero se presentan en la fracción de globulina gamma. Estudios ulteriores precisaron que la mayor parte de las globulinas gamma tienen peso molecular aproximado de 160 000, y constante de sedimentación de 6.7 unidades Svedberg (S). Por costumbre, estas proteínas se llaman globulinas gamma 7S.

Al acopiarse conocimientos adicionales, se descubrió que la fracción "globulina gamma" del suero consistía, por lo menos, en cinco globulinas cuya actividad de anticuerpo podía diferenciarse por análisis antigénico, y también en otros componentes sin actividad de anticuerpo. Estas globulinas se designan como clases de "inmunoglobulinas" con las siguientes abreviaturas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE (cuadro 5-1). Estas abreviaturas significan "inmunoglobulina G", "inmunoglobulina M", y así sucesivamente. A veces se designan con las abreviaturas γG, γM, γA, γD, y γE. Estas abreviaturas en realidad significan "globu-

Cuadro 5-1

CLASIFICACIÓN Y PROPIEDADES ESTRUCTURALES DE LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS

Clase	*Determinante Ag de cadena P*	*Determinante Ag de cadena L*	*Fórmula molecular*	*Constante de sedimentación*	*Peso molecular aproximado*
$IgG_{(a)}$	γa	κ o λ	$\gamma a_2\kappa_2$ o $\gamma a_2\lambda_2$	7S	160 000
$IgG_{(b)}$	γb	κ o λ	$\gamma b_2\kappa_2$ o $\gamma b_2\lambda_2$	7S	160 000
$IgG_{(c)}$	γc	κ o λ	$\gamma c_2\kappa_2$ o $\gamma c_2\lambda_2$	7S	160 000
$IgG_{(d)}$	γd	κ o λ	$\gamma d_2\kappa_2$ o $\gamma d_2\lambda_2$	7S	160 000
IgA (suero)			$(\alpha_2\kappa_2)_{1-3}$ o $(\alpha_2\lambda_2)_{1-3}$	7S,11S,18S	170 000 600 000
IgA (secreciones)	α	κ o λ	$(\alpha_2\kappa_2)_2$+P* o $(\alpha_2\lambda_2)_2$+P*	11S	390 000
IgM	μ	κ o λ	$(\mu_2\kappa_2)_5$ o $(\mu_2\lambda_2)_5$	19S	900 000
IgD	δ	κ o λ	$\delta_2\kappa_2$ o $\delta_2\lambda_2$	7S	160 000
IgE	ε	κ o λ	$\varepsilon_2\kappa_2$ o $\varepsilon_2\lambda_2$	8S	160 000

* P = Pieza secretoria producida por células epiteliales.

lina gamma G", "globulina gamma M", y así sucesivamente. Las inmunoglobulinas poseen cantidad variable de carbohidratos en enlace covalente que guardan relación con la cadena polipeptídica pesada (P). La cantidad de carbohidrato es mayor en IgA e IgM que en IgG.

A. *Clase IgG*

En la actualidad, es patente que dentro de una clase puede haber más de una inmunoglobulina. En consecuencia, se necesita un nombre que designe subgrupos individuales de las clases antes mencionadas. En esta obra, utilizaremos el nombre "subclase" para designar las variantes dentro de una clase dada. Por ejemplo: $IgG_{(a)}$ sería una subclase de IgG.

El suero del adulto normal posee entre 700 y 1 500 mg de IgG por 100 ml; de los anticuerpos séricos que actúan contra bacterias, virus y toxinas, 80 por 100, por lo menos, pertenecen a la clase IgG.

Las interesantísimas investigaciones de Porter, que abrieron el camino, brindaron conocimientos importantes acerca de la estructura molecular de los anticuerpos IgG. Al emplear la papaína, enzima proteolítica, y la cisteína, agente reductor, Porter logró desdoblar la molécula de IgG de conejo en tres frag-

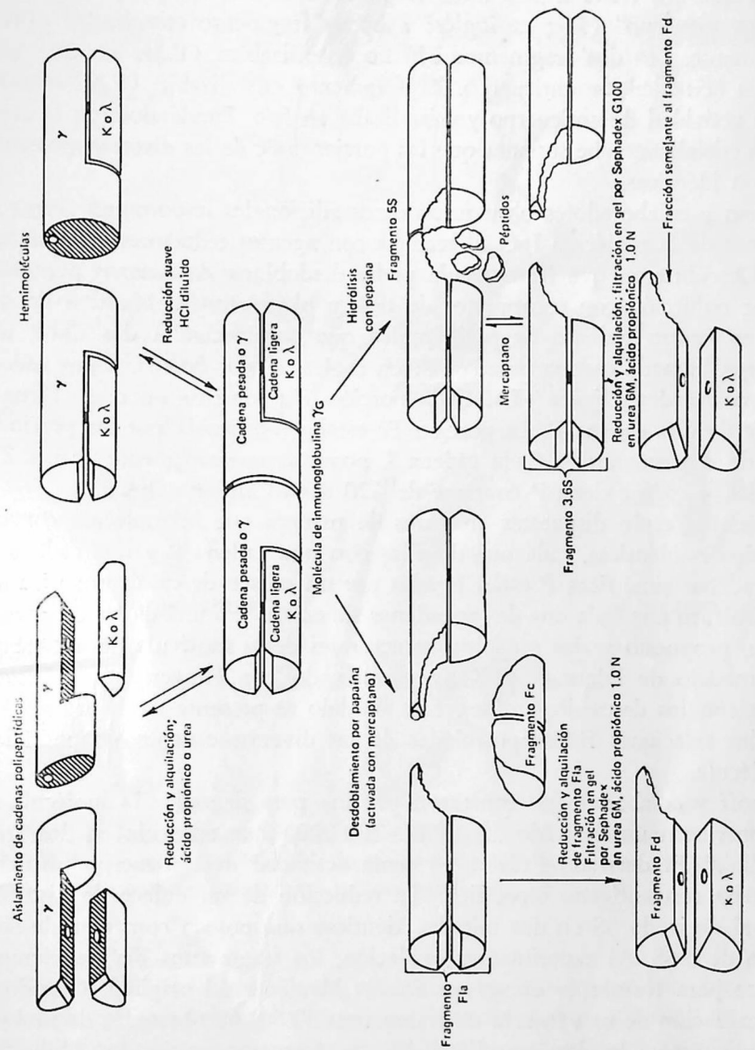


FIG. 5-1. Modelo de una molécula de IgG 7S. Modificación de un modelo propuesto por M. Fougereau y G. M. Edelman. (J. Exp. Med. *121*:373-393, 1965.)

mentos, dos de los cuales poseían un sitio "ligador de anticuerpo", y un tercer fragmento que era cristalizable. Estos fragmentos fueron llamados "fragmento ligador de anticuerpo" (Fla; en inglés: Fab) y "fragmento cristalizable" (Fc), respectivamente. Los dos fragmentos Fla no cristalizables (P.M. 52 000) conservaron la actividad de anticuerpo. El fragmento cristalizable (P.M. 48 000) carecía de actividad de anticuerpo y cristalizaba en frío. Fundándose en la capacidad para cristalizar, cabe suponer que las porciones Fc de las diversas moléculas de IgG son idénticas.

Edelman y colaboradores obtuvieron datos adicionales importantes acerca de la estructura de la molécula IgG al tratarla con agentes reductores en presencia de urea. Descubrieron que la molécula podía desdoblarse en cadenas peptídicas únicas por reducción con compuestos de tiol, y plantearon la hipótesis de que consistía en cuatro cadenas de polipéptidos que pertenecían a dos tipos, una cadena larga llamada cadena pesada (P; en inglés, H por *heavy),* y una cadena corta llamada cadena ligera (L). Cada porción Fla consistía en una cadena L y en parte de una cadena P. La porción Fc estaba constituida por las porciones restantes de dos cadenas P. Cada cadena L posee aproximadamente 210 a 230 aminoácidos, y cada cadena P contiene de 420 a 440 aminoácidos.

Las cadenas están dispuestas en pares de manera que la molécula consiste en dos mitades idénticas, cada una de ellas con una cadena P y una cadena L. Las dos cadenas simétricas P están ligadas por un enlace de disulfuro; otro enlace de disulfuro une cada una de las cadenas simétricas L a una de las cadenas P.

Se han propuesto varios modelos estructurales de la molécula de anticuerpo IgG. El modelo de Edelman y Gally, modificado por Fougereau y Edelman, concuerda con los datos disponibles. Este modelo se presenta en la figura 5-1. Muestra las relaciones físicas postuladas de las diversas cadenas polipeptídicas de la molécula.

Nisonoff y colaboradores emplearon pepsina para degradar la molécula de IgG y obtuvieron un derivado 5S (P.M. 100 000) que consistía en dos fragmentos Fla'.* El derivado F(la')$_2$ 5S tenía actividad de anticuerpo bivalente y precipitaba con antígeno específico. La reducción de un enlace de disulfuro desdobló el derivado 5S en dos mitades idénticas que poseen constante de sedimentación de 3.6S. Al experimentar oxidación, los fragmentos Fla' volvieron a combinarse para formar la estructura F(la')$_2$ bivalente 5S original. Cuando se practicó oxidación de una mezcla de fragmentos Fla' 3.6S obtenidos de moléculas de anticuerpos de dos especificidades, se formaron moléculas "híbridas" F(la')$_2$ que precipitaban únicamente en presencia de los antígenos de una y otra especificidades. Considerados en conjunto, estos estudios comprobaron claramente que cualquier molécula dada de IgG posee dos sitios monoespecíficos de reacción de anticuerpo (fig. 5-2).

Conviene que el lector se percate de que una molécula de anticuerpo puede actuar como antígeno si se administra a un animal para el cual sea "extraña",

* El fragmento obtenido con papaína se designa Fla; el fragmento obtenido por pepsina se designa Fla'.

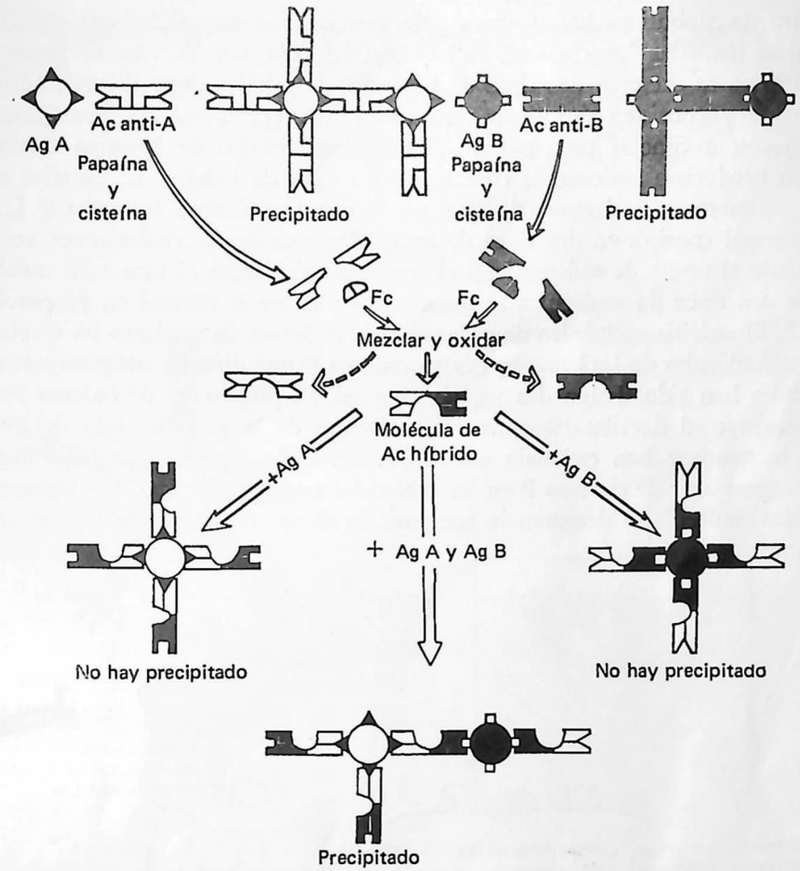


FIG. 5-2. Esquema de la producción de moléculas híbridas de anticuerpo IgG (Fla)$_2$. Además de las moléculas híbridas de anticuerpo IgG, también se forman moléculas de anticuerpos monoespecíficos, como indican las flechas de guiones.

porque, además de los sitios de reacción de anticuerpo, posee otros sitios de superficie que pueden actuar como determinantes de antígeno (fig. 5-3). Los principios que participan en este fenómeno son la base de la prueba de Coombs (cap. 10, apartado I). Asimismo, las cadenas peptídicas obtenidas por desdoblamiento de la molécula de anticuerpo tienen especificidad antigénica propia. Por ello, se utiliza antisuero anticadena peptídica para diferenciar las diversas cadenas peptídicas componentes de las moléculas de inmunoglobulina.

El estudio de las proteínas de mieloma ha ayudado a dilucidar diferencias entre las moléculas IgG. El mieloma es un tumor que suele ser monoclonal y, en consecuencia, consiste en población bastante uniforme de células plasmáticas malignas que sintetizan un grupo notablemente homogéneo de moléculas de globulina. Diversos tumores de esta índole han proporcionado un amplio

espectro de globulinas homogéneas para compararlas con globulinas normales y con las llamadas "anormales". Se ha observado que por la orina de pacientes de mieloma se excretan dos tipos de proteínas de mieloma que difieren antigénicamente y consisten únicamente en cadenas L (proteínas de Bence-Jones). Al inyectar a conejos proteínas de Bence-Jones aisladas de la orina humana pueden producirse anticuerpos contra los dos tipos de cadenas L. Estudios con estos antisueros han demostrado que, en lo que se refiere a las cadenas L, la IgG normal consiste en dos tipos de moléculas, una de las cuales posee exclusivamente el tipo κ de cadenas L, y el segundo únicamente el tipo λ de cadenas L. Los dos tipos de moléculas se presentan en el suero normal en proporción de 3:2. El análisis antigénico de cadenas P de pacientes de mieloma ha revelado que las moléculas de IgG poseen cuatro cadenas P que difieren antigénicamente, las cuales han sido designadas γa, γb, γc y γd. La proporción de cadenas pesadas $\gamma a:\gamma b:\gamma c:\gamma d$ distribuidas entre las moléculas de la proteína IgG del mieloma humano se han estimado en 11:77:9:3. Cabe suponer que haya distribución semejante de cadenas P en las moléculas normales de IgG. Las siguientes fórmulas moleculares designan la composición de las diversas subclases de IgG humana:

$\gamma a_2\kappa_2$; $\gamma a_2\lambda_2$; $\gamma b_2\kappa_2$; $\gamma b_2\lambda_2$; $\gamma c_2\kappa_2$; $\gamma c_2\lambda_2$; $\gamma d_2\kappa_2$; $\gamma d_2\lambda_2$

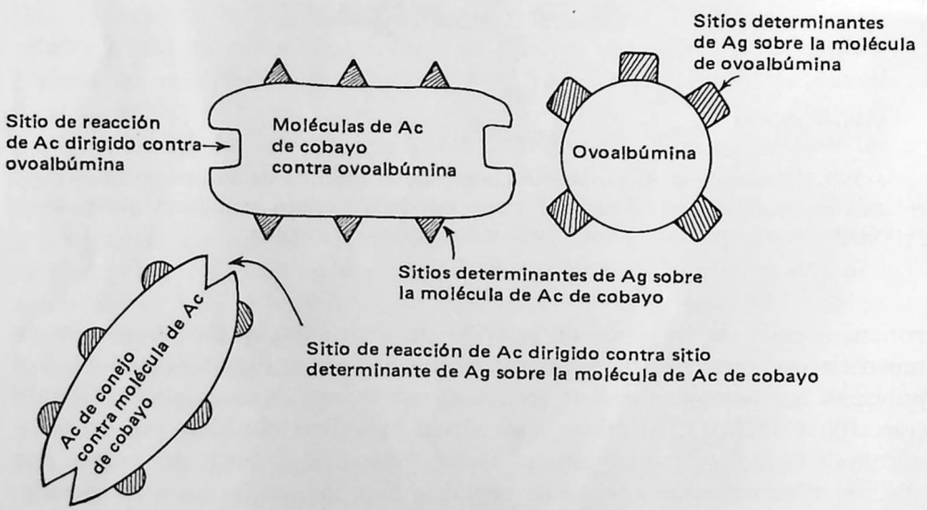


FIG. 5-3. Anticuerpos como antígenos. Los anticuerpos son moléculas proteínicas voluminosas que poseen muchos sitios determinantes de antígeno en la superficie. Son reconocidos como "propios" por la especie que elabora el anticuerpo, pero son reconocidos como extraños por animales de distinta especie. Por ejemplo: los anticuerpos de cobayo específicos para ovoalbúmina estimulan anticuerpos contra sus determinantes de antígeno cuando se inyectan a un conejo.

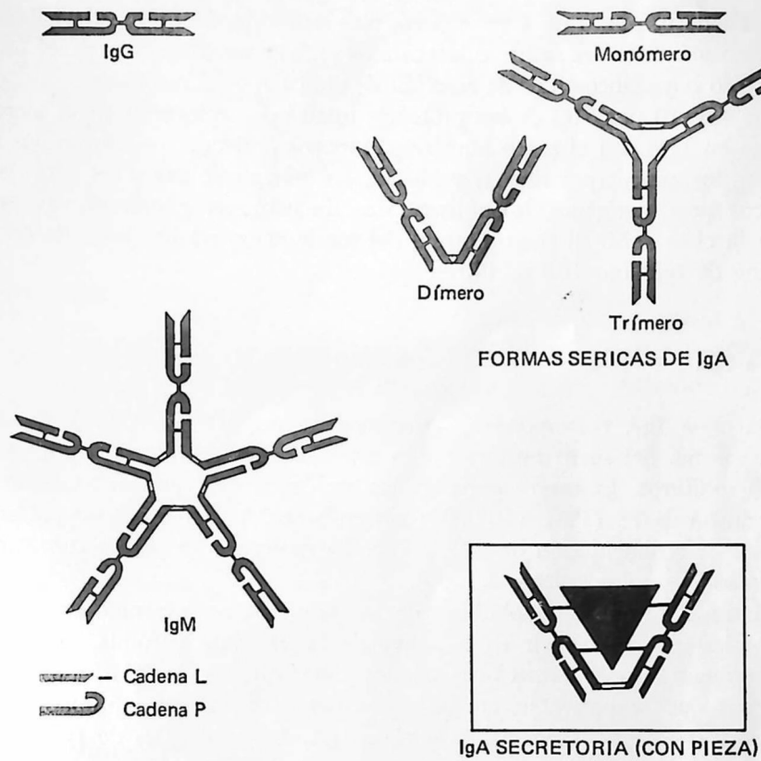


FIG. 5-4. Esquemas en que se comparan las estructuras de las inmunoglobulinas. La molécula de IgG se presenta como un monómero sencillo con dos cadenas polipeptídicas ligeras y dos pesadas. IgA sérica se presenta en esta forma, pero a menudo se advierte en las formas de dímero y trímero que se muestran en la figura. La molécula voluminosa IgM 19S se representa como pentámero; en cambio, IgA secretoria se muestra como dímero al cual se ha añadido la pieza secretoria. (Tomado, con modificaciones, de T. B. Tomasi: Hospital Practice *2*(núm. 7):26, 1967.)

B. *Clase IgM*

Se han identificado dos subclases en IgM de suero de conejo y de ser humano. Poseen peso molecular de 900 000 y constante de sedimentación de 19S. La molécula de IgM ha sido desdoblada valiéndose de reactivos de tiol (—SH) en cinco subunidades semejantes, llamadas "IgMs", que poseen constante de sedimentación de 6.5S y peso molecular aproximado de 180 000 (fig. 5-4). La reducción ulterior de las unidades IgMs brinda dos cadenas L y dos cadenas P que poseen peso molecular de 22 000 y 70 000, respectivamente. Una molécula dada de IgM parece poseer cadenas L κ o λ. Fundándose en los datos anteriores, las dos fórmulas moleculares para las moléculas de IgM son $(\mu_2\kappa_2)_5$ o

$(\mu_2\lambda_2)_5$. Desde el punto de vista teórico, una molécula de IgM podría llegar a tener como máximo diez sitios de reacción de anticuerpo. Sin embargo, es probable que sólo haya cinco sitios de reacción de anticuerpo "funcionales".

Entre 5 y 10 por 100 de las proteínas totales de anticuerpo en el suero se presentan en IgM. En el suero humano, la mayor parte de los anticuerpos tipo Forssman, los anticuerpos tipo Wasserman, las crioaglutininas y los anticuerpos específicos para antígenos lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas pertenecen a la clase IgM. El suero normal del ser humano adulto posee de 60 mg a 170 mg de IgM por 100 mililitros.

C. *Clase IgA*

A la clase IgA corresponden, aproximadamente, 10 por 100 de las globulinas gamma del suero humano; esto es: alrededor de 150 mg a 250 mg por 100 mililitros. La mayor parte de las moléculas IgA poseen constante de sedimentación de 7S (P.M. 160 000); sin embargo, 5 a 10 por 100 presentan constantes de sedimentación de 11S y 18S. La molécula 7S parece consistir en dos cadenas P α y dos cadenas L κ o λ.

Es interesante que las globulinas de la clase IgA se presenten en concentración relativamente grande en la saliva de la glándula parótida, el calostro y las lágrimas, y en las secreciones nasales y bronquiales. Los llamados coproanticuerpos que se presentan en las secreciones del intestino probablemente pertenezcan de manera principal a la clase IgA. Las moléculas de IgA en las secreciones externas parecen ser principalmente de tipo 11S, aunque quizá también haya pequeña cantidad de las variedades 18S y 7S.

Cabe suponer que las moléculas de IgA del suero y las secreciones externas no sean idénticas (fig. 5-4). Como apoyo adicional de lo anterior, se tienen los datos obtenidos por Tomasi, los cuales hacen pensar que "IgA secretoria" es un complejo de IgA y una unidad estructural ("pieza de transporte o secretoria"), producido por el epitelio glandular, que facilita el transporte de IgA hacia las secreciones. Es probable que los anticuerpos de la clase IgA sean sintetizados principalmente por células productoras de anticuerpos en sitios epiteliales en las glándulas mucosas y las membranas mucosas. Cuando se unen a la "pieza de transporte" producida por las células epiteliales glandulares, son peculiarmente resistentes a las enzimas proteolíticas.

Se suponía que las globulinas de la clase IgA eran la causa de la susceptibilidad de tipo Prausnitz-Küstner. Sin embargo, Ishizaka en fecha reciente descubrió que el anticuerpo P-K (reagina) pertenece a una clase de globulina diferente, llamada IgE, que muy frecuentemente contamina las fracciones IgA del suero.

La forma secretoria de IgA tiene interés particular por el papel importante que probablemente tenga en defender las cavidades exteriores y las membranas contra la infección.

D. *Clase IgD*

En fecha reciente, Rowe y Fahey descubrieron una globulina peculiar al estudiar proteínas de mieloma. No guarda relación antigénica con IgA, IgG ni IgM. Esta globulina se ha designado IgD y parece alcanzar concentración de 3 mg por 100 ml del suero normal. Se desconoce la función que pueda tener.

E. *Clase IgE*

En fecha reciente, investigaciones del anticuerpo P-K (reagina) indican que pertenece a una clase diferente de inmunoglobulina, designada IgE. Suele presentarse en el suero en pequeña concentración y la constante de sedimentación es de 8S, aproximadamente. La gran importancia clínica de los anticuerpos de Prausnitz-Küstner se explica en el capítulo 15.

F. *Carácter de los sitios de reacción en la molécula de anticuerpo*

La configuración de cada sitio de reacción de anticuerpo sobre la molécula de un anticuerpo es regida por uno de los dos pares de cadenas peptídicas L y P. Se ha estimado que a estos sitios corresponde una superficie aproximada de 700 Å^2, o de 1 por 100, aproximadamente, de la superficie de la molécula de anticuerpo. El sitio determinante de antígeno en la molécula de antígeno específico para el anticuerpo tiene proporciones semejantes, y se supone que se complementa físicamente con el sitio de reacción de anticuerpo. Los conoci-

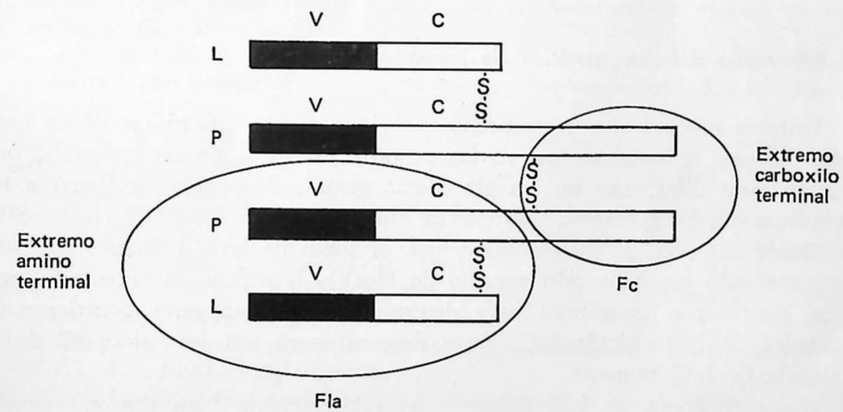


FIG. 5-5. Esquema de la molécula de anticuerpo IgG fundado en una modificación del modelo de Porter, que ilustra las regiones variable y constante de las cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas.

mientos actuales apoyan la noción de que la especificidad del sitio de reacción de anticuerpo para el antígeno es regida por la sucesión de aminoácidos en el segmento variable de la cadena pesada, y probablemente de la cadena ligera, que rigen el plegamiento secundario y terciario de las cadenas (fig. 5-5).

Tiene particular interés que la porción Fc de la molécula IgG parece ser, en gran medida, la causa del paso de globulinas IgG a través de la placenta, de la actividad de fijación de C′ y de la afinidad por células y tejidos. La relación que guarda la estructura de las moléculas respectivas de inmunoglobulina con sus actividades biológicas es un campo muy importante para investigaciones futuras.

G. *Anticuerpos asociados con células*

El nombre "anticuerpos asociados con células" suele utilizarse para designar anticuerpos que guardan relación con células por motivos que no dependen de la reacción de anticuerpo con antígeno. Por ejemplo: el anticuerpo antieritrocítico fijado a la superficie de un glóbulo rojo, al unirse al sitio de reacción de anticuerpo a un sitio determinante de antígeno en la superficie del hematíe no se llamaría "anticuerpo asociado con células". La asociación de anticuerpo con células puede ocurrir en los siguientes casos: 1) durante la síntesis dentro de la célula que elabora anticuerpo; 2) sobre la superficie de la célula productora de anticuerpo después de la síntesis, o 3) como resultado de la adsorción o la ingestión por una célula.

Suele utilizarse el nombre "anticuerpo citófilo" para designar un anticuerpo que, después de separarse de las células que elaboran anticuerpos y pasar a los líquidos corporales (humores), presenta adsorción a otras células por virtud de "enlaces citófilos" del segmento Fc de la molécula (ver cap. 11).

H. *Estimación del tipo genético de inmunoglobulinas*

Durante muchos años se sospechó que algunas proteínas séricas de un individuo difieren antigénicamente de las de otro. En 1956, Oudin comprobó que ocurren estas diferencias en las globulinas gamma de conejos, y llamó a las globulinas que las presentan "alotipos de globulinas".

Desde entonces, se ha observado que el suero de seres humanos que han experimentado sensibilización a causa de muchas transfusiones sanguíneas presenta anticuerpos específicos para determinantes de antígeno genéticamente regulados de la molécula IgG. Estos determinantes son los "alotipos" de la molécula de IgG humana.

Hasta la fecha, se han comprobado relativamente bien dos expresiones alélicas en seres humanos. El llamado locus Gm rige la sucesión de aminoácidos en la porción de cadena pesada del segmento Fc de IgG. Tiene interés especial que, si bien está comprobado que ocurren por lo menos 20 variantes

en este locus, se limitan a las cadenas pesadas γb y γc. Se han dado a estas variantes las designaciones de 1 a 20. Se ha descubierto otro locus genético que rige la estructura de la cadena L, y se designa locus Inv. Tres variaciones reguladas por este locus se denominan Inv (1), Inv (2) e Inv (3). Estos sistemas indudablemente entrañan otras variaciones o alotipos. La nomenclatura corresponde al comienzo de una nueva clasificación que ya ha acordado un comité de la Organización Mundial de la Salud.

La estimación del tipo de globulinas tiene principios semejantes a la estimación de tipos sanguíneos, e indudablemente tendrá muchas aplicaciones clínicas y medicolegales en lo futuro.

Como se señaló en el capítulo 3, las variaciones en las macromoléculas de distintos individuos de una especie no se circunscriben a la molécula IgG. Muchas substancias idénticas desde el punto de vista funcional en el mismo individuo, de la índole de las llamadas isozimas, también muestran diferencias químicas y antigénicas susceptibles de descubrirse. Esta variabilidad se llama "polimorfismo macromolecular".

Bibliografía

Antibodies. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., Vol. 32, 1967.

COHEN, S. Y MILSTEIN, C.: Structure and biological properties of immunoglobulins. Advances Immunol., *7:*1, 1967.

COHEN, S. Y PORTER, R. R.: Structure and biological activity of immunoglobulins. Advances Immunol., *4:*287, 1964.

DEUTSCH, H. F. Y MORTON, J. I.: Dissociation of human serum macroglobulins. Science, *125:*600, 1957.

FLEISCHMAN, J. B.: Immunoglobulins. Ann. Rev. Biochem., *35:*835, 1966.

FOUGEREAU, M. Y EDELMAN, G. M.: Corroboration of recent models of the γG-immunoglobulin molecule. J. Exp. Med., *121:*373, 1965.

GITLIN, D.: Current aspects of the structure, and function, and genetics of the immunoglobulins. Ann. Rev. Med., *17:*1, 1966.

GITLIN, D., KUMATE, J., URRUSTI, J. Y MORALES, C.: The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. J. Clin. Invest., *43:*1938, 1964.

ISHIZAKA, K. E ISHIZAKA, T.: Physiochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with immunoglobulin other than γA or γG-globulin. J. Allerg., *37:*169, 1966.

ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. Y MENZEL, A. E. O.: Physiochemical properties of reaginic antibody. VI. Effect of heat on γE-, γG- and γA-antibodies in the sera of ragweed sensitive patients. J. Immun., *99:*610, 1967.

JANEWAY, C. A., ROSEN, F. S., MERLER, E. Y ALPER, C. A.: The Gamma Globulins. Boston, Little, Brown & Co., 1967.

KABAT, E. A.: Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry. New York, N. Y., Holt, Rinehart and Winston, 1968.

KILLANDER, J. (dir.): Gamma Globulins. Nobel Symposium No. 3, Uppsala, Sweden, Almqvist and Wiksells, Boktryckeri, 1967.

LENNOX, E. S. Y COHN, M.: Immunoglobulins. Ann. Rev. Biochem., *36:*365, 1967.

MANNIK, M. Y KUNKEL, H. G.: Two major types of normal 7S γ-globulin. J. Exp. Med., *117:*213, 1963.

MERLER, E. Y ROSEN, F. S.: The gamma globulins. I. The structure and synthesis of the immunoglobulins. New Eng. J. Med., *275:*536, 1966.
MILLER, F. Y METZGER, H.: Characterization of human macroglobulin. I. The molecular weight of its subunit. J. Biol. Chem., *240:*3325, 1965.
NISONOFF, A., WISSLER, F. C. Y LIPMAN, L. N.: Properties of the major component of a peptic digest of rabbit antibody. Science, *132:*1770, 1960.
Nomenclature for human immunoglobulins. Bull. W.H.O., *30:*477, 1964.
OUDIN, J.: Allotypie de certains antigènes proteidiques du sérum. C. R. Acad. Sci. (Paris), *242:*2606, 1956.
POTTER, M. Y LIEBERMAN, R.: Genetics of immunoglobulins in the mouse. Advances Immunol., *7:*91, 1967.
ROWE, D. S. Y FAHEY, J. L.: A new class of human immunoglobulins. II. Normal serum IgD. J. Exp. Med., *121:*185, 1965.
TARANTA, A. Y FRANKLIN, E. C.: Complement fixation by antibody fragments. Science, *134:*1981, 1961.
TISELIUS, A.: Electrophoresis of serum globulin. II. Electrophoretic analysis of normal and immune sera. Biochem. J., *31:*1464, 1937.
TISELIUS, A., Y KABAT, E. A.: Electrophoresis of immune serum. Science, *87:*416, 1938.
TOMASI, T. B.: The gamma A globulins: First line of defense. Hosp. Prac. *2*(No. 7): 26, 1967.
TOMASI, T. B., TAN, E. M., SOLOMON, A. Y PRENDERGAST, R. A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. J., Exp. Med., *121:* 101, 1965.

CAPITULO **6**

Formación de anticuerpos

A. Filogenia de la respuesta de anticuerpos
B. Vías de entrada de antígenos y haptenos en la economía
C. Dosis de antígeno
D. Tolerancia inmunológica
E. Competencia de antígenos
F. Variación genética en la respuesta de anticuerpos de individuos y especies
G. Coadyuvantes
H. Ontogenia de la respuesta de anticuerpos
   1. Maduración inmunológica
   2. Papel del timo
   3. Papel de la bolsa de Fabricio
   4. Posibles ventajas de la inmadurez inmunológica
I. Diferenciación entre "antígenos propios" y antígenos extraños
J. Respuestas primarias y secundarias
K. Regulación homeostática de la síntesis de inmunoglobulina
L. Sitios tisulares de síntesis de anticuerpos
M. Tipos de células que aportan a la síntesis de anticuerpos
N. Aspectos celulares de la síntesis de anticuerpos
O. Síntesis de anticuerpos in vitro
   1. Respuesta primaria
   2. Respuesta secundaria
P. Secreción de anticuerpos por las células
Q. Antianticuerpos.

A. *Filogenia de la respuesta de anticuerpos*

La capacidad peculiar de presentar respuesta de anticuerpos es carácter que sólo poseen los vertebrados. Excepto por los ciclóstomos mixínidos más primitivos, todos los vertebrados estudiados han presentado capacidad inmunológica. La lamprea, que ocupa un lugar apenas superior a las mixinas en la escala

evolutiva, tiene la capacidad de elaborar inmunoglobulinas y de rechazar a los injertos. Este vertebrado posee linfocitos en la sangre y en la pared del intestino, pero sólo presenta timo rudimentario y no hay signos de células plasmáticas. Al aparecer tejido linfoideo cada vez más organizado en especies más superiores, han surgido otras capacidades inmunitarias. Por ejemplo: el cazón elabora cadenas P de inmunoglobulina de una clase exclusivamente, y sólo IgM; en cambio, en los mamíferos que ocupan sitio evolutivo superior se advierten muchas clases de cadenas P y de inmunoglobulinas. Así, pues, el grado de desarrollo de tejido linfoideo organizado es paralelo a la capacidad para elaborar anticuerpos.

Aunque no es manifiesta toda la importancia de la producción de anticuerpos, es posible que el desarrollo evolutivo de las formas superiores de vida exigiera adquirir la capacidad de elaborar anticuerpos como método especial de defensa contra parásitos y enfermedades neoplásicas. Sea como sea, es patente que cuando los animales superiores pierden la capacidad para elaborar anticuerpos, rápidamente sucumben a enfermedades infecciosas.

El desarrollo evolutivo de la capacidad para elaborar anticuerpos patentemente introdujo algunos peligros para la economía y la supervivencia de la especie, de la índole de reacciones alérgicas perjudiciales, lesiones inmunológicas del embrión y enfermedades por autoinmunidad. Hay muchos casos en los cuales la respuesta inmunológica a un agente invasor no protege al huésped sino, en cambio, produce daño inmunológico grave dependiente de la interacción de antígeno y anticuerpo. Sea como sea, los aspectos protectores de la respuesta de anticuerpos han excedido, con mucho, de las desventajas, como se manifiesta porque se hayan conservado y se hayan tornado cada vez más complejas durante la evolución.

B. *Vías de entrada de antígenos y haptenos en la economía*

En el capítulo 4 destacamos que las vías por las cuales los haptenos y los antígenos extraños entran en el organismo guardan relación importante con la respuesta inmunitaria general y con la formación de anticuerpos, porque influyen en el destino de antígenos y haptenos respecto a los tipos de células huésped con que se ponen en contacto y a la rapidez de digestión y eliminación de las substancias extrañas. Además, las vías de entrada influyen en la conjugación de haptenos con componentes corporales y, en consecuencia, en las clases de anticuerpos que se elaboran. Por ejemplo: cuando algunos haptenos simples, de la índole de cloruro de picrilo, se pincelan sobre la piel, la respuesta inmunitaria es esencialmente la de sensibilidad tardía. En cambio, la inyección subcutánea de la substancia produce formación de anticuerpos humorales, además de aquellos que se supone participan en la sensibilidad tardía.

Los anticuerpos producidos contra un antígeno dado a menudo pertenecen a más de una clase de inmunoglobulinas. Si bien algunos antígenos tienden a estimular la formación de anticuerpos de una clase molecular principalmente,

es notable que un antígeno o un hapteno simple, de la índole de cloruro de picrilo, puedan estimular formación simultánea de anticuerpos que pertenecen por lo menos a tres clases, o a más, de inmunoglobulinas. Dado que los anticuerpos de distintas clases de inmunoglobulinas difieren en propiedades biológicas, los anticuerpos producidos contra un antígeno a menudo producen efectos biológicos muy distintos.

C. *Dosis de antígeno*

La magnitud y los intervalos de las dosis de antígeno son de importancia primordial en la respuesta de anticuerpos. Por fortuna, una amplia gama de dosis de antígenos suele proporcionar inmunidad contra agentes perjudiciales. Una dosis pequeña de antígeno suele bastar para desencadenar reacción de anticuerpo; a menudo son suficientes dosis de microgramos de proteínas. Una dosis dada de antígeno suele ser más eficaz cuando se inyecta por vía subcutánea con un coadyuvante o cuando se inyecta como pequeñas alícuotas, que cuando se da por vía intravenosa. Las dosis de antígeno inferiores a la mínima que desencadenan reacción de anticuerpo suelen conservar la producción de anticuerpos que ya está en marcha. Las dosis excesivas de antígeno pueden causar tolerancia inmunitaria, como explicaremos en seguida.

D. *Tolerancia inmunológica*

(Ver apartado H; apartado I; capítulo 7, y capítulo 18, apartado P.) Una dosis primaria muy grande de antígeno o hapteno a menudo inhibe por completo la formación de compuestos específicos en el animal adulto, estado que inicialmente se llamó "parálisis antigénica", pero que hoy suele denominarse "tolerancia inmunológica". El estado puede persistir semanas a meses, y parece depender de la persistencia de antígeno en los tejidos del animal.

Desde el punto de vista teórico, las deducciones prácticas del fenómeno de tolerancia inmunológica pueden ser de gran alcance. Podría suponerse que las grandes dosis de antígenos microbianos producidos en enfermedades de la índole de neumonía lobar paralizan la producción de anticuerpos específicos y bloquean la adquisición de inmunidad. Por fortuna, es difícil suscitar tolerancia inmunológica una vez que ha comenzado la producción de anticue... consecuencia, es probable que la tolerancia de esta índole excepciona... ocurra en las enfermedades infecciosas naturales, porque las pequeñas dos... antígeno producidas inicialmente por el microbio invasor si... para desc... cadenar producción temprana de anticuerpos.

Ulteriormente al descubrimiento de tolerancia inmunológica ...dida por dosis grandes de antígeno, se descubrió que la producción de anti... puede ser anulada por antígenos de muchas otras maneras; este tema s... icará más ampliamente en el capítulo 7.

E. Competencia de antígenos

Cuando se administran dos antígenos, o más, simultáneamente o con un breve intervalo, puede haber inhibición de la respuesta de anticuerpos a uno de ellos, o a más. Ello se llama "competencia de antígenos". Aunque el fenómeno tiene gran interés teórico, además de práctico, por la relación que guarda con mecanismos de producción de anticuerpos y procedimientos de vacunación, no se ha estudiado ampliamente y se comprende en escasa medida. Por fortuna, con los métodos actuales de vacunación, la competencia entre antígenos no dificulta la producción de anticuerpos.

Cabe suponer que la competencia máxima de antígenos se logre únicamente cuando se administra un "antígeno potente" en dosis grandes horas a días antes de dar otro antígeno. Los antígenos potentes suelen tener mayor capacidad de competencia que los débiles. La competencia observada cuando se administran simultáneamente dos antígenos, o más, es modificada por la potencia antigénica relativa, la dosis y la proporción, la experiencia del animal con los antígenos y los "periodos de inducción" específicos de las respuestas respectivas de anticuerpo a los antígenos. Después de inhibición por competencia de la respuesta de anticuerpo a un antígeno, se advierte estado de tolerancia inmunológica específica al administrar de nuevo el antígeno. Además, si un animal se torna tolerante a un "antígeno de competencia", este último pierde la capacidad de competir en el animal.

A diferencia de la competencia de antígenos que en ocasiones sigue a la inyección simultánea de dos o más de estas substancias, a menudo se advierte que los antígenos tienen el efecto opuesto; esto es: reacción de aumento (acción coadyuvante), con aumento resultante de la producción de anticuerpos (ver apartado G). Esta respuesta contribuye a la eficacia de la vacuna de uso general contra difteria, tos ferina y tétanos (DPT), en la cual la tos ferina parece tener efecto coadyuvante sobre la producción de anticuerpos contra las toxinas de la difteria y el tétanos.

F. *Variación genética en la respuesta de anticuerpos de individuos y especies*

Se advierten variaciones cuantitativas y cualitativas notables en la respuesta de anticuerpos de diferentes individuos de la misma especie, y de individuos de distintas especies de animales. Estas variaciones no son uniformes para todos los antígenos. Incluso en el caso de un antígeno, las respuestas de distintos animales pueden variar para distintos sitios determinantes antigénicos en la misma molécula. Las variaciones en los aspectos cualitativos de las respuestas de anticuerpos dependen exclusivamente de base genética; en cambio, las variaciones en los aspectos cuantitativos dependen de factores genéticos y ambientales. Por ejemplo: al trabajar con conjugados sintéticos de poli-L-lisina, se ha comprobado que la capacidad de cobayos para responder a este antígeno es una

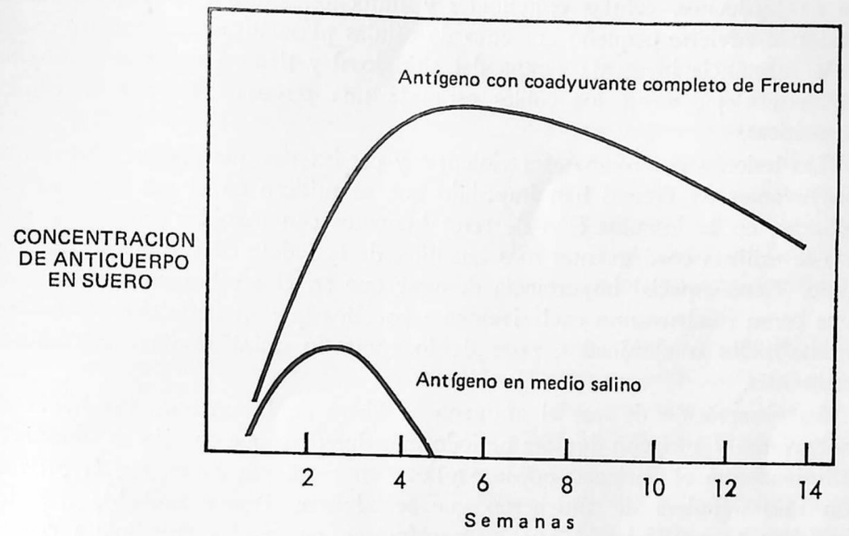


FIG. 6-1. Efecto de coadyuvantes en la respuesta de anticuerpo (esquema).

tendencia dominante mendeliana, unigénica, autosómica y transmitida genéticamente. En otros casos se ha descubierto que la capacidad de responder a un antígeno es regida por varios genes. Se ha informado de casos en los cuales los animales genéticamente incapaces de responder a un antígeno virósico tienden a ser eliminados de la población.

G. *Coadyuvantes*

Al mezclar algunos compuestos, que por sí mismos no son obligadamente antigénicos, con un antígeno, ocurre acrecentamiento de la producción de anticuerpo contra el antígeno, manifestado por lo siguiente: aparición de mayor cantidad de anticuerpo en el suero, alargamiento del periodo de formación de anticuerpo y respuesta a dosis menores de antígenos. Estas substancias se llaman "coadyuvantes", e incluyen los coadyuvantes incompleto y completo de Freund y gel de aluminio. La respuesta de anticuerpo a antígeno en coadyuvante de Freund se muestra en la figura 6-1.

Los coadyuvantes de Freund son los más potentes. La mezcla original "completa" de Freund consiste en aceite mineral, ceras y bacilos muertos de la tuberculosis. Se añade antígeno a la mezcla coadyuvante en una fase acuosa para formar una emulsión de agua en aceite, en la cual cada gotita está rodeada de una fase oleosa continua que posee bacilos de la tuberculosis. La mezcla suele inyectarse por vía subcutánea en animales de laboratorio. Estimula una reacción granulomatosa intensa con lesiones que consisten principalmente en acúmu-

los de histiocitos, células epitelioides y linfocitos. En los ganglios linfáticos locales se advierte pequeño aumento de células plasmáticas. Sin embargo, algo de la substancia inyectada escapa del sitio local y llega a órganos y ganglios linfáticos alejados, en los cuales estimula una respuesta intensa de células plasmáticas.

Las lesiones granulomatosas violentas y persistentes que resultan del uso de coadyuvantes de Freund han impedido que se utilicen en el ser humano. Sin embargo, en la inmunización de seres humanos con toxoides diftérico y tetánico se utilizan coadyuvantes más sencillos, de la índole de compuestos de aluminio. Tiene especial importancia destacar que en el ser humano deben utilizarse como coadyuvantes exclusivamente aquellos que en definitiva pueden ser metabolizados o eliminados, pues de lo contrario quizá resulten granulomas persistentes.

La observación de que el antígeno se libera de las mezclas inyectadas de coadyuvante y antígeno durante periodo más duradero que cuando se administra exclusivamente el antígeno puede explicar, en parte por lo menos, la producción más duradera de anticuerpo que se advierte. Parece probable que los histiocitos en proliferación que se transforman en células epitelioides contribuyan de manera importante a acrecentar la producción de anticuerpos, aunque se supone que no elaboran anticuerpos. La presentación de antígeno en gotitas acuosas protegidas por aceite pudiera estimular la fagocitosis por macrófagos. Aunque no se ha dilucidado la forma en que los macrófagos y las células epitelioides puedan contribuir a la formación de anticuerpos, cabe que sirvan para "preparar" el antígeno convirtiéndolo en una forma especialmente activa para hacer que las células linfoides elaboren anticuerpo. Otra posibilidad es que las células inmunológicamente competentes de alguna manera inespecífica sean atraídas a los depósitos de coadyuvante, donde se tornen "preparadas" o "cebadas" por el antígeno. Así, pues, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción de los coadyuvantes, hay dos factores comunes a la acción de todos ellos; a saber: en primer lugar, permiten la persistencia del antígeno y, en segundo lugar, desencadenan reacción inflamatoria con influjo local consiguiente de células que participan en la formación de anticuerpos.

H. *Ontogenia de la respuesta de anticuerpos*

Al estudiar los embriones en desarrollo se han adquirido conocimientos útiles acerca de diversos fenómenos funcionales en animales adultos; la producción de anticuerpos no es excepción en este sentido.

1. *Maduración inmunológica*

La mayor parte de los animales adquieren la facultad de elaborar cantidades importantes de anticuerpos únicamente cierto tiempo después de nacer, cuando

se tornan inmunológicamente más maduros que en la vida fetal. Cabe que adquirir la facultad de formar anticuerpos en etapa avanzada del desarrollo sea sencillamente otro ejemplo de la ontogenia que repite a la filogenia. En estado normal, en el ser humano la capacidad para elaborar cantidades importantes de anticuerpo IgG sólo aparece aproximadamente cuatro a seis semanas después del nacimiento. En cambio, la formación de anticuerpos IgM comienza al nacer, y la de anticuerpos IgA se adquiere hasta las tres semanas de vida extrauterina, aproximadamente. Las respuestas de anticuerpos de prematuros son algo más tardías en comparación con las de nacidos a término. Las edades en las cuales se alcanzan cifras características de adulto de las diversas inmunoglobulinas se muestran en el cuadro 6-1.

La inmadurez inmunológica del neonato no depende obligadamente de inmadurez de las células que elaboran anticuerpos, sino del pequeño número de las mismas que hay en el feto, o de la falta de alguna función adicional; por ejemplo: preparación o modificación de antígenos. Otros factores contribuyentes pudieran ser la falta de estímulos antigénicos a causa de la barrera que significa la placenta contra la entrada de antígenos extraños al feto, y la inhibición por anticuerpos maternos que actuaría para producir "retroalimentación negativa" (ver cap. 6, apartado K, y cap. 7, apartado H).

Son remotos los peligros de suscitar tolerancia inmunológica en el niño de corta edad por la práctica corriente de vacunación temprana. Sin embargo, la

Cuadro 6-1

DESARROLLO DE LA CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HUMANAS SEGÚN LA EDAD*

Inmunoglobulina	*Transporte placentario*	*Concentración aproximada en la sangre del cordón umbilical (mg/100 ml)*	*Edad en que comienza la síntesis*	*Edad en que se alcanzan cifras de adulto*	*Promedio y límites para adulto (mg/100 ml)*
IgA	No	<5	2 a 3 semanas	12 años	177 (46 a 406)
IgG	Sí	1 560	4 a 6 semanas	8 años	1 177 (549 a 1 879)
IgM	No	15	Poco después del nacimiento; la concentración de la sangre del cordón umbilical se duplica para los 6 días	1 a 2 años	98 (34 a 274)

* Modificado, en parte, de M. Allansmith y col., J. Pediat., 72:276, 1968.

presencia de anticuerpo materno en el neonato puede amortiguar la respuesta inmunitaria a vacunas por un supuesto "mecanismo de retroalimentación" que participa en la homeostasia de la formación de anticuerpos específicos (ver cap. 6, apartado K, y cap. 7, apartado H).

La adquisición de competencia inmunológica durante la maduración del individuo varía mucho entre distintas especies de animales (ver cap. 9). En algunas especies, en etapa temprana de la vida fetal puede provocarse formación de anticuerpos. Por ejemplo: se informa que el feto de oveja tiene la facultad de elaborar anticuerpos incluso en el segundo mes de la gestación. Es posible que en los fetos de especies en las cuales los anticuerpos maternos no atraviesan la placenta, como ocurre en la oveja, se facilite la producción de anticuerpos a causa de que no hay inhibición por retroalimentación. La producción informada más temprana de anticuerpos en un mamífero es en la zarigüeya, en el vigésimo día de la gestación. Cabe suponer que la formación de anticuerpos deba comenzar en etapa temprana en este animal porque el desarrollo embrionario continúa después del nacimiento, con la exposición consiguiente a los peligros de infección en el medio externo. En todos los animales, la adquisición de competencia para elaborar anticuerpos va precedida de aparición de tejido linfoide, pero no de folículos linfoides. Las respuestas muy tempranas se limitan a pocos antígenos. Hay datos de que el feto humano puede elaborar células plasmáticas y anticuerpos humorales bajo estímulo antigénico intenso, por ejemplo, el que acompaña a la infección fetal (ver cap. 9, apartado B). La capacidad para elaborar anticuerpos disminuye lentamente después de los 60 años de edad.

2. *Papel del timo*

El timo maduro consiste en elementos epiteliales y abundantes linfocitos (timocitos), muchos de los cuales están en mitosis. Muy pocas células del timo responden a antígeno con formación de anticuerpo. Las células linfoides emigran al interior y el exterior del timo, pero se desconoce con qué rapidez.

En etapa temprana de la embriogénesis, los timocitos y el epitelio tímico parecen derivar del epitelio primitivo. Se desconoce el papel que puedan tener los timocitos incipientes en la siembra y el desarrollo de tejido linfoide en otros sitios. Sin embargo, hay certeza moderada de que las interacciones de timo, bazo y médula ósea durante la embriogénesis son indispensables para la maduración inmunológica, y posiblemente para la adquisición de actividad granulopoyética por la médula ósea.

Investigaciones acerca del papel del timo en la respuesta de anticuerpos han brindado nuevos conceptos sobre el mecanismo del cual depende la adquisición de competencia inmunológica. El concepto actual es que en etapa avanzada de la vida fetal el timo comienza a secretar hormonas necesarias para el desarrollo normal del tejido linfoide en ganglios linfáticos, bazo y otros sitios.

Se considera que la maduración del timo es la clave de la "maduración inmunológica", pues la extirpación de este órgano al nacer inhibe la adquisición de competencia inmunológica completa y crea "inválidos inmunológicos" que presentan atrofia de tejido linfoide, adelgazamiento y muerte, por lo regular a causa de infección. La capacidad de rechazar aloinjertos presenta inhibición grave en neonatos timectomizados. La tolerancia inmunológica provocada también persiste más en animales timectomizados que en los normales. La capacidad de adquirir sensibilidad o susceptibilidad tardías presenta inhibición más grave que la de elaborar anticuerpos humorales.

Puede restablecerse la competencia inmunológica en animales neonatos timectomizados valiéndose de trasplantes de timo intacto o de transfusión de suspensión de células obtenidas de ganglios linfáticos, bazo y timo de animales adultos. Sin embargo, valiéndose de células con cromosomas marcadores, se ha comprobado que el mecanismo del restablecimiento de la competencia inmunológica en neonatos timectomizados al utilizar suspensiones de células difiere del que se logra valiéndose de timo intacto. Con las suspensiones de células, el restablecimiento de la competencia inmunológica depende de la actividad de las células donadoras, y en el caso de timo intacto depende de células en regeneración del receptor. Lo anterior, sumado a la observación de que el timo trasplantado sigue siendo eficaz incluso cuando está rodeado con una cámara Millipore, indica patentemente que el timo debe funcionar para proporcionar inmunocompetencia a las células linfoides del neonato de manera principal, si no exclusiva, por algún factor humoral que elabora. No se ha dilucidado el carácter de este factor.

En el adulto, se supone que el timo actúa como resguardo para asegurar el restablecimiento de la competencia inmunológica del tejido linfoide inhibido por lesión o destrucción. El restablecimiento de la competencia inmunológica del tejido linfoide después de lesión se considera dependiente de la acción estimulante del timo en cuanto a causar diferenciación de los elementos linfoides restantes o de sus progenitores, sobre todo en la médula ósea, para proporcionar nuevas células "inmunocompetentes" susceptibles de inducción. El efecto de la timectomía en el adulto no se manifiesta a menos que se acompañe de lesión grave de los elementos linfoides, posiblemente porque hay una gran reserva de células inmunocompetentes.

Como ilustración de la función del timo en el adulto se observa que, en animales intactos a los cuales se administran dosis letales de rayos X y células de médula ósea pueden recuperar la competencia inmunológica en unas semanas; en cambio, los animales timectomizados tratados de manera análoga no recuperan la competencia aunque sean protegidos contra la muerte inmediata por las células de la médula osea. Es patente que el restablecimiento en el primer caso debe resultar de la influencia del timo sobre progenitores de células inducibles que se presentan en el preparado de médula ósea. No se ha dilucidado si la célula totipotencial de la médula ósea, que parece ser progenitora de células de las series eritrocítica, granulocítica y trombocítica, también sea progenitora de células inmunocompetentes inducibles.

Una observación reciente y sorprendente es que la timectomía en el adulto aumenta de manera tan grande la acción inmunosupresora de suero antilinfocito (ver cap. 18) que los aloinjertos, incluso los xenoinjertos, persisten largo tiempo. A pesar de esta inmunosupresión intensa, los receptores de injertos no suelen morir por infección, posiblemente a causa de que la producción de anticuerpos humorales es afectada en menor medida que la adquisición de sensibilidad tardía y de inmunidad celular.

Datos recientes sugieren que, en el adulto, el tejido hemopoyético es la fuente única de los progenitores de células que elaboran anticuerpos. Se ha planteado la hipótesis de que estas "células madre" son sembradas al exterior del timo y los compartimientos linfoides periféricos, donde adquieren competencia por el efecto de "hormonas" tímicas. Es posible que el bazo aumente la acción de las hormonas tímicas.

En resumen: el papel global del timo en la inmunidad parece ser regular la maduración de células madre para mantener el embalse normal de células inmunocompetentes.

3. *Papel de la bolsa de Fabricio*

En el pollo, otro órgano linfoide, la bolsa de Fabricio, también contribuye a la maduración inmunológica. La bolsa parece ser la causa principal de la competencia para producir anticuerpos humorales, y del timo parece depender la competencia para adquirir sensibilidad tardía e inmunidad celular. La timectomía en el pollo neonato inhibe de manera intensa el rechazo de aloinjertos, el cual depende, en gran medida, de sensibilidad tardía e inmunidad celular, pero tiene menor efecto en la respuesta de anticuerpos humorales. En cambio, la bursectomía en periodo neonatal inhibe la producción de anticuerpos humorales sin modificar el rechazo de aloinjertos. La timectomía y la bursectomía tienen eficacia máxima al efectuarse en edad temprana.

Se ha propuesto que en los mamíferos el tejido linfoide del aparato gastrointestinal pudiera ser equivalente de la bolsa de Fabricio en las aves. Se están acopiando datos que apoyan el concepto de que, en mamíferos y aves, las células de la serie plasmacítica que participan en la producción de anticuerpos humorales depende, por lo menos en parte, del tejido linfoide central de la bolsa o del equivalente de la misma. En cambio, se considera que las células que dependen del timo son aquellas que participan de manera especial en la inmunidad celular y la sensibilidad tardía.

4. *Posibles ventajas de la inmadurez inmunológica*

Aunque no son patentes los beneficios que pudieran resultar para el individuo y para la especie de un periodo de inmadurez inmunológica durante el desarrollo embrionario, cabe que se necesite para brindar oportunidad de establecer el reconocimiento de antígenos autólogos "accesibles" como "propios" y no extraños. También es posible que en los animales en los cuales los anticuerpos atraviesan la placenta, la capacidad del feto para elaborar anticuerpos contra antígenos maternos sería incompatible con su existencia dentro del útero, a causa de la reacción inmunológica contra los tejidos maternos, sobre todo los placentarios. Por otra parte, si el feto pudiera elaborar anticuerpos, tendría el beneficio de que lo protegerían contra los patógenos que pudieran infectarlo. Ello se aplicaría, en particular, a las especies en las cuales los anticuerpos maternos no atraviesan la placenta. En este sentido, es interesante señalar que la capacidad para elaborar anticuerpos ocurre en etapa más temprana del desarrollo en las especies de animales en las cuales no hay transferencia placentaria de anticuerpos maternos que en aquellas en las cuales sí ocurre.

I. *Diferenciación entre "antígenos propios" y antígenos extraños*

Desde hace largo tiempo ha sido un enigma el mecanismo por virtud del cual un animal reconoce los antígenos extraños y responde inmunológicamente a los mismos, al propio tiempo que reconoce sus propios antígenos intrínsecos "accesibles" como "propios" y hace caso omiso de ellos inmunológicamente. Se tuvo cierto conocimiento acerca de los mecanismos que participan por la observación peculiar de Owen de que los gemelos bovinos no idénticos (dicigóticos) a menudo presentan quimerismo permanente de eritrocitos, en el cual cada gemelo posee una mezcla de dos tipos de eritrocitos, los del hermano y los propios. Estos gemelos a menudo toleran "injertos cruzados" de piel, por tolerancia mutua. Está comprobado que hay fusión de la circulación embrionaria de estos animales; en consecuencia, Burnet propuso que los animales se tornan mutuamente tolerantes a sus antígenos a causa del recambio intrauterino de células hemopoyéticas. Planteó la hipótesis de que los antígenos autólogos ("autoantígenos") son marcados como "propios" durante la vida embrionaria, y predijo que los antígenos extraños que pudieran llegar por algún mecanismo a tejidos linfoides inmunológicamente inmaduros de animales en la vida fetal y neonatal pudieran ser marcados equivocadamente como "propios". En términos generales, la "noción de marcar como propio" parece haber sido cumplida como hipótesis, pues a menudo puede producirse tolerancia inmunológica específica a antígenos extraños por exposición a éstos durante la vida fetal o neonatal temprana. Algunos antígenos extraños tienen más éxito que otros, en mayor medida los que provienen de especies íntimamente afines.

Se acepta, en general, que la adquisición de tolerancia inmunológica para antígenos intrínsecos propios no es genéticamente regida, sino se adquiere en etapa temprana de la vida cuando el animal es inmunológicamente inmaduro. Además, se supone que la tolerancia a antígenos propios exige exposición directa de células potencialmente productoras de anticuerpos a tales antígenos. No se ha dilucidado si la persistencia del reconocimiento como propio hasta la edad adulta exige la presencia ininterrumpida de "antígenos propios", y en caso afirmativo, en qué cantidad.

Otro hecho interesante es que algunos antígenos de los propios tejidos del animal no son "marcados como propios", al parecer porque permanecen como "antígenos inaccesibles" (antígenos ocultos) en órganos y tejidos, y en estado normal no llegan a los tejidos linfoides por la circulación general. Esta hipótesis se apoya en la observación de que pueden producirse autoanticuerpos al inyectar al animal algunos de sus propios tejidos, de la índole de cerebro, testículo y cristalino.

Los autoanticuerpos parecen ser la causa de las enfermedades autoinmunitarias experimentales y naturales; por ejemplo: anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso y encefalomielitis alérgica experimental. Se ha sugerido que la enfermedad autoinmunitaria natural pudiera resultar de lo siguiente: 1) incapacidad accidental de marcar como propios antígenos accesibles, 2) antígenos ocultos que pueden llegar a tejido que elabora anticuerpos, 3) exposición a antígenos extraños que producen reacción cruzada, o 4) antígenos propios que se modifican y se comportan como antígenos "extraños" que dan reacción cruzada (ver cap. 23).

Cabe que la tolerancia de un animal a sus propios "antígenos accesibles" lo proteja contra enfermedades por autoinmunidad dependientes de tales antígenos, y quizá entrañe el mismo principio que el aplicable a la tolerancia a antígenos extraños. No se ha dilucidado plenamente la importancia biológica de reconocer antígenos accesibles como propios o ajenos. Cabe preguntarse si los estados perjudiciales de la enfermedad alérgica o por autoinmunidad sean sencillamente el precio que debe pagarse para permitir al animal defenderse contra agentes extraños perjudiciales de la índole de bacterias, o si la capacidad para elaborar anticuerpos tiene importancia biológica más amplia en términos de la economía del organismo y de conservación de la especie. Otra pregunta pertinente es si los mecanismos inmunológicos limitan el apareamiento entre especies o la divergencia genética entre la especie, o eliminan células mutantes y de esta manera actúan como defensa contra los tumores.

J. *Respuestas primaria y secundaria*

Después de inyectar una dosis primaria de un antígeno proteínico soluble, en estado normal aparecen anticuerpos específicos en el suero después de unos días, aumentan aproximadamente hasta la segunda semana y después muestran disminución lenta en un periodo de semanas a meses. Métodos sensibles de estimación han comprobado que siguen produciéndose anticuerpos en escasa concentración durante muchos meses. Una excepción del descenso de la reacción primaria ocurre con algunos antígenos de polisacáridos bacterianos, en los cuales la respuesta a la dosis primaria de antígenos puede continuar sin disminución durante años. Se supone que ello depende de que los polisacáridos no experimentan degradación fácilmente en el animal y persisten en concentración suficiente para producir estimulación máxima durante largo tiempo.

Los primeros anticuerpos séricos en aparecer tras la antigenización son IgM; por lo regular van seguidos de aparición de anticuerpos IgG; ulteriormente, al

aumentar la concentración sérica de anticuerpos, desaparecen los de clase IgM, probablemente a causa de supresión específica por retroalimentación por anticuerpos IgG (fig. 6-2). Los antígenos polisacáridos pueden hacer que continúe la producción de IgM sin formación apreciable de anticuerpos IgG.

Después que ha transcurrido la "respuesta primaria" a una proteína, una segunda dosis del mismo antígeno administrada incluso meses o años después suele producir "respuesta secundaria específica" (respuesta de memoria) intensa y apresurada, en la cual los anticuerpos séricos suelen comenzar a aumentar en término de dos o tres días. La concentración sérica de anticuerpos en la respuesta secundaria puede alcanzar incluso 10 mg por mililitro. Si cabe suponer que sea constante la cantidad de anticuerpo producido y secretado por cada célula, el índice de producción de anticuerpo dependería obligadamente del número de células que elaboran anticuerpos. Esta hipótesis concuerda con la observación de que hay mayor número de células plasmáticas en el tejido linfoide durante la respuesta secundaria que durante la primaria. La concentración sérica de una clase o subclase particulares de anticuerpos probablemente sea regida por el número de células que participan en la producción del anticuerpo dado.

En caso de que todavía haya anticuerpo en el suero cuando se administra la segunda dosis de antígeno, la concentración de anticuerpo disminuye o desaparece inmediatamente (fase negativa), a causa de su reacción inmediata con el antígeno para formar complejos. Si la dosis de antígeno es suficiente para

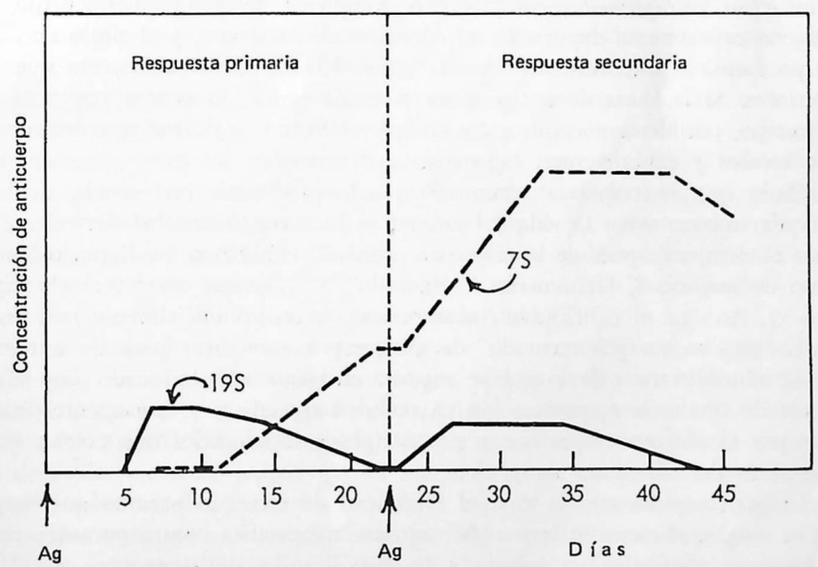


FIG. 6-2. Esquema de la respuesta de anticuerpo 19S en comparación con la de anticuerpo 7S.

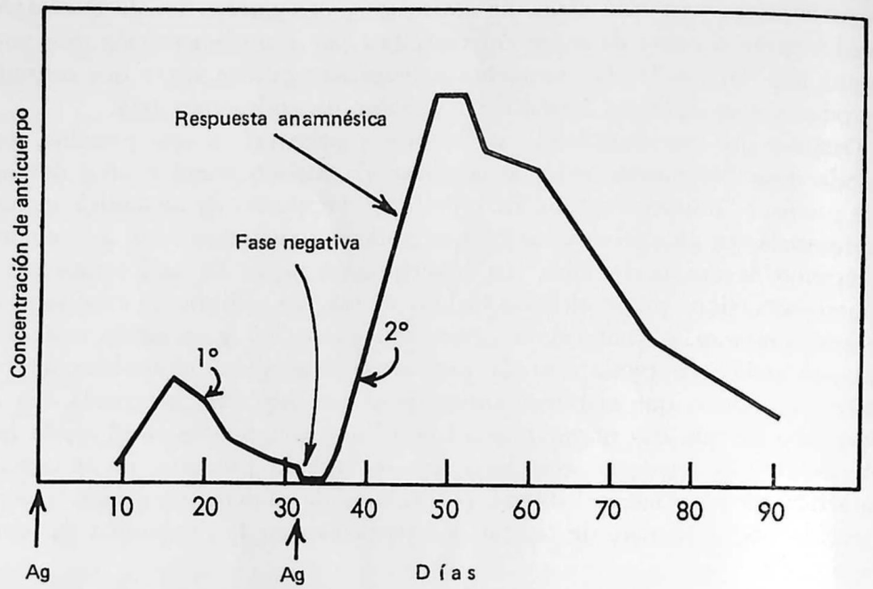


FIG. 6-3. Comparación de la respuesta primaria y la secundaria de anticuerpo. La fase negativa representa disminución de la concentración sérica de anticuerpo dependiente de "depuración inmunitaria".

permitir su incorporación completa en complejos de antígeno-anticuerpo, el antígeno experimenta depuración rápidamente de la sangre, y el título de anticuerpo formado ulteriormente alcanza cifras 10 a 100 veces mayores que las anteriores. Si la dosis de antígeno es pequeña quizá no ocurra respuesta de anticuerpo, posiblemente porque los complejos formados de antígeno-anticuerpo sean escasos y experimenten fagocitosis y destrucción.

Dado que la respuesta secundaria puede producirse, en esencia, durante cualquier momento en la vida del animal, si bien con intensidad decreciente al pasar el tiempo después de la respuesta primaria, también se ha llamado "fenómeno de memoria", "fenómeno de recuerdo" o "respuesta anamnésica" (figura 6-3). Aunque el calificativo "anamnésica" se utilizó inicialmente para indicar la "producción por recuerdo" de anticuerpos específicos para un antígeno por la administración de lo que se suponía antígeno no relacionado, hoy se ha dilucidado que estas respuestas son en realidad específicas y únicamente producidas por el antígeno específico o por antígenos relacionados que poseen sitios semejantes determinantes antigénicos.

La gran rapidez con la cual el fenómeno de recuerdo permite que reaparezcan niveles eficaces de inmunidad adquirida específica contra parásitos tiene importancia particular en cuanto a la movilización de protección específica temprana contra la invasión por agentes perjudiciales, e indudablemente logra abortar muchas infecciones subclínicas. Esta función protectora de la respuesta

anamnésica no es fácilmente manifiesta en la Naturaleza, pero indudablemente ocurre y no puede destacarse en exceso su importancia.

No se ha dilucidado el mecanismo por virtud del cual la "información de memoria" para la respuesta de recuerdo se almacena en las células de elementos elaboradores de anticuerpo del tejido linfoide. Sin embargo, parece depender de la persistencia de células "preparadas" por experiencia con el antígeno (células de memoria) y probablemente no exija la presencia ininterrumpida de antígeno ni de fragmentos de antígeno.

Es probable que las células de memoria sigan elaborando cantidades insignificantes de anticuerpo que sirven de opsoninas para facilitar la detención de la segunda dosis de antígeno en folículos linfoides, donde puede tener efecto máximo en lo que se refiere a estimular la producción secundaria de anticuerpos.

La "memoria" puede establecerse con una dosis primaria muy pequeña de antígeno; en realidad, la dosis puede ser tan pequeña que no produzca aumento demostrable de anticuerpos. Sin embargo, la intensidad y la duración de la memoria dependen de la magnitud de la dosis primaria de antígeno.

En lo que se refiere a las diversas clases de anticuerpo diferentes de IgG, no se ha dilucidado si ocurre respuesta anamnésica importante.

La concentración sérica alta de anticuerpo que se logra después del estímulo secundario con antígeno suele disminuir bruscamente tras unos días, y después lo hace gradualmente en término de semanas o meses, hasta cifras iguales o superiores a las observadas en la respuesta primaria. Esta respuesta secundaria apresurada del anticuerpo depende de retención o detención más eficaz de antígeno por anticuerpo, y del mayor número de células preparadas que existen en el momento de administrar la segunda dosis de antígeno. Cabe suponer que la producción de anticuerpos sea amortiguada en breve por un mecanismo específico de retroalimentación en el que participan los anticuerpos producidos.

Si se administran dosis repetidas de antígeno con intervalos de unos días, hay aumento y disminución alternados de la concentración sérica de anticuerpos repetidamente, pero los valores excepcionalmente exceden de los observados en la respuesta secundaria. Cuando las dosis repetidas de antígeno se administran con intervalos de meses o años, hay respuestas características de tipo secundario; pueden suscitarse con dosis muy pequeñas de antígenos; este es el fundamento del uso práctico de las "dosis de refuerzo" o "estimulantes", para despertar de nuevo la inmunidad que va declinando.

Se ha observado que, con el tiempo y con dosis repetidas de antígenos multivalentes y multiespecíficos, los anticuerpos séricos presentan avidez creciente hacia el antígeno, pero con aparente "ampliación de especificidad". El hecho de que la antigenización continuada durante cierto tiempo produzca anticuerpos de avidez creciente sugiere que el antígeno puede tener acción estimulante selectiva sobre células mutantes inducibles capaces de producir el anticuerpo más ávido, quizá porque estas clonas puedan atrapar de manera más eficaz el antígeno. La ampliación de la especificidad puede resultar de anticuerpos que se originan en etapa tardía contra algunos determinantes antigénicos que no estimularon anticuerpos en etapa temprana de la respuesta. Se supone

que ello ocurre porque los anticuerpos tardíos poseen mayor grado de reactividad cruzada con antígenos afines que los anticuerpos surgidos en etapa temprana.

No todas las globulinas estimuladas por un antígeno tienen actividad de anticuerpo demostrable para el antígeno utilizado. Es posible que estas globulinas "no reactivas" sean específicas para el antígeno, pero que tengan avidez muy baja, por lo cual no puede demostrarse su reactividad. Como alternativa, pudieran corresponder a globulinas sin sitios de reacción de anticuerpo, "globulinas no anticuerpo" o globulinas con especificidad para otros antígenos. Se ha informado que ocurre estímulo para producción abundante de globulinas "no reactivas" en animales en periodo fetal y en neonatos, y en animales sometidos a rayos X y timectomizados. Dado que los materiales no antigénicos son relativamente ineficaces para producir globulinas no reactivas, parece probable que estas últimas correspondan a anticuerpos con escasa avidez y no a "globulinas no anticuerpo".

En el caso de antígenos en partículas, es difícil demostrar la reacción secundaria característica. En cambio, la segunda inyección de un antígeno en partículas, suele producir una curva de anticuerpos séricos semejante a la curva de reacción primaria, excepto que el periodo de latencia puede ser algo más breve y los anticuerpos pueden persistir en concentración algo mayor por tiempo más largo. La liberación lenta de antígenos solubles del material en partículas ingerido, de la índole de bacterias, pudiera explicar este efecto.

K. *Regulación homeostática de la síntesis de inmunoglobulina*

Es patente que hay mecanismos reguladores que controlan la concentración sérica de las diferentes inmunoglobulinas y la concentración de anticuerpos específicos, porque los límites normales son notablemente constantes. No se ha dilucidado el carácter de estos mecanismos reguladores. La fase de disminución de anticuerpo sérico específico, después de la antigenización antes explicada, se atribuye al efecto combinado de disminución de la formación de anticuerpos, destrucción de anticuerpos y pérdida externa.

Al parecer, los antígenos microbianos son el estímulo principal para que se conserve la concentración normal de inmunoglobulinas, porque la concentración sérica de estas substancias en animales criados en un medio sin gérmenes es sólo 10 por 100 de la normal. Cuando a animales sometidos a dosis grandes de rayos X se administran células linfoides singénicas y después antígeno, la proliferación de células que elaboran anticuerpos específicos parece continuar sin limitaciones, durante cierto tiempo, por lo menos, lo cual sugiere que los rayos X anulan mecanismos homeostáticos normales que regulan la concentración de inmunoglobulinas.

Se ha informado que al administrar a ratones un antígeno el aumento resultante del número de células plasmáticas y globulinas sintetizadas es paralelo al aumento del índice de catabolia de las globulinas respectivas que se sintetizan. Así, pues, la regulación entraña catabolia además de síntesis. Los

mecanismos reguladores independientes que guardan relación con la catabolia de las diversas inmunoglobulinas parecen basarse, en parte, por lo menos, en diferencias de las cadenas P.

Se ha observado que la administración de anticuerpo IgG específico en etapa temprana de la respuesta primaria inhibe la producción de anticuerpo IgM (retroalimentación negativa); sin embargo, no hay certeza acerca de si esta regulación es independiente de la depuración inmunitaria de antígeno resultante de la interacción de anticuerpo administrado con antígeno residual. Se ha informado del efecto opuesto (retroalimentación positiva), esto es: aumento de la producción de anticuerpo IgG provocado al administrar anticuerpo IgM en etapa avanzada de la respuesta primaria. La actividad de retroalimentación del anticuerpo probablemente dependa de su acción en el antígeno que se presenta en células inducibles o sobre ellas.

El efecto amortiguador de los anticuerpos existentes sobre la respuesta de anticuerpos a antígeno neoadministrado tiene gran importancia práctica. Por ejemplo: la concentración alta de anticuerpos maternos en el neonato puede exigir dilación antes de administrar vacunas determinadas, para que logren inmunización activa eficaz. Una aplicación práctica de este método para inhibir la producción de anticuerpos es el sistema recientemente introducido de impedir la enfermedad Rh en el cuerpo al administrar anticuerpos Rh a la madre (ver cap. 20).

L. *Sitios tisulares de síntesis de anticuerpos*

Excepto por el timo, se sintetizan anticuerpos en abundancia por las células linfoides dondequiera que se presenten, en bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y en otros sitios a los que puedan emigrar y donde ulteriormente se multipliquen; por ejemplo: granulomas y zonas de inflamación. No se forman anticuerpos donde faltan elementos linfoides; verbigracia: en sistema nervioso central, a menos que los elementos mencionados se localicen a causa de inflamación. Dado el desarrollo evolutivo paralelo del tejido linfático y de la capacidad para elaborar anticuerpos, es comprensible que los órganos linfoides, de la índole de bazo y ganglios linfáticos, estén adaptados de manera singular para lograr la detención local de antígenos extraños y la producción de anticuerpos. Además, brindan oportunidad de que estos anticuerpos actúen localmente para proteger al animal contra agentes perjudiciales.

El ganglio linfático consiste en dos elementos funcionales principales; a saber: los fagocitos que revisten los senos del ganglio y las células que participan en la producción de anticuerpos; esto es: células del retículo y células de las series linfocítica y plasmacítica. Las células de la serie plasmacítica no circulan en libertad; sin embargo, algunos linfocitos circulan en abundancia al pasar de la sangre a los ganglios linfáticos y de éstos a la sangre por los linfáticos eferentes. Los ganglios linfáticos poseen vénulas poscapilares especiales de grueso calibre que se caracterizan por estar revestidas de "endotelio cuboide", al cual se unen los linfocitos circulantes de la sangre. Se introducen

y emigran a través del citoplasma endotelial hasta sitios extravasculares dentro del ganglio (fig. 6-4). Los linfocitos circulantes pudieran corresponder a un fondo común o embalse de células, algunas de las cuales pueden movilizarse a un sitio local para producir anticuerpos o para actuar como células efectoras inmunitarias para destruir agentes extraños. En la figura 6-5 se presenta un esquema de un ganglio linfático.

Los linfáticos aferentes, que pudieran compararse a un sistema fluvial que drena áreas locales de tejido, llevan la linfa al seno circular en la periferia del ganglio; del seno circular, la linfa pasa por percolación lenta a través de la corteza a la médula, donde se acumula para salir por los linfáticos eferentes. La corteza posee tejido linfoide difuso y folículos linfoides, que en el ganglio no estimulado carecen, en gran medida, de centros germinativos. Los centros germinativos son acúmulos de células en proliferación que resultan de producción de anticuerpos. Los acúmulos de células linfoides pequeñas que originan estos folículos están situados en la periferia del ganglio, por lo cual son los primeros en exponerse a la linfa que llega. Los folículos poseen "células reticulares" especializadas con prolongaciones a manera de dendritas, para las

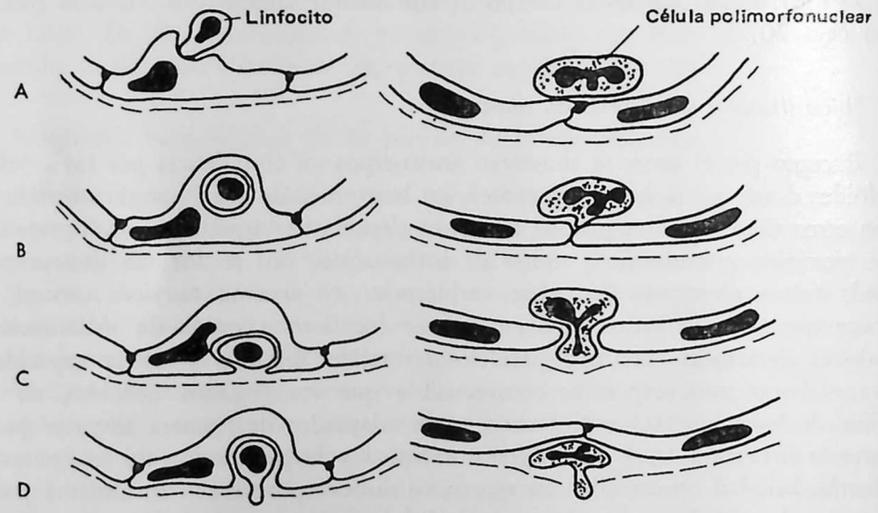


FIG. 6-4. Esquema de los periodos de emigración de un linfocito pequeño a través de una célula endotelial en una vénula poscapilar en comparación con los periodos de emigración de un polimorfonuclear a través de una vénula en la inflamación aguda. La emigración de linfocitos a través de células endoteliales de las vénulas poscapilares de los ganglios linfáticos brinda una vía de circulación de linfocitos a ganglios linfáticos y por último de nuevo a la corriente circulatoria, por la vía de vasos linfáticos. Se supone que los linfocitos no comprometidos presentes en la circulación se alojan en ganglios linfáticos después de exponerse a antígeno. Se convierten en blastos y experimentan proliferación en los ganglios linfáticos. Por último, recuperan su forma original y emigran de nuevo a la sangre como células efectoras o "de memoria". (Según V. T. Marchesi y J. L: Gowans: Proc. Roy. Soc., *B 159*:283, 1963.)

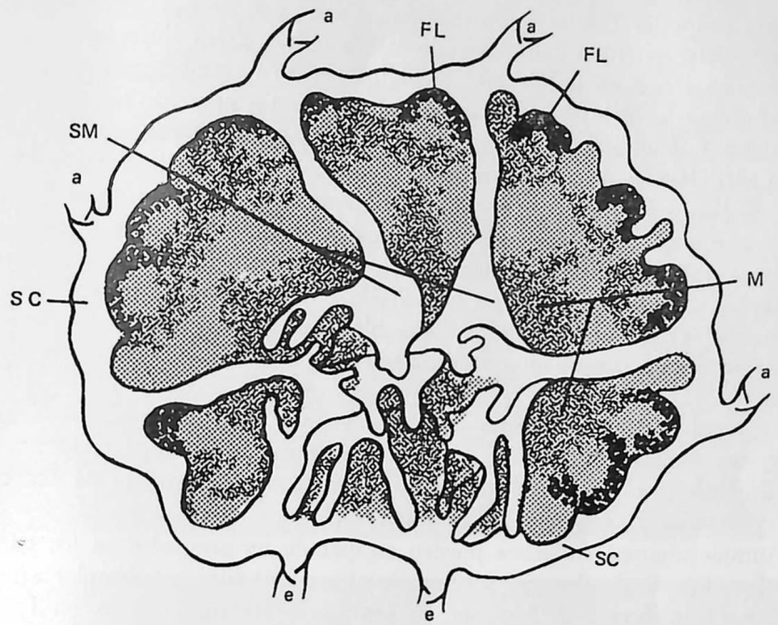


FIG. 6-5. Localización de antígeno en un ganglio linfático. Esquema de una radioautografía de ganglio linfático de rata, una hora después de la segunda inyección intravenosa de antígeno proteínico marcado con ^{125}I. Adviértanse los depósitos negros de antígeno marcado que cubren a manera de "capuchón" los folículos linfoides. *a*, Vaso aferente. *e*, Vaso eferente. *FL*, Folículo linfoide. *SC*, Seno cortical. *SM*, Seno medular. *M*, Médula.

cuales los antígenos extraños parecen tener afinidad selectiva, sobre todo si hay anticuerpos citófilos específicos. Los folículos también poseen algunos macrófagos llamados "macrófagos de cuerpo susceptible de teñirse", los cuales fagocitan linfocitos muertos y otros desechos. La médula presenta áreas "compactas" que poseen abundantes macrófagos y células cebadas, y áreas laxas en las cuales se advierten esparcidos macrófagos, células cebadas y algunas células plasmáticas.

La dosis primaria de antígeno proteínico extraño es captada por los macrófagos en la médula del ganglio linfático regional de drenaje. En cambio, la inyección de antígeno en un animal que posee anticuerpos específicos produce localización del antígeno en los macrófagos y en la superficie de las células reticulares dendríticas en los folículos de la corteza.

Durante largo tiempo, el antígeno que forma complejos con anticuerpo citófilo permanece absorbido a la superficie de las "dendritas" que están en íntimo contacto con los linfocitos del folículo. Este mecanismo tiende a concentrar y conservar el antígeno durante la respuesta secundaria. El antígeno sobre las dendritas también pudiera corresponder a un método eficaz para

atraer y estimular células "de memoria". Cabe suponer que los complejos de antígeno-anticuerpo puedan pasar de las dendritas a los linfocitos; los linfocitos se convierten en linfoblastos y originan centros germinativos en desarrollo que empujan las células reticulares dendríticas y las apartan.

Como respuesta a una dosis primaria de antígeno, aparecen en los cordones medulares y las zonas laxas de la médula muchos linfocitos y plasmacitos medianos y grandes. La proliferación de células y la síntesis de DNA ocurren en etapa temprana, y alcanzan mayor intensidad en la médula que en las áreas foliculares de la corteza. Los abundantes linfocitos pequeños que aparecen en etapa temprana en el ganglio estimulado por antígeno probablemente incluyan muchas células inducibles que provienen de los linfocitos recirculantes que cursan ininterrumpidamente por el ganglio desde la circulación.

En cambio, los abundantes linfocitos pequeños en los ganglios linfáticos se presentan más avanzada la respuesta de anticuerpo, y probablemente deriven de linfocitos grandes y medianos de los ganglios, muchos de los cuales pueden funcionar como células de memoria.

Aunque algunos antígenos pueden escapar de ser atrapados en los ganglios linfáticos locales de drenaje, sobre todo si son solubles, y estimular en sitios alejados la formación de anticuerpos, ésta suele ser más intensa en los ganglios locales que en otros sitios. También es notable que, durante la respuesta primaria, las células que elaboran anticuerpos en los ganglios linfáticos son escasas y están esparcidas; en cambio, en la respuesta secundaria son abundantes y tienden a presentarse en grandes colonias. Las células que producen anticuerpos escapan del ganglio linfático local hacia la sangre y son transportadas hacia otros sitios, que incluyen ganglios alejados donde continúa la producción de anticuerpos. Cuando la respuesta es principalmente de sensibilidad tardía, aparecen abundantes células pironinófilas grandes en la corteza, adyacentes a la médula (áreas paracorticales), y los folículos son inactivos. Estas células probablemente se transformen en linfocitos (ver cap. 17).

En resumen: es patente que los ganglios linfáticos sirven para proteger al organismo contra agentes extraños perjudiciales por un fenómeno de detención, destrucción, neutralización y eliminación locales de los mismos. Ello se logra por fagocitosis y producción incipiente de anticuerpos. Los anticuerpos contribuyen a la protección por sus actividades clásicas, de la índole de activación de complemento, opsonización, precipitación, aglutinación, neutralización y producción de inflamación específica.

M. *Tipos de células que aportan a la síntesis de anticuerpos*

Es poco probable que los macrófagos sinteticen anticuerpos; pueden contribuir a la formación de los mismos en dos maneras; a saber: en primer lugar, al proporcionar un factor que estimula la proliferación de células que elaboran anticuerpos; en segundo lugar, al modificar los antígenos para convertirlos en una forma necesaria o muy eficaz para estimular las células pro-

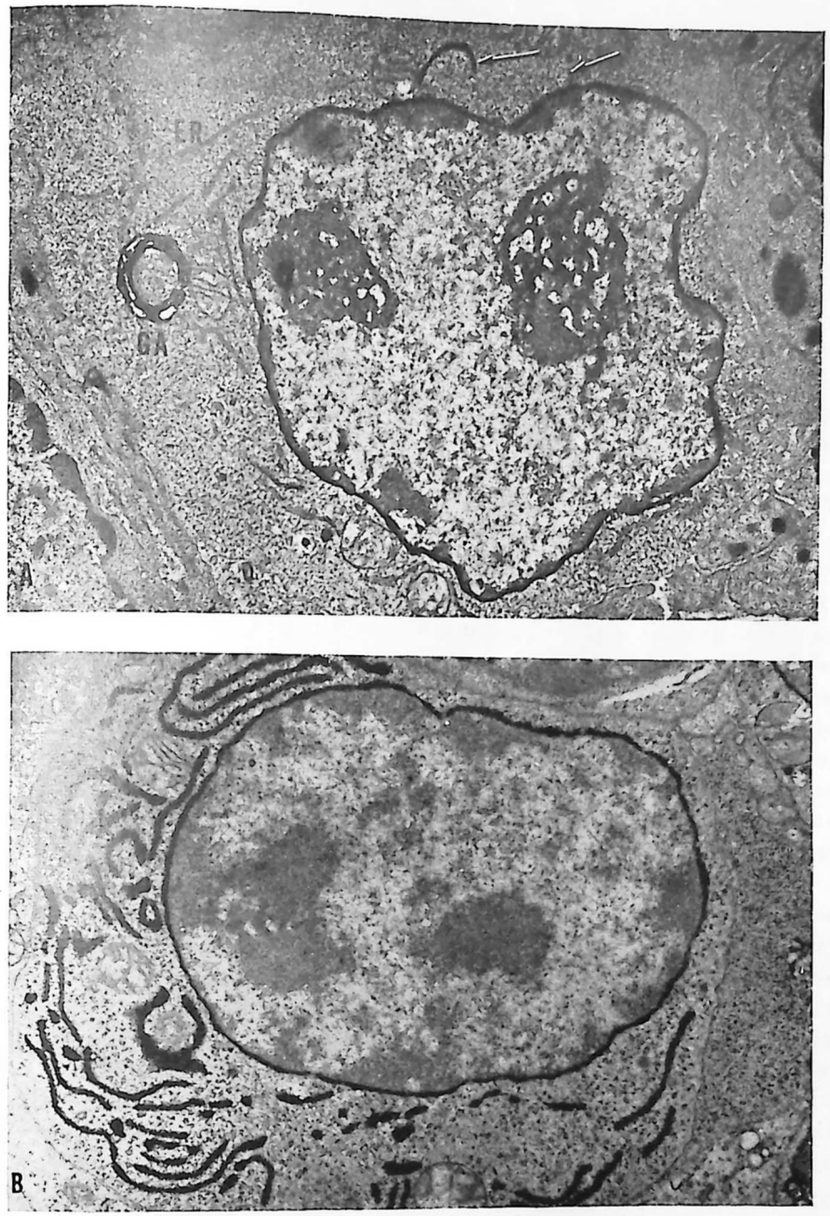


FIG. 6-6. Identificación de anticuerpo que está siendo producido en células plasmáticas en diferenciación. Las células poseen anticuerpos producidos contra peroxidasa de rábano picante, que conjugan la enzima (antígeno) en sitios donde hay anticuerpo. La enzima localizada (antígeno) se descubre por métodos citoquímicos. *A*, Hemocitoblasto característico en el cual hay anticuerpo en espacio perinuclear, dos segmentos del ergastoplasma (flecha) y del aparato de Golgi (GA). Se advierten varias laminillas ergastoplásmicas (ER) que no poseen anticuerpo demostrable. × 14 000. *B*, Periodo más avanzado de diferenciación (plasmablasto), en el cual el retículo endoplásmico es más extenso, pero todavía no se ha dilatado y está ocupado por anticuerpo. × 2 500. (Según E. H. Leduc, S. Avrameas y M. Bouteille: J. Exp. Med., *127*:109, 1968.)

ductoras de anticuerpos. Hay pruebas importantes de que los linfocitos y macrófagos son necesarios para la respuesta primaria de anticuerpos.

Investigaciones recientes in vitro con macrófagos y células linfoides del bazo del ratón, antigenizados con eritrocitos de oveja, indican que el antígeno debe ser tratado o modificado por macrófagos para estimular la respuesta primaria de anticuerpos. Además, los macrófagos tratados con antígeno brindan un extracto de RNA acoplado con un fragmento de antígeno que fácilmente estimula a las células de ganglios linfáticos normales in vitro para producir respuesta primaria de anticuerpos. Esta capacidad de estimular la producción de anticuerpos desaparece al tratar el extracto con ribonucleasa o con pronasa, una enzima proteolítica. Cabe suponer que el RNA no actúa como mensajero sino sirve como portador o coadyuvante. Se afirma que los extractos de RNA de las células de animales inmunizados pueden funcionar a manera de RNA mensajero; sin embargo, no se ha descartado la posible contaminación de RNA con fragmentos de antígeno.

Tampoco se ha dilucidado la pregunta de si los polisacáridos son tratados o modificados por macrófagos y cómo podría ocurrir lo anterior. Otra pregunta desorientadora es por qué la producción de anticuerpos puede disminuir aunque ocurra persistencia constante de antígeno o de fragmentos del mismo. La respuesta pudiera ser que el antígeno no es modificado o liberado adecuadamente para estimular las células productoras de anticuerpos, o que sobreviene tolerancia. Merece la pena señalar que varios macrófagos del organismo difieren notablemente en propiedades fisiológicas, y es posible que tengan capacidad variable para destruir, para modificar o almacenar antígenos, o para ambas cosas.

Las células más activas en la síntesis de anticuerpos parecen ser los precursores de células plasmáticas en división, ricos en RNA, los llamados plasmablastos y plasmacitos. La concentración sérica de inmunoglobulinas guarda relación, en términos generales, con el número de estas células en los tejidos. En la figura 6-6 se muestran como sitios obscuros los lugares intracelulares de producción de anticuerpos en las células plasmáticas. Los anticuerpos se advierten inicialmente en el espacio perinuclear de la célula más primitiva de la serie, a menudo llamada "hemocitoblasto". En esta célula, el retículo endoplásmico está centrado principalmente en el espacio perinuclear. Al diferenciarse estas células para convertirse en plasmablastos, también aparece anticuerpo en el ergastoplasma en desarrollo. Se advierten en división células plasmáticas que poseen anticuerpo, y éste suele observarse en las cisternas del aparato de Golgi. Al convertirse por diferenciación en células plasmáticas maduras, el anticuerpo desaparece del espacio perinuclear y se acumula en el ergastoplasma dilatado, donde tiende a localizarse en sacos ergastoplásmicos voluminosos o escapar hacia el citoplasma. No se ha dilucidado el motivo de que falte anticuerpo en algunas de las cisternas del ergastoplasma, sobre todo en las células en división. Pudiera significar que estas cisternas poseen otras proteínas.

Las células plasmáticas maduras no se dividen y, si bien algunas tienen longevidad breve de cuatro días, aproximadamente, otras viven más, semanas

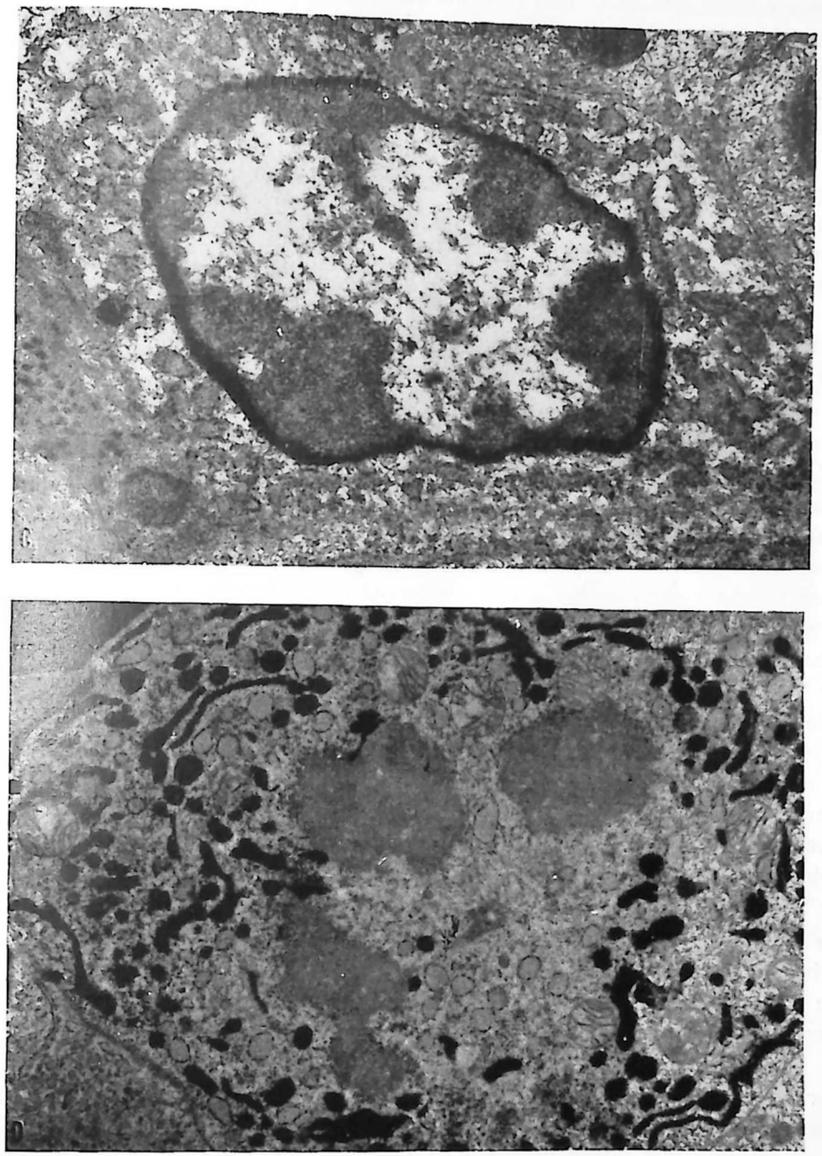


FIG. 6-6 *(continúa)*. *C,* Célula plasmática inmadura en la cual el espacio perinuclear está ocupado por anticuerpo, pero no lo hay en el ergastoplasma plenamente desarrollado. × 25 000. *D,* Una célula que posee anticuerpo en periodo de mitosis (los cromosomas están débilmente teñidos porque no se efectuó tinción de contraste de este corte). Hay entremezcladas cisternas ergastoplásmicas ricas en anticuerpo y pobres en anticuerpo en todo el citoplasma. × 14 000. (Según E. H. Leduc, S. Avrameas y M. Bouteille: J. Exp. Med., *127:*109, 1968.)

o meses. Cabe que las células plasmáticas que elaboran IgM tengan longevidad breve. No se han identificado los progenitores de las células de la serie plasmacítica. Entre las que se han sugerido como progenitoras se cuentan linfocitos, células del retículo y células endoteliales de las vénulas poscapilares de estructuras linfáticas.

A causa de su abundancia en el tejido linfoide, los linfocitos se contaron entre las primeras células de las cuales se sospechó que elaboraban anticuerpos. Sin embargo, hasta fecha reciente, no se disponía de pruebas concluyentes de síntesis de anticuerpos por los linfocitos. Las técnicas para identificar aisladamente células que transportan anticuerpos y células que los elaboran dentro de poblaciones numerosas han comprobado sin duda alguna que los linfoblastos y varios tipos morfológicos de linfocitos tienen la facultad de sintetizar anticuerpos.

La técnica de Jerne (Jerne-Nordin) para descubrir células que elaboran anticuerpos consiste en hacer una suspensión en placa de agar de células linfoides inmunitarias, a las cuales se añaden eritrocitos utilizados para antigenización. Al añadir ulteriormente complemento (C′) se produce una placa límpida de hemólisis alrededor de cada célula que elabora anticuerpo. Los macrófagos que portan anticuerpos citófilos pueden liberar el anticuerpo y producir placas pequeñas, las cuales pueden atribuirse equivocadamente a células productoras de anticuerpo. Aunque pueden formarse placas pequeñas por la liberación de anticuerpo preformado, la mayor parte de las mismas resultan de síntesis activa de anticuerpos que activan C′ por una célula aislada. Dado que los anticuerpos IgM son más eficaces que los IgG para producir hemólisis, la técnica directa de Jerne antes descrita estima únicamente anticuerpos IgM. Para estimar los anticuerpos de clase IgG se utiliza una prueba modificada, llamada "prueba de desarrollo", en la cual se acrecienta la hemólisis al añadir anticuerpos xenógenos específicos para los anticuerpos IgG liberados por las células.

La prueba de hemólisis en placa puede utilizarse para descubrir colonias de células que elaboran anticuerpos en el bazo al superponer agar que posee eritrocitos y C′ sobre cortes de bazo (fig. 6-7). Es interesante que cada una de estas colonias por lo regular produce anticuerpos de una especificidad y una clase molecular.

Otra técnica muy útil para descubrir células que elaboran un anticuerpo o células que transportan anticuerpo es la prueba de roseta (prueba de conglomeración o prueba de inmunocitoadherencia) (fig. 6-8). Es un procedimiento muy sensible que puede descubrir anticuerpos IgM e IgG y que no depende de fijación de C′. Asimismo, descubre anticuerpo en las células que lo elaboran en la serie linfocítica y plasmacítica y en células no productoras, por lo regular macrófagos, que sencillamente transportan anticuerpos citófilos adsorbidos en la superficie. La prueba de roseta consiste en mezclar células linfoides de un animal antigenizado con los eritrocitos utilizados para la antigenización, y observar la formación de rosetas después de un periodo adecuado de incubación. La roseta se define como un acúmulo celular que consiste en una célula

central portadora de anticuerpo que presenta por lo menos cuatro eritrocitos adheridos. Las células portadoras de anticuerpo pueden seleccionarse fácilmente e identificarse por microscopio de contraste de fases y microscopio electrónico. Se han descrito otras versiones de las pruebas de inmunocitoadherencia; por ejemplo: en una clase semejante de análisis se han utilizado partículas de bentonita revestidas de antígeno.

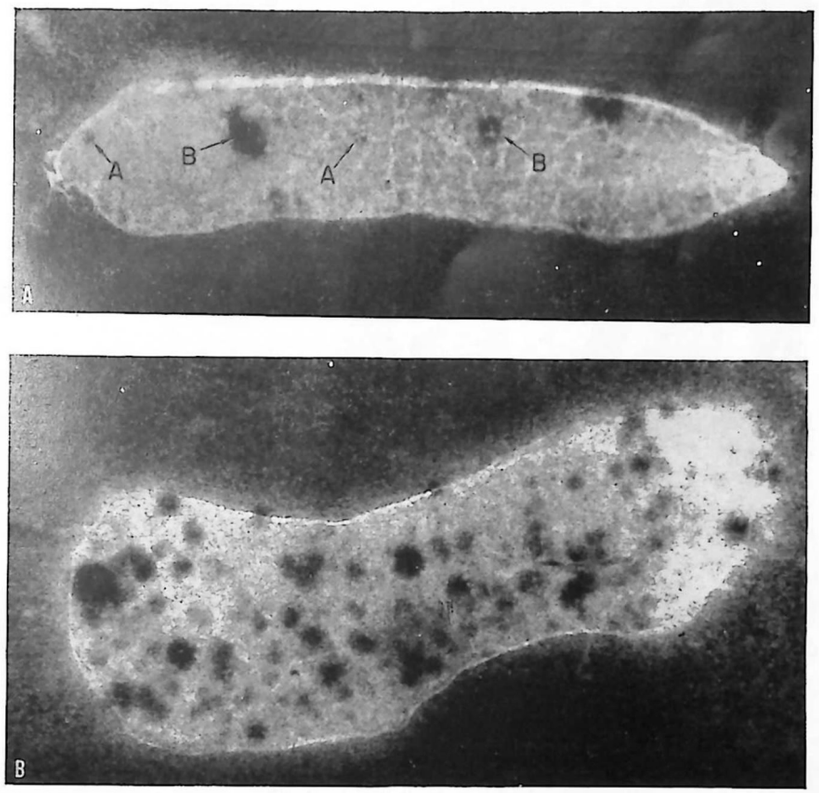


FIG. 6-7. Descubrimiento de focos de células productoras de anticuerpo en cortes de bazo de ratón. *A*, Corte del bazo completo de un ratón no inmunizado, sobre el que se colocó una capa de eritrocitos de oveja, agar y complemento (C′), se advierten focos de células que producen anticuerpos. Los focos suelen ser de dos tipos netos; "A" son los focos de tipo pequeño y nebulosos o de contorno poco neto; "B" los focos mayores y de tipo neto. *B*, Corte del bazo entero que se cubrió ulteriormente con eritrocitos de oveja, agar y C′, en el cual se advierte que predominan los focos de tipo grande. Este corte se tomó del bazo 10 días después de la inmunización, y se advierte el gran número de focos que ocurren en esta fecha. (Modificado de S. E. Berglund, P. A. Markey y S. E. Mergenhagen: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *126*:84, 1967.)

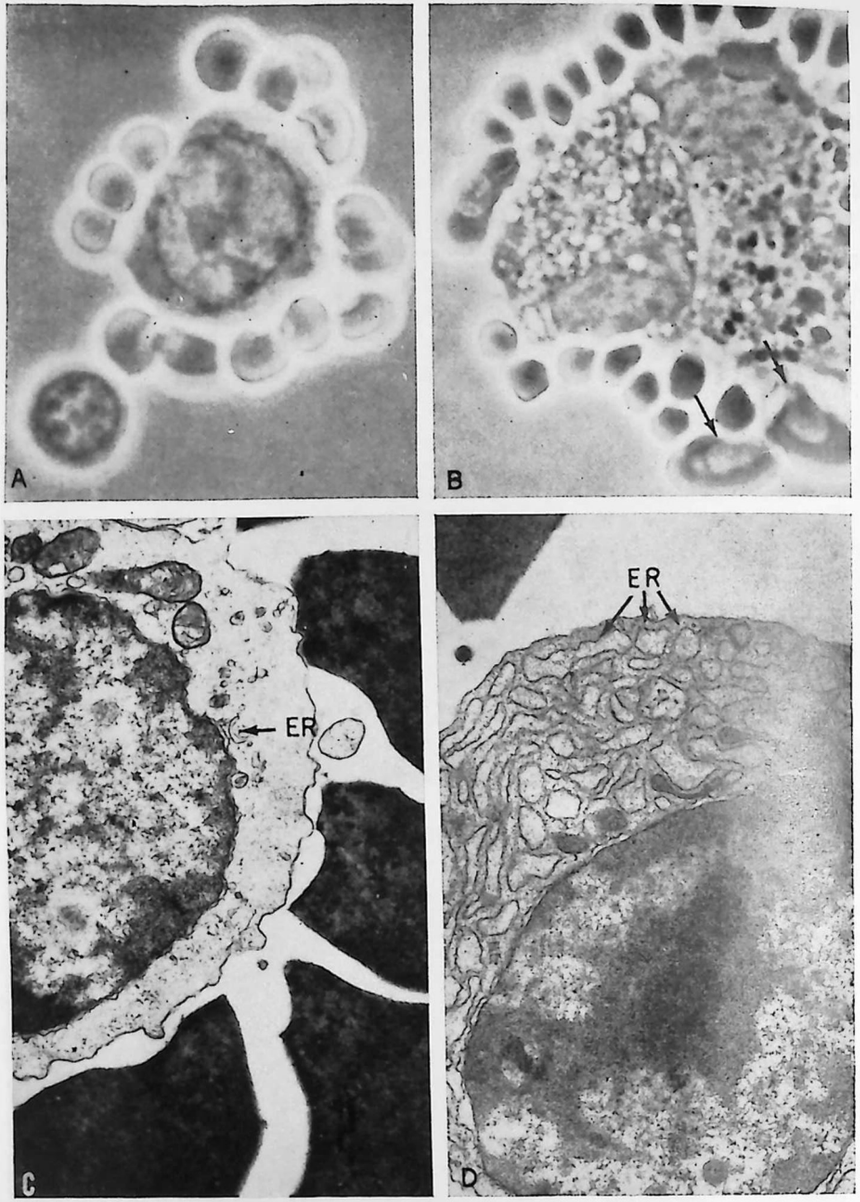


FIG. 6-8. Rosetas de eritrocitos formadas por células portadoras de anticuerpos en el ratón. *A,* Roseta de eritrocitos de oveja formada por un linfocito pequeño que produce anticuerpos. (Contraste de fases, × 2 000.) *B,* "Roseta mixta" de eritrocitos de oveja y ave formados por macrófagos sensibilizados pasivamente por una mezcla de suero de conejo contra eritrocitos de pollo y de oveja. Adviértanse los glóbulos rojos nucleados de pollo indicados por la flecha. (Contraste de fases, × 1 500.) *C,* Roseta de eritrocitos de oveja formada por una célula incipiente de la serie plasmacítica en la que se advierte un vestigio de retículo endoplásmico (ER). Los cortes delgados para microscopio electrónico no siempre pasan por zonas donde los eritrocitos estén en contacto con membranas plasmáticas de células portadoras de anticuerpos. (Microscopio electrónico, × 13 200.) *D,* Roseta de eritrocitos de oveja y célula plasmática. Adviértase la abundancia del retículo endoplásmico. En el ángulo superior izquierdo se advierte la punta de un eritrocito adherente. (Micrografía electrónica, × 13 200.) (Cortesía de los Dres. U. Storb, W. Bauer y R. Storb.)

N. *Aspectos celulares de la síntesis de anticuerpos*

Estimar la concentración sérica de anticuerpos se ha utilizado en la mayor parte de los estudios pasados sobre síntesis de anticuerpos. Sin embargo, los anticuerpos séricos sólo corresponden a los liberados que no guardan relación con las células y, en consecuencia, no manifiestan con exactitud el índice de síntesis. Estimar los anticuerpos séricos no puede resolver preguntas básicas importantes como estas: ¿En qué momento de la reacción inmunitaria y por qué tipos de células se forman las diversas subclases de anticuerpos? ¿Qué células son las progenitoras de las que elaboran anticuerpos y cuál es su conducta de diferenciación y proliferación durante la respuesta de anticuerpo? ¿Una célula puede producir anticuerpos de varias especificidades o de más de una especie molecular? ¿Hay células que contribuyen a la formación de anticuerpos pero que no los sintetizan? ¿Hay una célula de memoria de longevidad duradera y, en caso afirmativo, cuál es su identidad? ¿Dónde y de qué manera el antígeno actúa para estimular a las células para formar anticuerpos? Sólo valiéndose de estudios a nivel celular y subcelular con tipos conocidos de células pueden resolverse estas preguntas.

Se supone que la información específica en forma de antígeno o de algún componente dirigido por antígeno debe llegar a las células sensibles a antígeno y actuar directamente en ellas para producir anticuerpos. Sin embargo, la mayor parte de los ensayos para descubrir antígeno en estas células han fracasado. El antígeno falta en ellas o se presenta en cantidad muy pequeña. Quizá ello dependa de que suele metabolizarse rápidamente.

Al tratar a animales con dosis subletales grandes de rayos X a todo el cuerpo uno a dos días antes de administrar antígeno, la respuesta primaria se anula de manera intensa o completa. La facultad de estos animales para responder a una dosis ulterior de antígeno (respuesta anamnésica) también presenta inhibición. En cambio, si un "animal preparado" se somete a administración de rayos X, poco antes o poco después de la dosis anamnésica de antígeno, la inhibición producida es menor. El efecto de los rayos X en la respuesta de anticuerpo cede en cosa de semanas.

Los resultados de la administración de rayos X motivaron la teoría de que hay dos periodos en la formación de anticuerpos; a saber: una "fase de inducción" radiosensible, durante la cual las células son "preparadas" por antígeno, y una "fase de producción" radiorresistente y ulterior, durante la cual se elaboran anticuerpos. Se supone que las células vírgenes (inducibles) susceptibles de inducción por antígeno se hallan en un periodo particular de maduración que las torna muy susceptibles a los rayos X. A diferencia de las células inducibles, las inducidas (preparadas) y las que elaboran anticuerpo son más resistentes a los rayos X. Se ha comprobado que los linfocitos y las células plasmáticas de longevidad duradera son relativamente resistentes a los rayos X. Las células inducibles, inducidas y productoras de anticuerpos a veces se designan

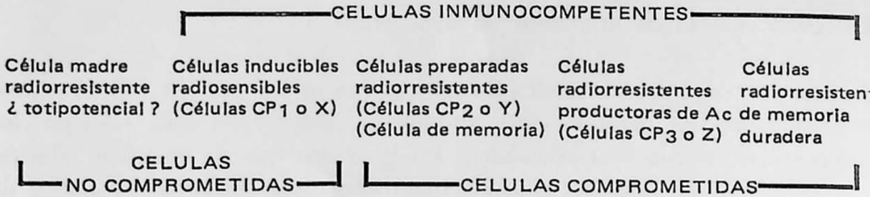


FIG. 6-9. Compartimientos hipotéticos de células que participan directamente con la producción de anticuerpos.

por las letras X, Y y Z, respectivamente, o alternativamente, como células progenitoras CP_1, CP_2 y productoras de anticuerpos CP_3 (fig. 6-9).

A diferencia del efecto supresor o inhibidor que tienen dosis grandes de rayos X en la respuesta primaria, dosis pequeñas de rayos X a todo el cuerpo administradas con intervalos críticos de horas a días después de la dosis primaria de antígeno apresuran y acrecientan notablemente la reacción primaria de anticuerpo. Es posible que las células preparadas sobrevivan a los rayos X mejor que muchas de las demás del ganglio, y que por el estímulo de proliferación ininterrumpido del antígeno persistente estas células preparadas se reproduzcan de manera desproporcionada en el tejido linfoide parcialmente agotado por los rayos X.

Un antígeno dado parece facilitar la producción de anticuerpo al estimular una población limitada de células "inducibles" para experimentar diferenciación y proliferación; por ello, pudiera postularse que dosis grandes de rayos X administradas antes del antígeno destruyen las células inducibles existentes o trastornan el índice con el cual se diferencian y proliferan.

La inmunocompetencia, por último, reaparece después de los rayos X; en consecuencia, cabe postular que hay una población de células madre radiorresistentes que pueden convertirse por diferenciación en células inducibles radiosensibles. Además, se postula que cuando estas últimas son inducidas por antígeno se tornan radiorresistentes y capaces de responder al estímulo ulterior de antígeno por proliferación y diferenciación en células más maduras que corresponden a las que elaboran anticuerpos. En consecuencia, la célula inducida es obligadamente una "célula de memoria" o "célula comprometida". Las células comprometidas incluyen las inducidas y las que elaboran anticuerpo.

La inducción de células linfoides después de la primera exposición a antígeno parece ser rápida. Se ha informado que aparecen datos citológicos de inducción en término de seis horas, y producción de anticuerpo en término de 24 horas. La primera dosis de antígeno comúnmente empleada puede ampliar la respuesta de muchas células más allá de la fase de inducción hasta la producción real de anticuerpos, probablemente porque persiste antígeno suficiente después de la fase de inducción para ser estímulo que desencadena la fase de producción de anticuerpos. Una hipótesis alternativa, pero menos interesante es que la inhibición de la formación de anticuerpos resultante de dosis

grandes de rayos X administradas durante la reacción primaria y no durante la secundaria, no dependen de diferencias en la susceptibilidad de las células inducible e inducida, sino del número de las células de este tipo que se presentan en el momento de administrar rayos X.

Las hipótesis mencionadas entrañan muchas incertidumbres; la principal es la duda acerca de la identidad de la célula inducible o de la célula inducida. Sin embargo, está comprobado que hay poblaciones de linfocitos de longevidad breve (días) y de longevidad duradera (años). Es muy atractiva la noción de que el linfocito de larga longevidad es una célula de memoria, pues ello podía explicar fácilmente la resistencia de la respuesta secundaria a los rayos X y la larga duración de la memoria. La hipótesis de que el linfocito longevo pudiera actuar como célula de memoria también se apoya en pruebas circunstanciales importantes; a saber: bajo el estímulo del antígeno, los linfocitos pequeños pueden transformarse en células pironinófilas grandes en proliferación que se considera representan una población de células que elaboran anticuerpos, las cuales, a su vez, pueden transformarse en linfocitos pequeños.

Para resumir: es probable que clonas de células madre radiorresistentes del individuo estén dotadas genéticamente de la capacidad de producir células inducibles. Por virtud de recambio natural regulado por homeostasia, se supone

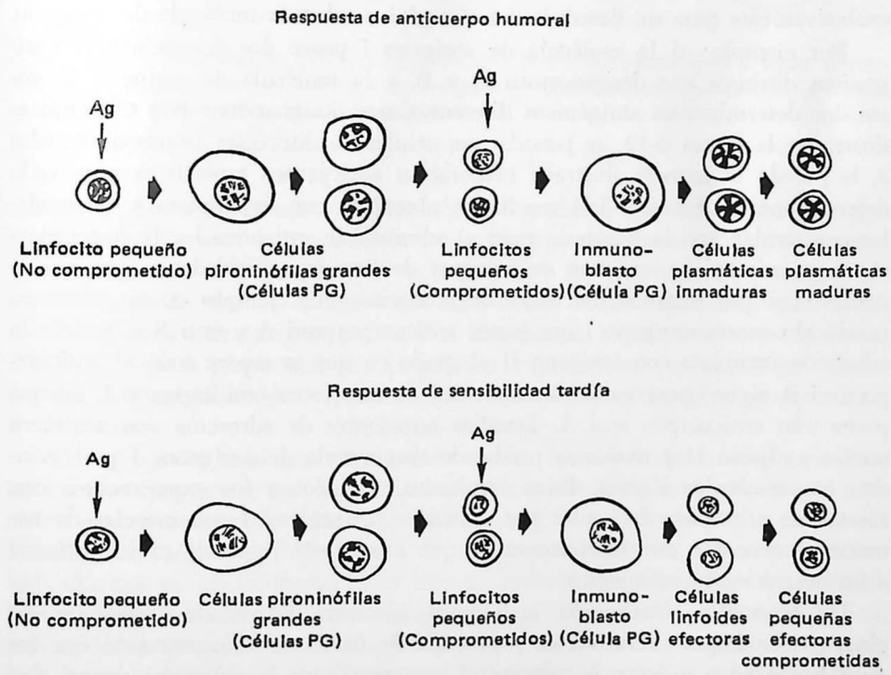


FIG. 6-10. Representación esquemática de posibles modulaciones celulares después de la estimulación de antígeno.

que estas células madre producen acúmulos constantes pequeños de células inducibles radiosensibles, que después de ser preparadas por antígeno corresponden a células de memoria radiorresistentes. Por virtud de la estimulación específica ulterior por antígeno, las células de memoria originan células que elaboran anticuerpo (figs. 6-9 y 6-10).

Según la teoría de selección clonal de Burnet, una célula debe tener la capacidad de formar anticuerpo contra un antígeno o, como máximo dos (ver cap. 8). Ello se ha llamado "noción de una célula y un anticuerpo". Hasta la fecha, la mayor parte de los datos experimentales apoyan esta hipótesis. Por ejemplo: al inyectar una mezcla de eritrocitos de gallina y de oveja al cobayo, cada una de las células que elaboran anticuerpos que surgen producen anticuerpos contra los eritrocitos de ave o de oveja, pero excepcionalmente, o nunca, contra ambos.

Un asunto importante que no se ha dilucidado, y al que se ha prestado escasa atención, se refiere a si una célula puede formar anticuerpos específicos para más de un sitio determinante antigénico en una molécula única de antígeno. Según la teoría de selección de clonas, se postula que una célula puede elaborar anticuerpos de una especificidad; esto es: exclusivamente contra un determinante antigénico o determinantes afines. De acuerdo con esta teoría, sería lógico suponer que un antígeno puro estimulara células de diferentes tipos clonales, cada uno de ellos capaz de elaborar anticuerpos específicos exclusivamente para un determinante antigénico sobre la molécula de antígeno.

Por ejemplo: si la molécula de antígeno I posee dos determinantes antigénicos distintos que designaremos A y B, y la molécula de antígeno II posee dos determinantes antigénicos diferentes, que designaremos B y C, como se ilustra en la figura 6-11, se postula que células de diferentes clonas designadas a, b y c de la manera ilustrada elaborarían anticuerpos específicos para cada determinante antigénico. Los resultados obtenidos con experimentos en modelos concuerdan con la hipótesis, pues al administrar antígenos I y II como mezcla o sucesivamente, resultan anticuerpos de tres especificidades, según puede demostrarse por estudios adecuados de adsorción. Por ejemplo: si un antisuero producido contra antígeno I que posee anticuerpos anti A y anti B experimenta adsorción completa con antígeno II al grado en que se separe todo el anticuerpo anti B, sigue conservando la capacidad de reaccionar con antígeno I, porque posee aún anticuerpos anti A. Estudios semejantes de adsorción con antisuero contra antígeno II y antisuero producido con mezcla de antígenos I y II brindan los resultados lógicos. Estos resultados, sumados a los experimentos con rosetas de eritrocitos formadas por animales antigenizados con mezclas de hematíes concuerdan con el concepto de que una célula responde exclusivamente a un determinante antigénico.

Un fenómeno relacionado, la llamada "doctrina del pecado antigénico original", tiene importancia teórica y práctica. Se funda en la observación que los seres humanos a quienes se administra vacuna contra la influenza de un tipo dado a menudo presentan título mucho mayor de anticuerpos contra otro tipo relacionado de virus de la influenza, con el cual hayan tenido experiencia,

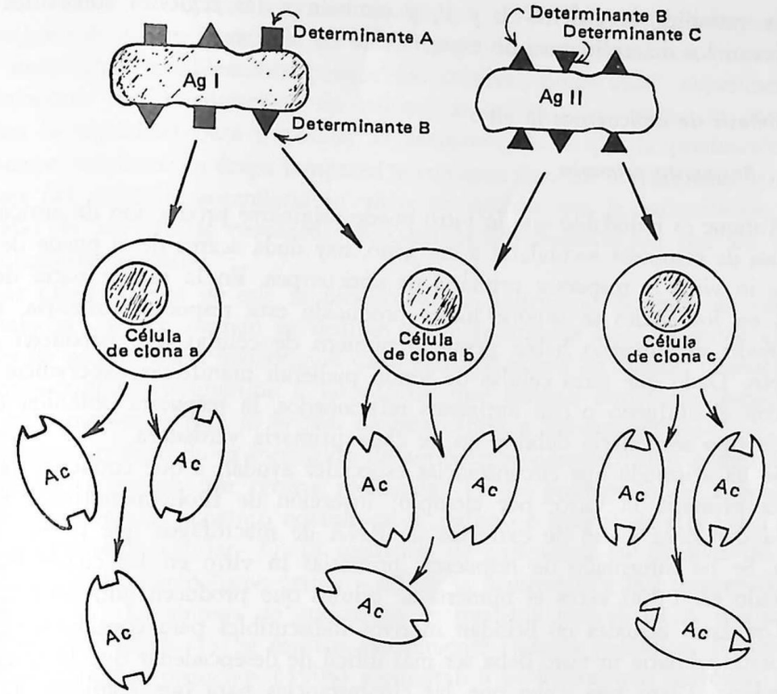


FIG. 6-11. Esquema de clonas de células que producen anticuerpos y están sintetizando anticuerpos para un determinante antigénico exclusivamente, aunque en la misma molécula de antígeno hay dos determinantes.

que contra el de la vacuna administrada. Se considera que ello representa una respuesta anamnésica a un determinante antigénico común a los dos antígenos, con la exclusión casi completa de la respuesta a los determinantes antigénicos específicos de la vacuna administrada. Se plantea como explicación que la detención selectiva de antígeno por algún mecanismo brinda mayor estímulo de clonas de células preparadas por la primera experiencia, que de las de células inducibles susceptibles de responder a los determinantes antigénicos específicos de la vacuna.

Otra pregunta es si una célula dada en un momento determinado produce anticuerpos que tienen un carácter, o varios; por ejemplo: anticuerpos que consisten exclusivamente en una clase de cadena L y en una clase de cadena P. Estudios de anticuerpos fluorescentes de células que producen un anticuerpo han indicado que en un momento dado sólo se elabora una especie de inmunoglobulina. Incluso en animales heterocigotos para alotipos de inmunoglobulina, una célula dada produce sólo un alotipo. Ello se llama la "noción de una célula y una inmunoglobulina". Dado que la mayor parte de las células producen anticuerpos sólo contra un determinante antigénico, la homogeneidad de las moléculas elaboradas por una célula determinada debe extenderse a las por-

ciones variables de cadenas L y P, y también a las regiones constantes que conllevan los determinantes de especificidad de alotipo.

O. *Síntesis de anticuerpos in vitro*

1. *Respuesta primaria*

Aunque es indudable que in vitro puede originarse producción de anticuerpo a causa de respuesta secundaria a antígeno, hay duda acerca de si puede demostrarse in vitro la respuesta primaria de anticuerpos. En la mayor parte de los casos en los cuales se supone haber producido esta respuesta primaria, antes de añadir el antígeno había pequeño número de células que producen anticuerpos. Dado que estas células de fondo pudieran manifestar experiencia previa con el antígeno o con antígenos relacionados, la respuesta obtenida quizá sea de tipo secundario débil y no de clase primaria verdadera.

Se ha afirmado que circunstancias especiales ayudan a que comience la respuesta primaria in vitro; por ejemplo: inyección de fitohemaglutinina en la célula donadora y uso de extractos de RNA de macrófagos que poseen antígeno. Se ha informado de respuestas primarias in vitro en las cuales ha aumentado en 1 000 veces el número de células que producen anticuerpos.

Los datos actuales no brindan motivos indiscutibles para considerar que la respuesta primaria in vitro deba ser más difícil de desencadenar que la respuesta secundaria. Claro está, cabe que las circunstancias para que comience la respuesta primaria sean más estrictas, sobre todo por cuanto pueden referirse a las relaciones mutuas de las células que participan en la producción de anticuerpos.

Uno de los principales propósitos de estudiar la producción de anticuerpo in vitro es definir el papel que tienen en la respuesta de anticuerpo los diversos tipos de células. Por desgracia, es probable que la producción de anticuerpos, incluso en la respuesta secundaria, excepcionalmente o nunca se haya logrado con preparados circunscritos a células de un tipo, incluso de dos tipos. Si pudieran lograrse medios para mantener las actividades normales de células en cultivo puro, podrían obtenerse muchos datos útiles al emplear técnicas de la índole de marcado con isótopos radiactivos e identificación de células únicas que producen anticuerpo.

2. *Respuesta secundaria*

Al tomar células de ganglios linfáticos de un conejo semanas o meses después de administrar una dosis primaria de antígeno, y colocarlas en cultivo de tejidos, para dar en breve plazo un segundo estímulo con antígeno, las células "preparadas" responden con producción de anticuerpo en término de dos a ocho días de manera anamnésica característica. La respuesta, que puede medirse por incorporación de aminoácidos radiactivos en el anticuerpo, se acompaña de síntesis explosiva de RNA y DNA (aproximadamente seis horas), división de

algunas células y transformación de células que no proliferan. Si la exposición al antígeno se difiere hasta una semana después de hacer el cultivo, no se produce anticuerpo, posiblemente porque las células "preparadas" experimentan rápidamente "desdiferenciación" en cultivo de tejidos, y al hacer lo anterior pierden la capacidad para responder al antígeno. Dado que la producción de anticuerpo comienza en etapa temprana y continúa durante dos semanas, o más, después del estímulo secundario in vitro, se supone que la estimulación por antígeno de las células preparadas bloquea la desdiferenciación que en otras circunstancias ocurriría.

Las observaciones de que la producción de anticuerpo depende de células "preparadas", y que cuando se utilizan simultáneamente dos antígenos el estímulo de proliferación que origina cada antígeno sobre las células productoras de anticuerpo se circunscribe a las células que forman anticuerpo específico para el antígeno, apoyan la noción de una célula y un anticuerpo.

Estudios in vitro de la formación de anticuerpos parecen haber comprobado los siguientes hechos con certeza moderada: 1) La producción de anticuerpo guarda relación con aumento notable en el índice de síntesis de RNA y DNA y de proliferación celular. 2) La aparición de anticuerpo en líquidos de cultivo depende de metabolismo activo y refleja la neosíntesis y la neosecreción de anticuerpo. 3) La síntesis de anticuerpo es mediada por el RNA mensajero de longevidad breve. 4) Se forman rápidamente cadenas peptídicas ligeras sobre polirribosomas pequeños (190S) y emigran a polirribosomas mayores (270-290S), que lentamente forman cadenas P (pesadas). En este sitio, se unen con las cadenas P y forman la molécula completa. La síntesis rápida de cadenas ligeras resulta en que hay exceso de las mismas, que se presentan en cantidades insignificantes en la orina normal. 5) La secreción de anticuerpos es un fenómeno que depende de energía. 6) La respuesta simultánea de anticuerpo a dos antígenos entraña dos poblaciones celulares. 7) El antígeno elaborado y modificado de los macrófagos es un complejo pesado (16S a 26S) de RNA y fragmento de antígeno. En algunos sistemas in vitro, por lo menos, el antígeno modificado por macrófagos es indispensable para estimular la formación primaria de anticuerpos por células linfoides.

P. *Secreción de anticuerpos por las células*

La secreción de los productos macromoleculares de las células animales ocurre por los siguientes mecanismos: 1) lisis de las células secretorias (secreción holocrina), 2) descamación de partes de la célula que incluyen el producto de secreción (secreción apocrina), y 3) secreción selectiva del producto (secreción merocrina).

Estudios de la producción de anticuerpos in vitro indican que los anticuerpos son liberados de las células que los sintetizan principalmente por secreción merocrina. Al parecer, pueden ser secretados incluso 20 minutos después de la síntesis. Cabe suponer que estructuras ligadas a la membrana que poseen anticuerpos se fusionan con la membrana citoplásmica y expulsan los

anticuerpos al exterior. La descarga puede ser polar, porque entre las células que producen anticuerpos y rosetas los eritrocitos adherentes a menudo se circunscriben a un lado de la célula. Es indiscutible que algunas células plasmá-

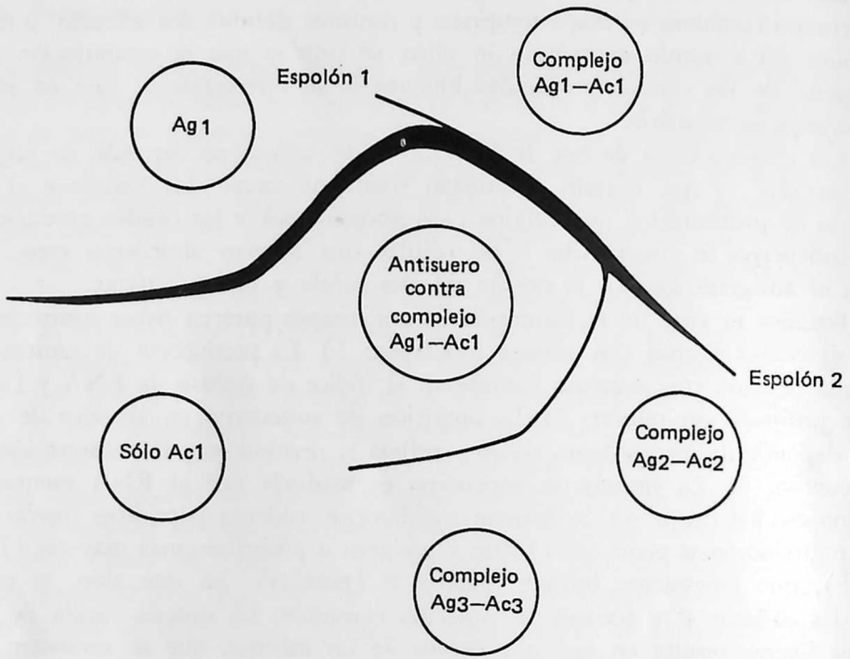


FIG. 6-12. Antianticuerpos producidos en conejos por antigenización con complejos de antígeno-anticuerpo. Los antianticuerpos se demuestran por reacciones de precipitina entre complejos de antígeno-anticuerpo y suero anticomplejo. Se ha utilizado el método de Ouchterlony de precipitina en gel para demostrar que la deformación de la molécula de anticuerpo producida por la unión con antígeno expone determinantes antigénicos "internos" (que de otra manera permanecerían "ocultos" dentro de la molécula de anticuerpo), que tienen la facultad de suscitar "antianticuerpos". Estos anticuerpos reaccionan exclusivamente con el anticuerpo en complejo y "deformado" por antígeno, y no por la molécula de anticuerpo sin formar complejo. Los sueros que poseían anticuerpo utilizados en el tipo de experimento ilustrado procedían de conejos del mismo alotipo sérico. El antisuero en la depresión central posee anticuerpo específico para los determinantes "descubiertos" del anticuerpo combinado, como se advierte por la línea de identidad común a los tres complejos que termina en el espolón 1. El antisuero en la depresión central también posee anticuerpos contra el antígeno 1, según indica la línea común gruesa formada por antígeno 1 y complejo de antígeno 1-anticuerpo 1, que termina en el espolón 2 entre las depresiones que poseen antígeno 1-anticuerpo 1 y antígeno 2-anticuerpo 2.

No se formó precipitado entre la depresión central y la que poseía anticuerpo 1 porque el determinante antigénico específico para el antianticuerpo permanece "oculto" en la molécula libre de anticuerpo. A pesar de que la depresión central posee anticuerpos específicos para el antígeno 1 y también contra el determinante descubierto sobre el antígeno en el complejo antígeno 1-anticuerpo 1, sólo es posible una línea porque el antígeno 1-anticuerpo 1 se desplaza como "complejo".

ticas mueren y liberan anticuerpos por lisis, lo cual correspondería a secreción holocrina.

No se ha dilucidado el carácter de las fuerzas que se supone conjugan el anticuerpo a la superficie de la célula secretoria, antes de la liberación, para permitir la adherencia de eritrocitos y la formación de rosetas. Sin embargo, es interesante que los eritrocitos de estas rosetas pueden separarse por agitación más fácilmente que los de rosetas en macrófagos que dependen de anticuerpos citófilos.

Q. *Anticuerpos*

El antianticuerpo se define como un anticuerpo que reacciona con una inmunoglobulina *porque es una molécula de anticuerpo y no sencillamente porque es una molécula de inmunoglobulina.* Cuando los anticuerpos presentan acción mutua con antígeno, las moléculas se deforman por las tensiones físicas que participan, y pueden quedar al descubierto determinantes antigénicos que en estado normal estaban "ocultos" dentro de la molécula de anticuerpo. Estos determinantes están sobre el segmento Fla de la cadena pesada adyacente al sitio de reacción de anticuerpo, y en algunos casos sobre el segmento Fc de la molécula. Los animales toleran por completo las moléculas propias de inmunoglobulina no deformadas; sin embargo, no toleran plenamente las moléculas de inmunoglobulina deformadas por antígeno, y a menudo responden al formar antianticuerpos contra los determinantes antigénicos descubiertos.

Las respuestas de antianticuerpo parecen tener importancia biológica respecto a apresurar la "depuración de antígeno" y a contribuir a enfermedades por autoinmunidad (ver cap. 23).

Los antianticuerpos que actúan sobre determinantes ocultos de la molécula de IgG pueden demostrarse con antisuero de conejo antigenizado con complejos de antígeno-anticuerpo que consisten en antígenos no relacionados y en sus respectivos anticuerpos producidos en otros conejos del mismo alotipo (figura 6-12).

Bibliografía

ALLANSMITH, M.: Development of immunity. Pediat. Digest (junio), *55*, 1967.

AMBROSE, C. T.: Biochemical agents affecting the inductive phase of the secondary antibody response initiated *in vitro*. Bact. Rev. *30:*408, 1966.

Antibodies: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. Vol. 32, 1967.

BYERS, V. S. Y SERCARZ, E. E.: The X-Y-Z scheme of immunocyte maturation. IV. The exhaustion of memory cells. J. Exp. Med., *127:*307, 1968.

BOYDEN, S. V.: Natural antibodies and the immune response. Advances Immunol., *5:* 1, 1966.

CLAMAN, H. N., CHAPERON, E. A. Y SELNER, J. C.: Thymus-marrow immuno-competence. III. The requirement for living thymus cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *127:*462, 1968.

DIXON, F. J., JACOT-GUILLARMOND, H. Y MCCONAHEY, P. J.: The effect of passively administered antibody on antibody synthesis. J. Exp. Med., *125:*1119, 1967.

DUTTON, R. W.: *In vitro* studies of immunological responses of lymphoid cells. Advances Immunol., *6:*253, 1967.
GELL, P. G. H. Y KELUS, A. S.: Anti-antibodies. Advances Immunol., *6:*461, 1967.
GOWANS, J. L.: Life-span, recirculation, and transformation of lymphocytes. Int. Rev. Exp. Path., *5:*1, 1966.
KABAT, E. A.: Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1968.
LEVINE, B. B.: Specificity of the anamnestic response to a double hapten conjugate in guinea pigs primed with a single hapten. J. Immunol., *99:*1173, 1967.
MAKINODAN, T. Y ALBRIGHT, J. F.: Proliferative and differentiative manifestations of cellular immune potential. Progr. Allerg., *10:*1, 1967.
MILLER, J. F. A. P.: Immunity in the foetus and the newborn. Brit. Med. Bull., *22:*21, 1966.
MILLER, J. F. A. P.: The thymus yesterday, today, and tomorrow. Lancet, *2:*1299, 1967.
MÖLLER, G.: Regulation of cellular antibody synthesis. Cellular 7S production and longevity of 7S antigen-sensitive cells in the absence of antibody feedback. J. Exp. Med., *127:*291, 1968.
NOSSAL, G. J. V.: Bases for the recognition of antigenicity. Proc. Amer. Cancer Soc. Conference on "Tumor Specific Antigens," Rye, N. Y., nov., 1967. Cancer Res. (por publicarse).
NOSSAL, G. J. V.: Mechanisms of antibody production. Ann. Rev. Med., *18:*81, 1967.
RAM, J. S.: Aging and immunological phenomena. J. Geront., *22:*92, 1967.
SMITH, R. T., MIESCHER, P. A. Y GOOD, R. A. (dirs.): Phylogeny of Immunity. Gainesville, University of Florida Press, 1966.
SMITH, R. T., GOOD, R. A. Y MIESCHER, P. A. (dirs.): Ontogeny of Immunity. Gainesville, University of Florida Press, 1967.
STAVITSKY, A. B. Y GUDSON, J. P., JR.: Role of nucleic acids in the anamnestic antibody response. Bact. Rev., *30:*418, 1966.
STEINER, L. A. Y EISEN, H. N.: Variations in the immune response to a simple determinant. Bact. Rev., *30:*383, 1966.
STERZL, J. Y SILVERSTEIN, A. M.: Developmental aspects of immunity. Advances Immunol., *6:*337, 1967.
STONE, S. H.: Cellular commitments to immune responses. Ann. Rev. Microbiol., *21:* 181, 1967.
STORB, U. Y WEISER, R. S.: Antibody-carrying cells in the immune response. I. Identification of "rosette"-forming cells by light microscopy. J. Reticuloendothel. Soc., *4:*51, 1967. II. Ultrastructure of "rosette"-forming cells. Ibid., *4:*69, 1967.
UHR, J. W. Y FINKELSTEIN, M. S.: The kinetics of antibody formation. Progr. Allerg., *10:*37, 1967.
UHR, J. W. Y MÖLLER, G.: Regulatory effect of antibody on the immune response. Advances Immunol., *8:*81, 1968.

CAPITULO **7**

Estados de alteración de la síntesis de anticuerpos

A. Tolerancia inmunológica específica adquirida de manera natural del feto a antígenos extraños (tolerancia fetal)
B. Tolerancia inmunológica específica adquirida de manera natural de la madre al feto (tolerancia por paridad)
C. Tolerancia inmunológica específica adquirida artificialmente, por inyección de antígenos extraños
D. Tolerancia inmunológica específica adquirida artificialmente a antígenos extraños, producida por ingestión de antígenos (tolerancia por alimentación)
E. Interrupción de la tolerancia inmunológica
F. Mecanismos que participan en la tolerancia inmunológica
G. *Inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas por fármacos, rayos X* y suero antilinfocito
H. Inhibición específica de la síntesis de anticuerpos por anticuerpos adquiridos pasivamente
I. Acrecentamiento inmunológico
J. Deficiencias de inmunoglobulinas
   1. Agammaglobulinemia hereditaria
   2. Aplasia tímica hereditaria (agammaglobulinemia de tipo suizo)
   3. Agammaglobulinemia adquirida primaria
   4. Agammaglobulinemias adquiridas secundarias
   5. Las llamadas disgammaglobulinemias
K. Exceso de inmunoglobulinas
L. Pruebas clínicas para enfermedades por deficiencia inmunológica
   1. Deficiencias de la formación de anticuerpos humorales
   2. Inmunidad celular
   3. Estimación de inmunoglobulinas séricas

A. *Tolerancia inmunológica específica adquirida de manera natural del feto a antígenos extraños (tolerancia fetal)*

La adquisición de intolerancia inmunológica por exposición a antígenos durante la vida fetal se llama "tolerancia fetal". Es ejemplo característico de este fenómeno el quimerismo sanguíneo permanente que se observa en los gemelos dicigotos de reses (cap. 6, apartado I; cap. 18, apartado P).

Hay pruebas de que la adquisición natural de tolerancia fetal a antígenos extraños es acontecimiento poco frecuente. Sin embargo, la aparición de tolerancia fetal a los antígenos de algunos parásitos que llegan al feto en ocasiones es catastrófica en fecha ulterior, por la falta de desarrollo de defensas específicas de anticuerpos contra los parásitos. Por ejemplo: la tolerancia probablemente sea la causa de la gran susceptibilidad de los animales neonatos a la producción de tumor por virus oncógenos. Como alternativa, la tolerancia de esta índole puede permitir que los microorganismos produzcan "infecciones silenciosas" y vivan en estado de comensalismo con el huésped.

Ejemplos de tolerancia inmunológica específica en padecimientos humanos en los cuales no se forman anticuerpos específicos demostrables son la neumonía de células gigantes de Hecht, enfermedad mortal dependiente del virus del sarampión, y algunos casos de vacuna progresiva.

B. *Tolerancia inmunológica específica adquirida de manera natural de la madre al feto (tolerancia por paridad)*

La observación de que las ratonas de una cepa endogámica que se han apareado repetidamente con machos de otra cepa endogámica con frecuencia conservan injertos de piel de animales de la "cepa paterna" durante largo tiempo, es ejemplo de la llamada "tolerancia por paridad". Otro ejemplo de esta índole es que la piel del neonato humano injertada a la madre suele persistir más que cuando se injerta al padre. El lactante puede presentar tolerancia a injertos de piel materna, lo que es manifestación de "tolerancia fetal". Se supone que células y fragmentos celulares portadores de antígenos de trasplante atraviesan la barrera placentaria en ambas direcciones y producen los estados de tolerancia antes descritos.

C. *Tolerancia inmunológica específica adquirida artificialmente, por inyección de antígenos extraños*

La tolerancia artificialmente adquirida fue demostrada inicialmente por Medawar y colaboradores, al someter a prueba la teoría de Burnet de que podría suscitarse tolerancia a antígenos extraños por exposición a los mismos durante la vida embrionaria o neonatal. Se administraron por inyección intravenosa células linfoides de una cepa animal a animales neonatos de otras cepas, para suscitar tolerancia. En etapa ulterior, los injertos de piel de los donadores de células se trasplantaron a los receptores de las mismas. El rechazo de injertos,

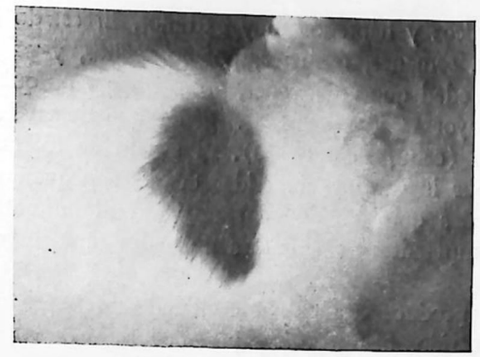


FIG. 7-1. Tolerancia inmunológica. Ratón de cepa A, completamente tolerante, que lleva un injerto dérmico CBA sano durante más de 100 días, a consecuencia de haber recibido inyección intravenosa de células esplénicas CBA en término de 12 horas del nacimiento. El injerto dérmico CBA se colocó a las seis semanas de edad. (Según P. S. Russell y A. P. Monaco: *The Biology of Tissue Transplantation*. Boston, Little, Brown & Co., 1965.)

que suele ocurrir en una a dos semanas, no se presentó y muchos animales conservaron el injerto durante largo tiempo sin signos de expulsión, lo cual indicó que se había logrado tolerancia. En la figura 7-1 se muestra un ratón tolerante con un aloinjerto cutáneo de larga duración.

La tolerancia inmunológica producida artificialmente se logra con mayor facilidad en el animal inmunológicamente inmaduro con antígenos que guardan íntima relación con los propios del individuo. Quizá ello resulte de que, desde el punto de vista teórico cualquier animal es, de modo inherente, "parcialmente tolerante" a cualquier antígeno relacionado con sus propios antígenos. Probablemente nunca se logre tolerancia completa a antígenos de tejidos xenógenos. Los antígenos solubles que pueden lograr equilibrio fácilmente entre los compartimientos vascular y extravascular y difundir para llegar a todo el tejido linfoide son más eficaces para producir tolerancia que los antígenos no solubles o en partículas. Se acepta, en general, que la tolerancia se produce más fácilmente por dosis grandes y repetidas de antígenos; sin embargo, se afirma que en algunos sistemas dosis muy pequeñas también pueden suscitar tolerancia. El efecto de la dosis pudiera guardar relación con el estado de agregación o conglomeración del antígeno, pues se ha comprobado que, en tanto que la seroalbúmina bovina (SAB) conglomerada que se fagocita rápidamente es antigénica, la SAB no conglomerada produce tolerancia. Al administrar un preparado de SAB a un conejo y extraer horas después suero, este último posee únicamente SAB circulante no conglomerada, porque la conglomerada ha sido "filtrada" o eliminada biológicamente por el sistema reticuloendotelial del animal. El suero de esta índole produce fácilmente tolerancia en otro animal.

La capacidad de un antígeno para suscitar tolerancia en un animal parece estar en razón inversa de la antigenicidad de la substancia para el animal. Sin embargo, suele poderse producir artificialmente, con dosis adecuadas, tolerancia

a antígenos proteínicos y haptenos muy extraños. El estado de tolerancia por lo regular continúa semanas, o meses, por lo menos, y es más duradero en animales de mayor edad que en jóvenes, posiblemente porque en estos últimos se elaboran con mayor rapidez células vírgenes que tienen la facultad de responder a antígenos (células inducibles). El estado de tolerancia puede reforzarse y alargarse por inyecciones repetidas de dosis pequeñas de antígeno, en realidad tan pequeñas que cuando se transfieren al animal tolerante células linfoides inmunocompetentes de animales normales rápidamente elaboran anticuerpos.

La tolerancia se produce con mayor facilidad con haptenos y antígenos de la índole de polisacáridos neumocócicos y polipéptidos de síntesis de configuración D, que se metabolizan en medida escasa o nula. Si este fenómeno se desarrolla para un antígeno, suele afectar más de una clase de anticuerpo. Por ejemplo: la tolerancia inducida con el hapteno cloruro de picrilo produce incapacidad para presentar sensibilidad tardía y para producir anticuerpos humorales de las varias clases. El hapteno probablemente persista en las células y los tejidos durante largo tiempo, y se considera que llega a células inmunológicamente competentes y se introduce en ellas.

El estado de tolerancia se provoca con mayor facilidad en animales adultos después de tratamientos inmunosupresores que consisten en rayos X, fármacos inmunosupresores o cortisona, que lesionan o destruyen el tejido linfoide. En consecuencia, cabe suponer que en el animal inmaduro y en el adulto la capacidad para suscitar tolerancia depende del grado de incompetencia inmunológica.

Es difícil producir tolerancia en animales que han sido preparados con antígeno. Probablemente ello dependa de que la tolerancia no se suscita fácilmente en células de memoria, o de que el número de células inducibles, células de memoria, o ambas, es más alto en el animal preparado.

Dado que los animales en los que se ha producido tolerancia parcial elaboran anticuerpos de avidez escasa, se ha propuesto que las células que en primer lugar se tornaron tolerantes son aquellas que de lo contrario hubieran formado anticuerpos de gran avidez. Quizá ello dependa de que las células capturen antígeno más fácilmente que aquellas que elaboran anticuerpo de baja avidez.

D. *Tolerancia inmunológica específica adquirida artificialmente a antígenos extraños, producida por ingestión de antígenos (tolerancia por alimentación)*

Puede producirse un estado de tolerancia inmunológica al alimentar al sujeto con un hapteno o un antígeno. El fenómeno de inducción por esta vía puede facilitarse por virtud de algún mecanismo desconocido por el hecho de que el antígeno absorbido sea transportado directamente al hígado por el sistema portal, considerando que el antígeno inyectado directamente en la circulación portal suscita tolerancia más fácilmente que el inyectado en la vena yugular. Se ha propuesto la hipótesis de que el hígado pudiera actuar para deshacer

la conglomeración del antígeno y de esta manera facilitar la aparición de tolerancia.

E. *Interrupción de la tolerancia inmunológica*

Ya mencionamos que la interrupción de la tolerancia inmunológica por rayos X puede resultar sencillamente de desequilibrio del mecanismo homeostático inmunológico producido al matar un segmento de la población de células linfoides, lo cual "deja lugar" para la producción de un nuevo conjunto de células inducibles a partir de las células madre que sobreviven. Otra forma de interrumpir la tolerancia, que tiene interés particular, consiste en administrar un antígeno de reacción cruzada que guarde relación lejana con el utilizado para crear tolerancia. Por ejemplo: si los animales que se han hecho tolerantes a SAB se tratan con un antígeno relacionado, de la índole de seroalbúmina humana (SAH), su tolerancia se anula y producen, además de anticuerpos específicos para SAH, anticuerpos que reaccionan con SAH y SAB. Es necesario percatarse de que la mayor parte de las moléculas de antígeno poseen varios determinantes de antígeno, y que la tolerancia completa a la molécula exige tolerancia a todos los sitios determinantes a los cuales el animal responde de manera normal. La situación en la cual un animal puede ser tolerante a algunos determinantes de un antígeno, y no a otros, se llama intolerancia parcial. La interrupción de la tolerancia que antes indicamos puede referirse únicamente a un determinante antigénico común a SAB y SAH.

Tiene interés particular que interrumpir la tolerancia al cloruro de picrilo puede entrañar capacidad para formar anticuerpos humorales sin que se modifique la tolerancia a la hipersensibilidad tardía. Ello sugeriría que los dos estados dependen de distintos mecanismos.

F. *Mecanismos que participan en la tolerancia inmunológica*

La base de la tolerancia inmunológica probablemente estribe en destrucción o acción inhibitoria de antígeno sobre células inducibles, que de otra manera serían capaces de proliferar, diferenciarse y producir anticuerpos específicos para el antígeno determinado. Pruebas recientes indican que la tolerancia entraña células inducibles y posiblemente células preparadas, pero no células madre. La observación de que se facilita establecer tolerancia en el animal virgen al administrar agentes inmunosupresores, de la índole de rayos X (que destruyen células inducibles), concuerda con esta hipótesis. Cabe que el restablecimiento natural de la tolerancia resulte de nuevas células inducibles que surgen de células madre no tolerantes. Una hipótesis para explicar la tolerancia es que dosis grandes de antígenos "hiperestimulan" las células inducibles, las cuales mueren sin proliferar. Como alternativa, es lógico suponer que una célula que porta en su superficie anticuerpo o configuración semejante a anticuerpo pudiera morir por acción de C′ siempre que el anticuerpo active C′ y haya antígeno en cantidad suficiente (ver cap. 12).

La observación de que transcurre un periodo de latencia de días entre la antigenización y la adquisición de tolerancia sugiere que, por el estímulo del antígeno, las células inducibles pueden cursar por distintas etapas de reactividad al antígeno; la primera sería la respuesta de tolerancia y la segunda la respuesta de producción de anticuerpo. Según esta hipótesis, si hay antígeno en contacto con todo el tejido linfoide en concentración adecuada, pudiera imponer tolerancia sobre todas las células inducibles para el antígeno particular al pasar estas células por la fase de susceptibilidad a la tolerancia. Incluso si se supone que haya "células tolerantes" en el animal tolerante y que quedan permanentemente bloqueadas, se necesitaría persistencia del antígeno para bloquear nuevas células inducibles en diferenciación con el propósito de conservar la tolerancia. Sea como sea, en el animal no reactivo que se ha tornado tolerante por una dosis primaria de antígeno, la célula inducible es el "blanco" más verosímil de la tolerancia, y las células con memoria y las que elaboran anticuerpos son los blancos menos probables.

En animales que elaboran anticuerpos, los cuales se han tornado tolerantes con dosis grandes de antígenos, debieran participar todas las células antes mencionadas. Se ha propuesto que la tolerancia provocada en un animal preparado difiere de este fenómeno y debe llamarse "agotamiento inmunológico".

Es probable que los mecanismos que participan en los varios periodos de tolerancia sean semejantes, desarróllese la tolerancia en el adulto, el feto o el neonato, y sean los antígenos "propios" o extraños. Comprender a fondo la tolerancia inmunológica indudablemente aclarará muchos problemas importantes.

G. Inhibición de la síntesis de inmunoglobulina por fármacos, rayos X y suero antilinfocito

La inmunosupresión inespecífica a veces es útil para prevenir o limitar respuestas de anticuerpos perjudiciales para el individuo, de la índole de las que participan en estados de autoinmunidad, alergias o rechazo de aloinjertos. El resultado definitivo es menor reactividad a los antígenos. Por desgracia, los agentes utilizados no son selectivos e inhiben la respuesta de anticuerpos a toda la gama de antígenos, incluidos inmunógenos para patógenos, y no únicamente para los antígenos atacantes específicos. Cabe efectuar inmunosupresión por varios mecanismos; los métodos principales que han resultado útiles en clínica, experimentalmente, o en ambos campos, son agentes químicos y fármacos, radiación, hormonas esteroides y suero antilinfocito xenógeno (SAL).

Los agentes químicos o fármacos utilizados como inmunosupresores pueden clasificarse en varios grupos importantes. La mayor parte atacan selectivamente las células en proliferación y, por ello, impiden la cadena de acontecimientos que culmina en la respuesta de anticuerpo. Se trastorna la síntesis de DNA por agentes de alquilación (ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, busulfán), antimetabolitos purínicos (6-mercaptopurina, azatioprina, 6-tioguanina) y análogos pirimidínicos (5-fluorouracilo, 5-bromodesoxiuridina). Los antagonistas del ácido fólico (ametopterina, y su derivado metilado llamado metotrexato) tienen el mismo efecto último de inhibir la síntesis de DNA y RNA, al bloquear la formación de varios precursores esenciales. Algunos antibióticos (puromicina, Mitomycin, actinomicina D) han resultado menos útiles clínica y experimentalmente por su elevada toxicidad. En términos generales, la azatioprina (Imuran) y el metotrexato tienen utilidad máxima para alargar la supervivencia de aloinjertos porque son menos tóxicos que otros agentes.

La radiación se ha utilizado durante muchos años para matar de manera selectiva las células en proliferación. Se inhibe más fácilmente la producción de anticuerpos humorales que la aparición de sensibilidad tardía. Las dosis subletales de rayos X sólo son útiles para inhibir la actividad inmunológica durante una a dos semanas, después de lo cual degenera el tejido linfoide. Pueden emplearse dosis letales que suprimen por completo la respuesta inmunológica. Sin embargo, exigen transfusión con médula ósea o gran número de leucocitos periféricos para substituir al tejido medular y linfoide destruido. Los elementos injertados no sólo restablecen las defensas contra los patógenos sino, por desgracia, producen una reacción de injerto contra huésped. Sin embargo, este tratamiento combinado fue empleado en clínica en algunos trastornos hematológicos, y ha tenido especial utilidad cuando se complementa con agentes inmunosupresores para vencer la reacción de injerto contra huésped (ICH) producida por las células transfundidas (ver cap. 18).

Las hormonas esteroides que más se emplean para inmunosupresión son cortisona y adrenocorticotropina (ACTH). Desde hace tiempo se sabe que estas hormonas tienen la facultad de inhibir muchas clases de reacciones inmunitarias, y que probablemente actúen por distintos mecanismos. En el caso de trasplante de órganos humanos, es método corriente utilizar cortisona con azatioprina o una combinación semejante de agentes inmunosupresores.

El suero antilinfocito (SAL) producido en animales xenógenos es el inmunosupresor más eficaz (ver también cap. 18). Como su nombre indica, es un antisuero producido en una especie contra células linfoides de otra especie. Un ejemplo es el suero equino antilinfocito humano, producido en el caballo al inyectar células de bazo y timo humanos. Las pruebas de aglutinación de linfocitos y citotoxicidad in vitro no han brindado indicación segura acerca del mecanismo de acción de SAL, ni proporcionado algún medio para valorar su actividad inmunosupresora. Aunque se desconocen con exactitud los mecanismos por virtud de los cuales actúa el suero antilinfocito, pudieran limitarse a las fases central y efectora de la respuesta inmune. Por los mecanismos de producir muerte de algunas células linfoides o "bloquear" su actividad, es posible que SAL logre lo siguiente: 1) inhibir la producción y liberación de anticuerpos, y 2) inhibir la actividad efectora de anticuerpos y células inmunes. La acción principal pudiera consistir en inhibir la sensibilidad tardía y la inmunidad celular. Al parecer, tiene acción preferente sobre células de la serie linfocítica en comparación con las de la serie plasmacítica, y en dosis limitadas suprime la aparición de sensibilidad tardía sin inhibir de manera intensa la producción de anticuerpos humorales. El suero antilinfocito disminuye la reacción tuberculínica pero no la reacción de anafilaxia cutánea pasiva en sujetos

sensibilizados. Ello pudiera resultar de acción preferente en los linfocitos que dependen del timo; en este sentido, es notable que la timectomía en el adulto aumente la acción del suero antilinfocito. Aunque su uso entraña algunos peligros, y con el empleo continuado tiende a aparecer resistencia específica, el suero antilinfocito promete ser el agente inmunosupresor óptimo y menos tóxico disponible. En la actualidad, se está introduciendo para uso clínico en trasplantes de órganos.

H. *Inhibición específica de la síntesis de anticuerpos por anticuerpos adquiridos pasivamente*

Mencionamos en el capítulo 6 que se ha informado que la administración de anticuerpo IgG inhibe la producción de anticuerpo IgM. Se han expresado opiniones contradictorias para explicar este fenómeno. No goza de favor la hipótesis de que el anticuerpo administrado actúa al lograr "depuración inmunitaria" del antígeno. Es más probable que el anticuerpo establezca competencia con células inducibles en cuanto al antígeno (fig. 7-2).

I. *Acrecentamiento inmunológico* (ver también capítulos 12 y 18)

El fenómeno de acrecentamiento inmunológico ha sido estudiado por Kaliss en un sistema de aloinjerto tumoral. Se advirtió que los aloinjertos tumorales en ratones, que normalmente eran rechazados en término de ocho a 10 días, seguían creciendo (crecimiento acrecentado) y causaban la muerte de animales

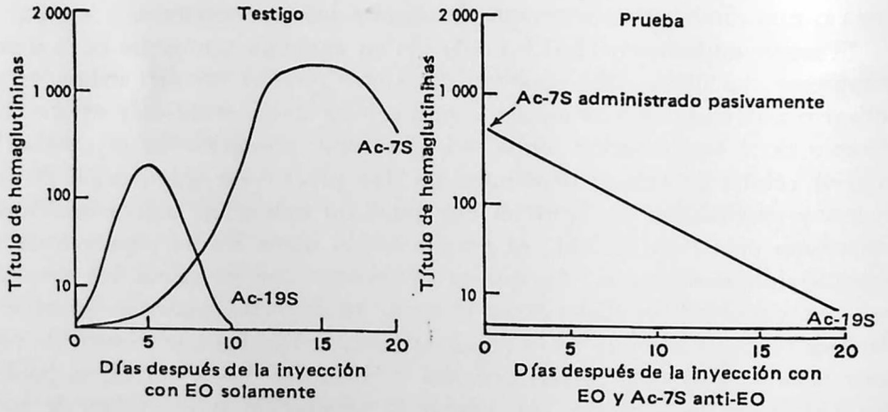


FIG. 7-2. Esquema de la inhibición por retroalimentación de la producción de anticuerpos 19S y 7S por anticuerpo 7S administrado pasivamente en ratones antigenizados con eritrocitos ovinos (EO). Los ratones testigo a los cuales se administraron únicamente eritrocitos ovinos (izquierda) formaron anticuerpos 19S y 7S. Los ratones de prueba, a los cuales se administraron eritrocitos ovinos y anticuerpo 7S anti EO, no formaron anticuerpos contra los eritrocitos de oveja de tipo 19S ni 7S. El anticuerpo 7S administrado pasivamente presentó disminución en el tiempo que abarcó el estudio, y causó inhibición por retroalimentación de la producción de anti EO 19S y 7S.

que habían sido antigenizados con células tumorales muertas antes de inocular tumor vivo. También podía producirse acrecentamiento de manera pasiva con antisuero de ratones antigenizados con tumor muerto. El acrecentamiento de aloinjertos de tejidos normales, de la índole de piel, también es fenómeno demostrable, aunque estos injertos no duran permanentemente.

No se han dilucidado plenamente los mecanismos que participan en el acrecentamiento. Una teoría es que el anticuerpo reviste las células injertadas y las protege contra el ataque por células inmunitarias (ver cap. 12, apartado A). Otra hipótesis es que el anticuerpo actúa a nivel de la respuesta inmunitaria central para impedir la producción de "células inmunes", que de lo contrario se desarrollarían y destruirían los aloinjertos al atacarlos directamente. Este efecto pudiera ser semejante a la "desviación inmunitaria" (ver cap. 17, apartado B).

Pruebas recientes indican que los "anticuerpos acrecentadores" en ratones pertenecen a la subclase particular de inmunoglobulinas de la fracción sérica $\gamma 2$. En consecuencia, pudieran actuar al inhibir la producción de "anticuerpos protectores" por un mecanismo de retroalimentación.

J. *Deficiencias de inmunoglobulinas* (ver cuadro 7-1)

1. *Agammaglobulinemia hereditaria*

Dado que la respuesta de anticuerpos está bajo regulación genética, fue comprensible el descubrimiento de Bruton de una enfermedad hereditaria en varones en la cual hay defecto de la producción de anticuerpos IgA, IgM y, particularmente, IgG; es la forma ligada al sexo de agammaglobulinemia (AGG) congénita. Estos niños carecen de centros germinativos y células plasmáticas, producen anticuerpo humoral escaso o nulo y mueren fácilmente por infecciones bacterianas después que se han agotado los anticuerpos adquiridos de la madre (en nueve meses, aproximadamente), a menos que se protejan con antisuero y antibióticos. Los agentes infectantes más frecuentes son estafilococos, estreptococos, neumococos y *H. influenzae*. Son raras las infecciones por virus, otras bacterias gramnegativas, protozoarios y hongos. Los ganglios linfáticos son pequeños y mal desarrollados, y faltan las isoaglutininas naturales de grupo sanguíneo. Estos lactantes suelen restablecerse de infecciones virósicas y presentan inmunidad específica, porque la capacidad para adquirir sensibilidad tardía no suele estar gravemente inhibida, o porque cantidades pequeñísimas de anticuerpos humorales pudieran ser suficientes para neutralizar virus. Muchos pacientes de agammaglobulinemia presentan disminución de la facultad para rechazar aloinjertos cutáneos y, en ocasiones, estos injertos se conservan permanentemente. Es probable que los linfocitos del paciente de agammaglobulinemia sean normales, pero que sean anormales los precursores de la serie plasmacítica. En consecuencia, no se afecta la sensibilidad tardía, que se supone depende principalmente, si no de manera exclusiva, de linfocitos.

En pacientes de agammaglobulinemia pueden ocurrir hiperplasia de células del retículo y varias manifestaciones de enfermedades de la colágena, de la

Cuadro 7-1. ENFERMEDADES POR DEFICIENCIA INMUNOLÓGICA EN SERES HUMANOS

Enfermedad	*Causa*	*Serie celular más afectada*	*Inmunidad celular*	*Concentraciones séricas de inmunoglobulinas*			
				IgG	*IgA*	*IgM*	*IgD*
Agammaglobulinemia hereditaria (Bruton)	Tendencia recesiva ligada al sexo	Plasmacítica	Normal	↓ F	↓ F	↓ F	↓ F
Aplasia tímica hereditaria (tipo suizo)	En la mayor parte, tendencia autosómica recesiva; en algunos casos, tendencia recesiva ligada al sexo	Dependiente del timo (ocasionalmente plasmacítica)	No hay	↓ F	↓ F	↓ F	D
Agammaglobulinemia adquirida primaria	Se desconoce	Plasmacítica		↓	↓	↓	↓
Disgammaglobulinemia *							
Tipo 1	Recesiva ligada al sexo			↓	↓	↑	↑ N
Tipo 2				N ↓	↓	↓	D
Tipo 3				N	↓ F	N	D
Ataxia y telangiectasias hereditarias			Anormal	N	F	N	D
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Recesiva ligada al sexo		Disminuida	N	↑	N ↓	D

F = Falta ↑ = Aumentada
N = Normal D = Se desconoce ↑ = Normal o aumentada N = Normal o disminuida
↓ = Disminuida ↓ = Disminución o F = falta ↓ = Normal o disminuida

* Esta es una de las varias clasificaciones propuestas.

FIG. 7-3. Agammaglobulinemia de tipo suizo. Varoncito de ocho meses de edad con hipogammaglobulinemia, linfopenia y timo rudimentario. El síndrome en este paciente consistió en desmedro, moniliasis, neumonía crónica, diarrea y fiebre. El niño no respondió a globulina gamma y antibióticos. Murió a los 10 meses de edad a causa de neumonía e inanición. (Cortesía de la Dra. Jane Schaller.)

índole de artritis reumatoide. Un descubrimiento de interés particular es que los síntomas artríticos ceden al administrar globulina gamma de varias fuentes.

2. *Aplasia tímica hereditaria (agammaglobulinemia de tipo suizo)*

La enfermedad guarda relación con desarrollo embrionario defectuoso del timo. De manera invariable falta la capacidad para desarrollar sensibilidad tardía, y es requisito obligado para el diagnóstico. Aunque suele descubrirse deficiencia que afecta IgA, IgG e IgM, el cuadro es muy variable y en algunos casos se observan todas las inmunoglobulinas. Los ganglios linfáticos presentan aplasia o hipoplasia, con centros germinativos escasos o nulos. Poseen células plasmáticas sólo cuando en el suero hay inmunoglobulinas. En el timo hay aplasia y se advierte mayor susceptibilidad a muchas enfermedades infecciosas o a la mayor parte de las mismas, especialmente virosis, tuberculosis y candidiasis (moniliasis). La linfopenia es corriente, no se rechazan los aloinjertos y los linfocitos no responden a las actividades blastógenas de la fitohemaglutinina (PHA). Parecen participar dos mecanismos de transmisión, uno de los cuales depende de carácter autosómico recesivo que afecta varones y mujeres, y el segundo de carácter ligado a X que ataca varones (fig. 7-3).

3. *Agammaglobulinemia adquirida primaria*

Es una enfermedad idiopática de desarrollo rápido que puede ocurrir en cualquier edad y en varones y mujeres. Las inmunoglobulinas no están tan disminuidas como en la agammaglobulinemia hereditaria. Los familiares a menudo presentan anomalías inmunológicas de la índole de lupus, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica. La enfermedad suele complicarse de bronquiectasia y un síndrome semejante al esprue, en el que no se observa el aplanamiento característico de las vellosidades intestinales que se advierte en el esprue no tropical.

4. *Agammaglobulinemias adquiridas secundarias*

Son estados de disminución de la concentración de inmunoglobulinas séricas, dependientes de pérdida excesiva de proteínas, como ocurre en nefrosis, estados de hipercatabolia y disminución de la síntesis por desnutrición o destrucción de tejido linfoide por neoplasia. En lo que se refiere a las neoplasias que elaboran inmunoglobulinas, es patente que la clase de inmunoglobulina producida por la neoplasia está aumentada, y las demás disminuidas.

5. *Las llamadas disgammaglobulinemias*

Otro grupo de enfermedades en las cuales hay producción anormal de inmunoglobulinas se han llamado disgammaglobulinemias. La disgammaglobulinemia de tipo 1 se caracteriza por aumento de la concentración de IgM, y a veces de IgD, y por deficiencia de IgA e IgG. Este cuadro de disgammaglobulinemia aparece en varones como enfermedad ligada al sexo. En niñas es enfermedad adquirida menos grave. Los pacientes a menudo presentan estados característicos de enfermedad por autoinmunidad, que incluyen neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia y lesiones renales. Se advierten abundantes células plasmáticas que se tiñen positivamente con el colorante PAS, porque IgM es rica en carbohidratos. La enfermedad tiende a progresar a malignidad.

En la disgammaglobulinemia de tipo 2 la concentración sérica de IgA e IgM es baja, y la de IgG está en cifras normales o casi normales. Sin embargo, la IgG que se observa probablemente carezca de actividad de anticuerpo, pues el estímulo por antígeno no suscita anticuerpo específico.

La disgammaglobulinemia de tipo 3 se caracteriza por deficiencia de IgA. En 80 por 100 de estos pacientes, aproximadamente, hay ataxia y telangiectasias hereditarias. La secreción mucosa carece de IgA pero posee IgG. Sin embargo, son muy susceptibles a las infecciones broncopulmonares y de senos paranasales. Hay disminución de la respuesta de sensibilidad tardía.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un síndrome recesivo ligado al sexo que se caracteriza por gran susceptibilidad a la infección. La concentración sérica de IgA suele estar aumentada, la de IgG es normal, y la de IgM baja o normal. Dado que no suele haber isoaglutininas séricas, IgM puede carecer de actividad de anticuerpo. Hay inhibición de la respuesta de sensibilidad tardía.

K. *Exceso de inmunoglobulinas*

El aumento de la concentración sérica de inmunoglobulinas (hipergammaglobulinemia o hiperinmunoglobulinemia) puede resultar de aumento de todas las inmunoglobulinas, de muchas de ellas o de una sola. En el primer caso la causa es policlonal, y en el último suele ser monoclonal y resulta de células neoplásicas que producen globulinas, por ejemplo, células plasmáticas.

Un estímulo antigénico potente, de la índole de infección bacteriana crónica, suele causar hipergammaglobulinemia difusa. De cuando en cuando, el

aumento de alguna inmunoglobulina, de la índole de la concentración aumentada de IgM en la tripanosomiasis, es desproporcionado.

Por algún motivo desconocido, la regeneración rápida del hígado origina hipergammaglobulinemia difusa. En consecuencia, este fenómeno se observa en enfermedades con regeneración hepática después de lesiones de esta víscera.

La hipergammaglobulinemia difusa intensa también guarda relación con algunas neoplasias y con las "enfermedades de la colágena", muchas de las cuales pudieran ser de carácter "autoinmunitario" o alérgico. Las hipergammaglobulinemias neoplásicas dependen principalmente de mieloma múltiple (tumor de células plasmáticas), macroglobulinemia de Waldenström (células linfocitoides) y varias leucemias y linfomas. En esencia, se han descubierto todas las inmunoglobulinas entre los productos de estas neoplasias, que incluyen dímeros de cadena ligera que a menudo se excretan por la orina (proteínas de Bence-Jones). Las células neoplásicas, por último, substituyen a las células normales que producen anticuerpos, lo cual aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, pero la inmunidad adquirida a los virus sigue vigente.

No se ha dilucidado si las inmunoglobulinas formadas en estados anormales de aumento de la síntesis carecen de actividad de anticuerpo, pues no hay método manifiesto para precisar los antígenos contra los cuales puedan estar dirigidas.

L. *Pruebas clínicas para enfermedades por deficiencia inmunológica*

Las siguientes pruebas suelen emplearse para precisar el cuadro que caracteriza a varias enfermedades por deficiencia inmunológica.

1. *Deficiencias de la formación de anticuerpos humorales*

Prueba de Schick.
Isoaglutininas de grupos sanguíneos mayores.
Título de antiestreptolisina.
Título de anticuerpo heterófilo.
Prueba cutánea para sensibilidad de tipo P-K.
Respuesta a la vacuna contra la tifoidea.
Título de anticuerpos neutralizantes del virus de la poliomielitis.

2. *Inmunidad celular*

Cutirreacción con virus de parotiditis.
Cutirreacción con *Candida.*
Respuesta de sensibilidad por contacto a dinitroclorobenceno.
Prueba cutánea con tricofitina.
Respuesta de transformación de linfocitos.
Rechazo de aloinjerto.

3. *Estimación de inmunoglobulinas séricas*

Bibliografía

ALPER, C. A., ROSEN, F. S. Y JANEWAY, C. A.: The gamma globulins. II. Hypergammaglobulinemia. New Eng. J. Med., *275:*591, 1961.
DRESSER, D. W. Y MITCHISON, N. A.: The mechanism of immunological paralysis. Advances Immunol., *8:*129, 1968
GABRIELSEN, A. E. Y GOOD, R. A.: Chemical suppression of adaptive immunity. Advances Immunol., *6:*91, 1967
GITLIN, D.: Current aspects of the structure, function, and genetics of the immunoglobulins. Ann. Rev. Med., *17:*1, 1966.
JAMES, K.: Anti-lymphocytic antibody—a review. Clin. Exp. Immunol., *2:*615, 1967.
KALISS, N.: Immunological enhancement: conditions for its expression and its relevance for grafts of normal tissues Ann. N. Y. Acad. Sci., *129:*155, 1966.
LESKOWITZ, S.: Tolerance. Ann. Rev. Microbiol., *21:*157, 1967.
ROSEN, F. S. Y JANEWAY, C. A.: The gammaglobulins. III. The antibody deficiency syndromes. New England J. Med., *275:*709, 1966.
WEIGLE, W. O.: Natural and Acquired Immunologic Unresponsiveness. Cleveland, The World Publishing Co., 1967.

CAPITULO **8**

Teorías sobre los mecanismos que participan en la formación de anticuerpos

A. Comentarios generales
B. Teorías de instrucción
C. Teorías de selección
D. Teoría de la línea germinativa
E. Algunas observaciones pertinentes a la teoría

A. *Comentarios generales*

Desde el descubrimiento de los anticuerpos, se han propuesto muchas teorías para explicar el mecanismo por virtud del cual se forman. Los adelantos rápidos en los conocimientos acerca de la estructura de las inmunoglobulinas, la forma en que las células elaboran proteínas, y la cinética y el desarrollo evolutivo de la formación de anticuerpos exigen análisis y revisión frecuentes de las teorías.

Cualquier teoría acerca de la formación de anticuerpos debe explicar o ser compatible con las siguientes observaciones:

1. El anticuerpo es específico para el antígeno que suscita su formación.
2. Un animal puede responder a gran número de antígenos administrados simultáneamente.
3. Una célula por lo regular forma anticuerpos estructuralmente homogéneos de especificidad única.
4. La formación de anticuerpos consiste en dos partes: fase de inducción y fase de producción.
5. La "información específica" para la respuesta anamnésica se almacena en células linfoides.

6. La tolerancia a "antígenos propios" accesibles persiste toda la vida.
7. Pueden provocarse artificialmente estados de tolerancia a antígenos extraños.
8. La capacidad de los animales para elaborar anticuerpos contra algunos antígenos está genéticamente regida.
9. La administración de algunos antígenos puede bloquear por competencia la respuesta de anticuerpos a otros antígenos.
10. La mayor avidez de una clase dada de anticuerpos específicos sigue a la estimulación duradera con antígeno.
11. Los sitios de reacción de anticuerpos son regidos por la sucesión de aminoácidos en las porciones variables de las cadenas peptídicas pesada y ligera.
12. No se ha descubierto antígeno en células que producen anticuerpo.
13. Pueden formarse autoanticuerpos contra antígenos inaccesibles.
14. El número de células estimuladas en etapa inicial por un antígeno es pequeño.

Las teorías acerca de los mecanismos de formación de anticuerpos que se han propuesto para explicar los datos observados pueden clasificarse en tres grupos generales; a saber: teorías "de instrucción" (instructiva, directriz, plantilla directa), "de selección" (electiva, selectiva y de inducción electiva) y "de línea germinativa".

Las teorías de instrucción exigen que participe antígeno como plantilla para dirigir la formación de anticuerpo; las teorías de selección postulan que el antígeno estimula selectivamente las células particulares en una población fortuitamente capaz de elaborar anticuerpos específicos para el antígeno. La teoría de la línea germinativa enuncia que el genoma de la célula productora de anticuerpo posee toda la información necesaria para codificar todas las especificidades de anticuerpo. Ello significa que las células inducibles son totipotenciales y únicamente necesitan ser inducidas para "conectar" los codones apropiados para sintetizar anticuerpos específicos. Los datos disponibles no permiten aceptar por completo ninguna de las hipótesis enumeradas.

Algunas presuposiciones, fundamentales para cualquier teoría, no tienen apoyo sólido. Por ejemplo: se ha afirmado que una célula puede formar anticuerpos con varias especificidades. Sin embargo, los datos experimentales no descartan la posibilidad de que las pocas células de las cuales se ha informado poseen anticuerpos de dos especificidades puedan haber atrapado anticuerpo formado por otras células. La misma situación se aplica a las subclases de anticuerpos, y a la hipótesis de que una célula que produce anticuerpo IgM puede cambiar a la producción de anticuerpo IgG. En tanto que estas afirmaciones, y otras más, no se investiguen más a fondo, lo más prudente es suponer que en un momento dado una célula elabora anticuerpos que consisten en cadenas ligeras idénticas y cadenas pesadas idénticas. En consecuencia, los anticuerpos resultantes serían homogéneos respecto a subclase, especificidad y avidez.

B. *Teorías de instrucción*

Estas teorías se enunciaron con el propósito de explicar que el número de antígenos a los cuales puede reaccionar un animal es enorme (posiblemente centenas de millares). Se consideró que cada célula productora de anticuerpo no podía incluir información genética suficiente que permitiera codificar la síntesis de anticuerpos de tantas especificidades. La alternativa patente era que el antígeno de alguna manera entraba y "enseñaba" o "instruía" a la célula productora de anticuerpos. Se propuso que los determinantes antigénicos actúan como "plantilla" para dirigir la formación de sitios de reacción de anticuerpo de configuración semejante. Es patente que las teorías de instrucción exigen que cualquier célula dada productora de anticuerpos tiene la capacidad potencial de formar anticuerpos específicos para cualquier antígeno al cual pueda responder el animal.

Pauling sugirió que el antígeno "instruye" al dirigir el plegamiento de las cadenas peptídicas al formar la molécula terminada de anticuerpo. Sin embargo, investigaciones ulteriores han comprobado que los anticuerpos de distinta especificidad varían en composición de aminoácidos y en la sucesión de aminoácidos en las porciones variables de las cadenas peptídicas. También está comprobado que las moléculas de anticuerpos, desplegadas por medios químicos o físicos, vuelven a plegarse sin que participe antígeno y así reconstruyen los sitios específicos de reacción de anticuerpo. Estas observaciones, y otras semejantes, brindan certeza moderada de que la sucesión de aminoácidos en las porciones variables de las cadenas peptídicas de inmunoglobulina rige la configuración específica de los sitios de reacción de anticuerpo, sin que ello guarde relación con instrucción por parte del antígeno. En consecuencia, en la actualidad las teorías de instrucción no pueden defenderse.

C. *Teorías de selección*

Es interesante que la primera teoría propuesta para explicar la formación de anticuerpos, enunciada por Ehrlich en 1900, fuese de selección. Ehrlich postuló que todas las células de la economía poseen configuraciones de superficie, llamadas "cadenas laterales", que les permiten reaccionar selectivamente con varias substancias. En el caso de las células que forman anticuerpos, sugirió que son estimuladas por antígeno para formar y desprender un exceso de cadenas laterales (anticuerpos).

La teoría de la cadena lateral permaneció intocable unos 30 años, hasta las investigaciones de Landsteiner con haptenos. Al observar que un animal podía responder con anticuerpos específicos a gran número de haptenos de síntesis conjugados a portadores, Landsteiner se vio obligado a dudar de la teoría de selección. Según mencionamos, le resultó difícil concebir que una célula linfoide pudiera estar dotada con número suficiente de moléculas de anticuerpo con distintos sitios de reacción de anticuerpo para acomodar el gran número de determinantes antigénicos, probablemente centenas de millares, a

los cuales un animal puede responder. En consecuencia, las teorías de instrucción o enseñanza se propusieron y aceptaron, en general, hasta 1955, cuando Jerne enunció la teoría de selección natural. La hipótesis postula que de manera natural se producen anticuerpos con gran variedad de sitios de reacción sin estímulo antigénico previo, y que cada uno puede reaccionar con un determinante antigénico de configuración semejante para estimular a las células productoras de anticuerpos, que harían reproducciones o réplicas del anticuerpo específico.

En la actualidad, la teoría de selección clonal modificada enunciada por Burnet se considera, en general, la más útil porque explica muchos de los hechos conocidos acerca de la formación de anticuerpos, y permite utilizar enfoques experimentales para precisar su validez.

La teoría de selección clonal modificada de Burnet sobre la producción de anticuerpos (fig. 8-1) se funda en los siguientes principios:

1. En el animal adulto hay abundantes clonas distintas de células inducibles, cada una de las cuales es portadora de moléculas semejantes a anticuerpo (posiblemente en la superficie), que tienen la facultad de

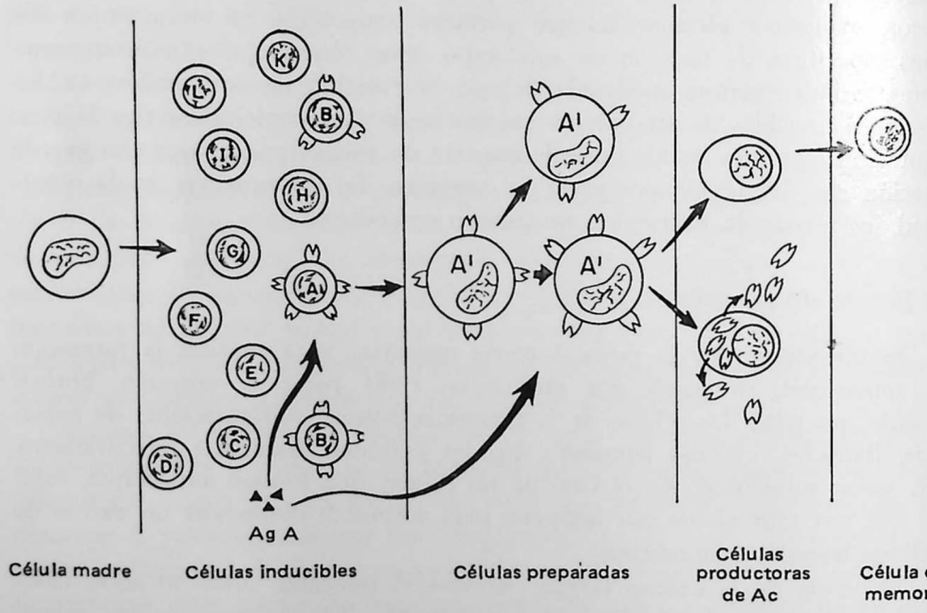


FIG. 8-1. Esquema que ilustra una teoría modificada de selección clonal. Las células madre constantemente originan una población diferente de "células inducibles" hipermutables, cada una de las cuales tiene la facultad de responder a un determinante antigénico dado. Por ejemplo, como se ilustra, el antígeno A estimula sólo la célula A correspondiente en la población, y la induce a proliferar y tornarse preparada; el contacto ulterior con antígeno estimula a la "célula preparada" para experimentar proliferación intensa y para diferenciarse, producir y secretar anticuerpo.

reaccionar específicamente con determinantes de antígeno de una configuración determinada.

2. El resultado de una reacción de esta índole es inhibición o formación de anticuerpo.
3. Cada célula inducible puede reaccionar con una gama bastante amplia de determinantes antigénicos íntimamente relacionados, si bien más débilmente con algunos que con otros. Por más débilmente que el antígeno pueda reaccionar al estimular por vez primera la célula, cuando la célula prolifera y ocurren mutaciones somáticas menores, el antígeno estimula de preferencia a aquellas nuevas células mutantes que producen anticuerpo y poseen sitios de reacción con la configuración más adecuada para el antígeno. En consecuencia, con la estimulación antigénica ininterrumpida, la avidez de los anticuerpos producidos aumentará hasta que grandes clonas de células que producen anticuerpos de gran avidez predominen en la población de elementos que elaboran anticuerpos.
4. La tolerancia se produce más fácilmente en la vida embrionaria que en etapa ulterior, posiblemente porque las células inducibles en el embrión son inhibidas más fácilmente por antígeno, o son menos abundantes que en animales de edad más avanzada. La facilidad con que se produce tolerancia durante la vida embrionaria permite "marcar como propio"; esto es, represión de células inducibles específicas para los antígenos accesibles propios. No se descarta la posibilidad de que estas células mueran en lugar de experimentar inhibición. En realidad, es lógico suponer que una célula que transporta anticuerpo en la superficie moriría por acción de C′ si el anticuerpo es activador del complemento y hay suficiente antígeno (ver cap. 12).

Todas las nuevas mutantes que puedan surgir en la vida adulta provistas de la capacidad de responder a los propios antígenos accesibles del animal se destruyen o inhiben de manera semejante. La persistencia de tolerancia a antígenos accesibles propios exige su presencia ininterrumpida en el animal.

El número de células inducibles con diferentes configuraciones semejantes al anticuerpo necesario para abarcar la gama de determinantes antigénicos *básicos* (determinantes de grupo) a los cuales puede teóricamente el animal responder se ha calculado aproximadamente entre 10^4 a 10^5. Dado que una célula inducible determinada puede responder, desde el punto de vista teórico, a cierto número de determinantes antigénicos íntimamente relacionados, este número de células inducibles permitiría al animal reaccionar a gran número de antígenos específicos.

Cuando a un animal se administran simultáneamente dos antígenos, o más, en etapa inicial surgen poblaciones pequeñas, pero diferentes de células; cada una de ellas elabora anticuerpos específicos para uno de los antígenos; es notable que las poblaciones que responden específicamente incluyan células que forman anticuerpos de distintas subclases.

Uno de los caracteres más interesantes de la teoría de selección clonal es que puede explicar la formación de autoanticuerpos. Según esta hipótesis, en la vida adulta surgen clonas de "células mutantes" que de alguna manera escapan a la inhibición específica o a la destrucción por autoantígenos. Estas clonas hipotéticas se llaman "clonas prohibidas".

No se ha especificado si las mutaciones, que ocurren para proporcionar la población heterogénea de células inducibles, se observan exclusivamente entre las células inducibles y sus descendientes o entre las células madre progenitoras de las inducibles. Pudiera ser que la célula madre lleve la información genética y que la capacidad de mutación sea, principalmente, propiedad de células inducibles.

En caso de que, como parece lógico suponer, continúe toda la vida la mutación somática entre células inducibles, la gama de antígenos a los cuales puede responder un animal de manera mensurable se ampliaría con el tiempo y el grado al cual el animal esté sujeto a estimulación por antígeno. Es patente que ocurriría ampliación brusca del espectro de antígenos a los cuales puede responder el animal poco después del nacimiento, cuando el individuo se expone por primera vez a gran número de antígenos. Hay necesidad imperiosa de una prueba adecuada de esta hipótesis.

Se acepta, en general, que en un momento dado una célula que produce anticuerpo elabora moléculas de anticuerpo homogéneas respecto a subclase, especificidad y avidez. Ello se apoya en la observación de que las células malignas de mieloma monoclonal forman inmunoglobulinas estructuralmente homogéneas, lo cual es compatible con la teoría de selección clonal.

D. *Teoría de la línea germinativa*

A diferencia de las teorías de selección, que postulan que de las células germinativas sólo necesita transmitirse a las células somáticas una cantidad limitada de información genética en cuanto a la producción de anticuerpos, la teoría de la línea germinativa exige que todos los genes estructurales que regulan la formación de anticuerpos se transmitan de las células germinativas a las somáticas, incluidas las células linfoides y sus progenitores. Así, pues, se supone que todas y cada una de las células inducibles llevan toda la información genética que posee el animal para producir moléculas de anticuerpos. En consecuencia, una célula inducible debería ser capaz de responder a cualquier antígeno que llegue por primera vez a ella y cause inducción. Además, sería lógico suponer que cada célula inducible pudiera responder a dos o más antígenos o determinantes antigénicos que pudieran llegar a ella simultáneamente. Ello ocurre excepcionalmente, o nunca.

El cifrado o codificación para anticuerpos contra todos los antígenos a los cuales puede responder un animal probablemente exigiera 15 a 20 por 100 del DNA de la célula, cantidad patentemente excesiva. En consecuencia, cabe suponer que toda hipótesis de línea germinativa "directa" necesita modificarse para tomar en cuenta el gran número de determinantes antigénicos a los cuales

puede responder un animal, y para explicar la avidez creciente del anticuerpo producida después de la antigenización. Entre las modificaciones de la teoría de línea germinativa propuestas en fecha reciente para explicar la diversidad entre sitios de reacción de anticuerpo de una célula, cifrados por herencia, se cuentan la teoría de medio gen de Dreyer y Bennet y la teoría de variación somática de línea germinativa enunciada por Lennox y Cohn. Según esta última hipótesis, la línea germinativa lleva tres genes, partes de los cuales puede variar somáticamente.

E. *Algunas observaciones pertinentes a la teoría*

Es patentemente difícil explicar algunas observaciones valiéndose de cualquier hipótesis de formación de anticuerpos. Si, como parece ser valedero, el sitio de reacción de anticuerpo es formado por las cadenas ligera y pesada, y cada una de ellas es regida por uno o varios genes diferentes, sería poco probable que las células que elaboran anticuerpo de escasa avidez de pronto experimentaran mutación para producir anticuerpo muy ávido, porque ello exigiría mutaciones simultáneas que afectarían a dos cadenas, y que ambas favorecieran la mayor avidez. Como alternativa, es comprensible que la mutación de una cadena pudiera alcanzar el aumento observado en la avidez.

La competencia de antígenos es objeción contra la teoría de selección clonal, pero, al propio tiempo, lo es para las teorías de línea germinativa porque suele ser difícil de demostrar. En caso de ser valedera la teoría de línea germinativa, debiera ser posible en cualquier momento dado, por lo menos en el animal inmunológicamente virgen, asignar de manera completa las actividades de todas las células inducibles al relacionarlas con un antígeno único. Es posible, claro está, que en animales mayores, muchas de las células del tejido linfoide sean células de memoria ya relacionadas con muchos antígenos por la experiencia.

La incapacidad para responder a un antígeno dado puede explicarse sencillamente por la falta de información genética según la teoría de la línea germinativa. Explicar esta observación por la teoría de selección clonal es más difícil. Pudiera ser independiente de la célula inducible misma; por ejemplo: residir en las modificaciones o el metabolismo del antígeno. Si el animal no pudiera metabolizar el antígeno, ello favorecería la tolerancia. Sea como sea, parece probable que la mutación al azar no pueda explicar la gama global de especificidades de anticuerpo.

Es patente que se necesitan muchos más datos para que pueda defenderse con seguridad alguna teoría sobre formación de anticuerpos.

Bibliografía

Antibodies: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. Vol. 32, 1967.

BURNET, F. M.: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1959.

BURNET, F. M.: Immunological specificity. Trans. and Studies of the College of Physicians of Philadelphia, *30:*1, 1962.
DREYER, W. J. Y BENNETT, J. C.: The molecular basis of antibody formation: A paradox. Proc. Nat. Acad. Sci., *54:*864, 1965.
JERNE, N. K.: The natural-selection theory of antibody formation. Proc. Nat. Acad. Sci., *41:*849, 1955.
LANDSTEINER, K.: Specificity of Serological Reactions, ed. rev. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1945.
LEDERBERG, J.: Genes and antibodies. Science, *129:*1649, 1959.
LENNOX, E. S. Y COHN, M.: Immunoglobulins. Ann. Rev. Biochem., *36:*365, 1967.
NOSSAL, G. J. V.: Cellular genetics of immune responses. Advances Immunol. *2:*163, 1962.
PAULING, L.: A theory of the structure and process of formation of antibodies. J. Amer. Chem. Soc., *62:*2643, 1940.

CAPITULO **9**

Distribución y destino de los anticuerpos

A. Distribución, degradación y pérdida de anticuerpos del organismo después de liberación por células que producen anticuerpos
B. Paso de anticuerpos entre madre y descendientes
1. Consideraciones generales
2. Paso de anticuerpos maternos del calostro y la leche a mamíferos neonatos por el intestino
3. Paso de anticuerpos maternos al feto de mamíferos
4. Paso de anticuerpos maternos al feto y al neonato humanos
C. Barreras diversas al paso de anticuerpos

A. *Distribución, degradación y pérdida de anticuerpos del organismo después de liberación por células que producen anticuerpos*

La distribución de anticuerpos de distintas clases y subclases en las diferentes células, tejidos, órganos y líquidos de la economía ha recibido escasa atención.

La concentración de inmunoglobulinas en suero y líquidos tisulares es regida por un equilibrio dinámico entre síntesis, fijación celular, degradación y pérdida al exterior.

La distribución de anticuerpos es modificada en gran medida por la capacidad para fijarse a las células después de ser liberados de las que los producen. Los anticuerpos citófilos que se presentan libres de las células manifiestan la cantidad total producida, el número de receptores celulares utilizables y el índice de disociación de los anticuerpos de los sitios receptores celulares.*

Las inmunoglobulinas totales libres de células del organismo, de las cuales 85 a 90 por 100 son IgG, están distribuidas por igual, aproximadamente, en-

* Los anticuerpos citófilos son aquellos que tienen afinidad especial para determinadas células del huésped (ver cap. 11).

tre el plasma sanguíneo y los líquidos extravasculares, y el índice diario de recambio es de 25 por 100, aproximadamente, del fondo común circulante. Sin embargo, las diversas clases de inmunoglobulinas no están distribuidas uniformemente entre los embalses intravascular y extravascular.

No se han precisado el índice de síntesis de las inmunoglobulinas ni los mecanismos homeostáticos que regulan la concentración sanguínea y tisular. Está comprobado que la cantidad global sintetizada y catabolizada al día por el ser humano adulto es de 2 g, aproximadamente. La síntesis no disminuye fácilmente por desnutrición, y durante la inanición se conserva la concentración sérica de manera preferente sobre la de albúmina.

La semidesintegración in vivo de las inmunoglobulinas varía según especie del animal, edad del animal y clase de globulina. La semidesintegración de IgG es, aproximadamente, de 20 días en el ser humano adulto, y probablemente algo mayor en el lactante. La semidesintegración de IgA e IgM es, aproximadamente, de cuatro a cinco días. El índice catabólico de IgA e IgM no es modificado por la concentración sérica; en cambio, la catabolia de IgG está en razón directa de la concentración sérica. El índice catabólico de inmunoglobulinas también está en razón directa del metabolismo basal del sujeto, y alcanza cifras mayores en las especies animales con metabolismo alto.

Aunque no se han dilucidado los sitios tisulares exactos de degradación ni la forma en que el organismo pierde anticuerpos, desaparecen del suero exponencialmente.

Es bastante probable que la degradación ocurra de manera principal dentro de fagocitos y células endoteliales del compartimiento vascular, particularmente en células del sistema reticuloendotelial. Los anticuerpos probablemente experimenten degradación intracelular a aminoácidos. La pérdida de anticuerpos por parte del organismo, especialmente IgA, ocurre por secreción de glándulas mucosas o serosas. En los casos en los cuales los anticuerpos pueden conjugar antígeno y formar complejos solubles o insolubles antígeno-anticuerpo, la degradación de anticuerpos se apresura mucho porque estos complejos fácilmente son englobados y digeridos por fagocitos. En cualquier estudio de degradación de anticuerpos específicos o de las inmunoglobulinas que pueden carecer de actividad comprobada de anticuerpo, debe tomarse en cuenta la degradación que se efectúa en presencia de reacción antígeno-anticuerpo.

Durante la respuesta de anticuerpos, el antígeno persistente influye en la producción, la distribución y el destino de los anticuerpos. Por otra parte, el destino del anticuerpo transferido pasivamente entre individuos de la misma especie puede ser modificado por la incompatibilidad de alotipos de globulina de donador y receptor, a menos que el periodo de estudio sea muy breve. No se ha prestado la debida atención a este hecho en las investigaciones pasadas acerca de la degradación de anticuerpos transferidos pasivamente.

Si no hay reacción antígeno-anticuerpo, cabe suponer que el índice de degradación metabólica del anticuerpo transferido pasivamente de una clase dada de inmunoglobulina sea paralelo al que caracteriza a todas las inmunoglobulinas de la clase determinada.

Los estudios más exactos acerca de la degradación y la pérdida de anticuerpos se han efectuado en animales singénicos valiéndose de anticuerpos no citófilos marcados con substancias radiactivas. Sería muy difícil precisar el índice de degradación de anticuerpos citófilos. Por ejemplo: está comprobado que algunos anticuerpos, de la índole de los tipo P-K del ser humano, se fijan en los tejidos, y en ellos permanecen meses. Cabe suponer que estos anticuerpos fijos escapan a la destrucción y la pérdida que ocurrirían si no estuvieran ligados a las células.

Los ensayos para estimar el índice de degradación de anticuerpos específicos que están siendo producidos por animales en los cuales todavía está presente el antígeno utilizado para antigenización, entrañan muchos problemas técnicos y dificultades de interpretación. La interpretación de los resultados es especialmente difícil en etapa incipiente de la respuesta de anticuerpos, porque las cantidades variables de antígenos persistentes fomentan la depuración y la degradación apresuradas de anticuerpo y de antígeno. El anticuerpo producido después de la fase de depuración de antígeno se degrada con el mismo índice que el anticuerpo adquirido por transferencia pasiva.

B. *Paso de anticuerpos entre madre y descendientes*

1. *Consideraciones generales*

Antes del nacimiento, en la mayor parte de las especies animales se elaboran anticuerpos escasos o nulos, posiblemente por dos motivos; a saber: por la inmadurez inmunológica, y porque la exposición al estímulo por antígenos extraños se ve limitada por la barrera de membranas que los revisten. Cuando el feto se enfrenta a estimulación antigénica potente, los principales anticuerpos que se forman son IgM. Los anticuerpos de clase IgM se forman más fácilmente y a menudo se presentan en pequeña concentración en la sangre del cordón umbilical. Un dato interesante es que la concentración apreciable de IgA o IgM en la sangre del cordón umbilical indica infección previa. A menos que se emplee estimación de alotipos, la posible producción de anticuerpos IgG por el feto humano es difícil de medir, porque son disimulados por los anticuerpos IgG maternos que atraviesan la placenta.

Las membranas que rodean al embrión actúan como barrera contra el paso de muchas substancias. En consecuencia, el embrión en su sitio protegido y comúnmente estéril dentro del huevo o el útero normalmente escapa a la exposición a gran parte de las substancias extrañas macromoleculares a las cuales está expuesta la madre, que incluyen muchas toxinas y microorganismos perjudiciales.

Como corolario de la escasa frecuencia de exposición a parásitos patógenos, cabe suponer que el embrión en estado normal no necesita la protección de los anticuerpos que resulta indispensable en el adulto. Aparte de los casos muy poco frecuentes en los cuales pueden llegar al producto parásitos patógenos a través de las membranas que lo envuelven, cabe suponer que el embrión obtenga beneficio escaso o nulo en etapa prenatal de los anticuerpos

Cuadro 9-1

TRANSMISIÓN DE DISTINTAS CLASES DE ANTICUERPOS MATERNOS A LOS DESCENDIENTES EN VARIAS ESPECIES

Especie	*Vías de transmisión*	*Clases de anticuerpos que se transmiten*	*Periodo principal de transmisión*	*Aportación a la defensa antimicrobiana*
Hombre	Placenta	IgG	Ultimo trimestre	++++
	Intestino (calostro)	Principalmente IgA (únicamente intestino)	Primeros días de la vida	Probablemente brinde algo de protección al aparato gastrointestinal
Rata	Saco vitelino, hoja esplacnopleural	IgG	— — —	++
	Intestino (calostro y leche)	?	20 días	+++
Vaca	Placenta	Ninguno	— — —	—
	Intestino (calostro)	Todos (?)	Primeras 24 a 48 horas	++++
Cerdo	Placenta	Ninguno	— — —	—
	Intestino (calostro)	Todos (?)	Primeras 24 horas	++++
Pollo	Saco vitelino	Todos (?)	Ultimos cuatro días antes del nacimiento	++++

maternos. Sin embargo, después del nacimiento, la exposición inmediata a los muchos agentes potencialmente nocivos en el medio externo exige que el neonato posea, o reciba rápidamente, anticuerpos protectores para tener probabilidad moderada de sobrevivir. Esta necesidad crítica inmediata es satisfecha por distintos mecanismos según la especie animal (cuadro 9-1).

Entre las especies animales, la transmisión de anticuerpos maternos en el periodo prenatal, el posnatal, o ambos, presenta una amplia gama de variaciones, que dependen de la especie y el carácter molecular de los anticuerpos que participan.

En el pollo, los anticuerpos maternos se almacenan en el huevo. El epitelio folicular del ovario que rodea al ovario en desarrollo cumple la transferencia selectiva de inmunoglobulinas (principalmente IgG) del suero a la yema del huevo en los cuatro o cinco días que preceden a la ovulación. Durante la incubación del huevo, los anticuerpos pasan de la yema al embrión.

En lo que se refiere a los mamíferos, los anticuerpos maternos llegan a los descendientes durante el periodo prenatal, el posnatal temprano, o ambos, según la especie. El paso de anticuerpos maternos al feto ocurre a través de la placenta o a través de la hoja esplacnopleural del saco vitelino. Después del nacimiento, el mamífero recibe los anticuerpos maternos por absorción intestinal del calostro y la leche ingeridos. Por ejemplo: en los ungulados, la adquisición de anticuerpos maternos por los descendientes se limita a los del calostro ingerido, gran volumen del cual se absorbe por el intestino del recién nacido durante los dos primeros días de la vida. En cambio, prácticamente todos los anticuerpos maternos que llegan al neonato humano se adquieren antes del nacimiento por la placenta. En consecuencia, en el ser humano es probable que los anticuerpos maternos ulteriormente provengan de absorción de calostro y leche, que pertenecen principalmente a la clase IgA, por lo regular brinden poco beneficio adicional de protección en comparación con el intrauterino.

Aparte de la protección contra la infección que confieren al neonato los anticuerpos maternos, hay otras consecuencias posibles beneficiosas y perjudiciales de antígenos y anticuerpos que pasan entre la madre y los descendientes, algunos de los cuales se explican en este capítulo y en el capítulo 21.

Dspués de la vigésima semana de gestación, el feto humano puede producir respuesta de anticuerpos cuando se somete a estímulos intensos, de la índole de infección. Sin embargo, se desconoce el grado en el cual una reacción de este tipo pueda aumentar la protección brindada por los anticuerpos IgG maternos. El feto y el neonato humanos no infectados, que no producen centros germinativos ni células plasmáticas, suelen presentar abundancia de células plasmáticas y anticuerpos específicos en caso de enfermedades infecciosas de la índole de sífilis, toxoplasmosis y rubéola. Los anticuerpos producidos son principalmente de la clase IgM. Se tienen pocos datos acerca de la formación de anticuerpos IgA e IgG por el feto. Desde el punto de vista teórico, si la madre se expone al mismo antígeno que el feto, los anticuerpos maternos específicos IgG deben llegar al feto y producir inhibición por retroalimentación de la

formación de anticuerpos en el producto. El lactante normal elabora anticuerpos IgM desde el momento del nacimiento, anticuerpos IgA después de tres semanas de edad, aproximadamente, y anticuerpos IgG después de cuatro a seis semanas. En consecuencia, los inmunógenos más eficaces en el neonato son los antígenos que suscitan aparición de anticuerpos IgM protectores.

En casos especiales en los cuales los anticuerpos maternos no llegan al producto en cantidad suficiente para establecer inmunidad pasiva eficaz contra enfermedades graves que predominan en la región geográfica, se ha aconsejado la inmunización activa o pasiva de la mujer durante el tercer trimestre de la gestación. La gama de enfermedades para las cuales se ha aconsejado inmunización de esta índole incluye tétanos, difteria, cólera, viruela, poliomielitis, rabia, fiebre amarilla, rubéola, parotiditis, sarampión, hepatitis infecciosa, varicela, tos ferina e influenza por virus. Se está difundiendo la costumbre de inmunizar a las embarazadas, y en determinadas regiones se ha adoptado para satisfacer necesidades específicas. Por ejemplo: en India es sistemática la inmunización de la embarazada con toxoide tetánico.

2. *Paso de anticuerpos maternos del calostro y la leche a mamíferos neonatos por el intestino*

La secreción mamaria posee globulinas de dos clases; a saber: las que provienen del suero y las sintetizadas por la glándula mamaria. Estas últimas se llaman lactoglobulinas. Las primeras tienen actividad de anticuerpo y las segundas carecen de la misma. En la mayor parte de los mamíferos, especialmente los ungulados, el calostro, secretado por la glándula mamaria antes del parto y en los días inmediatos ulteriores al mismo, es excepcionalmente rico en inmunoglobulinas y en algunas vitaminas y minerales. En algunos animales, la vaca por ejemplo, está comprobado que las células acinosas de la glándula mamaria extraen globulinas del suero y secretan parte de ellas en el calostro en concentración que excede de la sérica en cien veces, o más. El ternero neonato absorbe del calostro inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM. En el caso de IgA, la glándula mamaria sintetiza la cadena peptídica T o "pieza secretoria", necesaria para la secreción de IgA sérica hacia el calostro. A diferencia de lo que ocurre en la vaca, los anticuerpos séricos en el calostro humano alcanzan concentración baja y consisten principalmente en la clase IgA.

Se ha comprobado que el intestino delgado de muchas especies de mamíferos posee capacidad de absorber algunas clases de inmunoglobulinas, sobre todo las de su propia especie. Esta capacidad de absorción intestinal puede persistir únicamente uno o dos días después del nacimiento, como en el bovino, o dos a tres semanas, como en la rata. Se supone que depende de actividad pinocítica aumentada de las "células absorbentes" del intestino delgado. La absorción de globulinas también puede ser facilitada por la concentración baja de enzimas proteolíticas en estómago e intestino del neonato. Además, en el calostro y la leche hay inhibidores de la tripsina. Tiene interés particular que en especies como la humana, en las cuales la transmisión de anticuerpos

maternos es principalmente prenatal y no posnatal, la facultad del aparato gastrointestinal para digerir proteínas está muy desarrollada al nacer.

Algunas inmunoglobulinas del calostro y la leche pueden ser absorbidas por neonatos de otra especie; sin embargo, la absorción suele ser menor que en los neonatos de la misma especie. Además, la capacidad de anticuerpos naturales de una especie para proteger pasivamente a otra especie contra la infección es insignificante, porque la mayor parte de los patógenos naturales de una especie no lo son para otra.

En consecuencia, la acción protectora de los anticuerpos maternos se limita principalmente a los anticuerpos específicos para los patógenos naturales característicos de la especie.

En algunos animales, la vaca, por ejemplo, la necesidad del neonato de anticuerpos maternos se satisface exclusivamente por la ingestión de calostro. Los ganaderos saben desde hace largo tiempo que si el ternero no ingiere volumen apreciable de calostro en las primeras 24 horas de vida, por lo regular no se desarrolla y puede morir. La muerte a menudo resulta de invasión del intestino por bacterias gramnegativas.

3. *Paso de anticuerpos maternos al feto de mamíferos*

En etapa inicial, se supuso que el paso placentario de anticuerpos maternos en diversas especies dependía del grosor de la placenta y del número de membranas placentarias interpuestas entre la circulación materna y la fetal. El concepto actual es que tienen mayor importancia otros caracteres de las membranas.

El paso de anticuerpos maternos a través de la placenta es fenómeno muy selectivo, que probablemente dependa en mayor medida de receptores proporcionados por la porción Fc de la molécula de anticuerpo que del tamaño molecular o de otros caracteres estructurales. Los fragmentos Fc atraviesan la placenta; en cambio, los anticuerpos IgG que carecen de la porción Fc no la atraviesan.

En fecha reciente, se planteó la hipótesis de que la pinocitosis explica el paso selectivo de inmunoglobulinas no modificadas a través de membranas de la índole de placenta, intestino, glándula mamaria, hoja esplacnopleural del saco vitelino y saco vitelino del pollo. Es probable que participen mecanismos adicionales. Por ejemplo, el trofoblasto de la placenta tiene un sistema de conductos transcelulares revestidos de microvellosidades. Se postula que la selección ocurre durante el transporte de inmunoglobulinas a través de la célula. Las inmunoglobulinas que son transportadas a través de la célula sin modificación pueden experimentar conjugación y secuestración selectiva dentro de la célula y, en consecuencia, quedar protegidas contra la degradación. Se supone que las inmunoglobulinas que no se transportan sin modificación no se conjugan ni protegen selectivamente.

En este sentido, es de interés particular que las amibas tengan la capacidad de adsorber selectivamente solutos sobre la membrana celular. Después de la

pinocitosis, la membrana de las vesículas pinocitóticas intracelulares se torna permeable y libera algunos de los solutos en el citoplasma.

4. *Paso de anticuerpos maternos al feto y al neonato humanos*

Los anticuerpos IgA, IgD, IgE e IgM no atraviesan en cantidad importante la placenta humana; en cambio, IgG atraviesa este órgano libremente a partir del tercero al cuarto meses de vida intrauterina. El transporte activo selectivo de IgG produce concentración sérica mayor de esta inmunoglobulina en el feto que en la madre. El transporte de IgG de la madre al feto excede del que ocurre en sentido opuesto.

El hecho de que los anticuerpos IgA, IgM e IgE no atraviesen la placenta tiene importancia clínica patente. Por ejemplo: los anticuerpos de los grupos sanguíneos mayores son principalmente IgM, y los anticuerpos P-K de la alergia de tipo de fiebre del heno son IgE. A causa de la capacidad aglutinante intensa de los primeros, el paso al feto incompatible produciría enfermedad isoinmunitaria grave.

Los anticuerpos antimicrobianos maternos adquiridos pasivamente durante la vida fetal suelen defender al neonato contra la infección en las primeras semanas de la vida, antes que adquiera competencia para elaborar anticuerpos protectores. Una excepción es la protección contra bacterias gramnegativas, que resulta principalmente de la actividad bactericida de anticuerpos IgM. Por fortuna, el ser humano rápidamente elabora IgM después del nacimiento. Es patente que la protección pasiva por anticuerpos maternos sólo puede ser eficaz contra los agentes a los cuales la madre es inmune y, además, contra los cuales posee cantidad importante de anticuerpos protectores específicos. Por fortuna, los anticuerpos IgG maternos pasan de la circulación fetal al aparato intestinal, en el cual brindan actividad antimicrobiana. Esta inmunidad es reforzada por anticuerpos IgA del calostro humano, que no se absorben sino quedan en el intestino. No se ha valorado plenamente la magnitud de la protección brindada al intestino por estos anticuerpos. Dado que los anticuerpos IgG tienen importancia destacada en la defensa antimicrobiana, la concentración sérica de los mismos es crítica para la defensa del neonato contra las enfermedades infecciosas. El valor más bajo de la concentración sérica de IgG y, en consecuencia, la menor resistencia a la infección, ocurren aproximadamente a los tres meses de edad. En la figura 9-1 se presenta la disminución de IgG materna en el suero y el aumento de IgG producida por el neonato.

C. *Barreras diversas al paso de anticuerpos*

Durante años se ha discutido la eficacia de la hipotética "barrera hematoencefálica" para regular el paso selectivo de substancias con carga negativa, de la índole de microorganismos y materiales moleculares, entre la sangre y el sistema nervioso central.

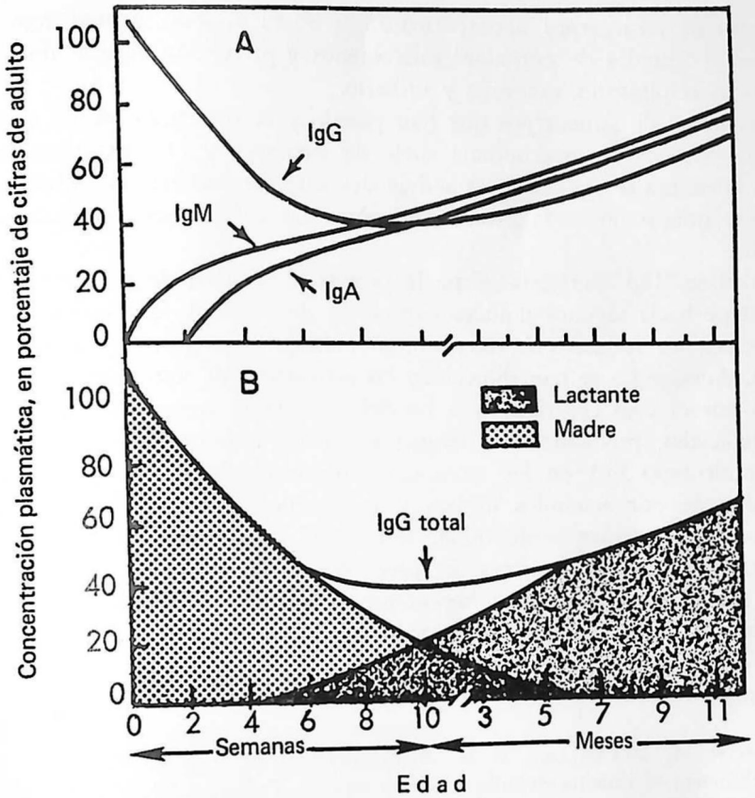


FIG. 9-1. *A,* Concentraciones de las clases principales de inmunoglobulinas en el lactante humano. *B,* Desaparición de IgG de la madre y aparición de IgG del lactante. (Gráfica fundada en D. Gitlin: Pediatrics, *34:*198, 1964.)

Datos recientes hacen pensar que la "barrera" está representada por los caracteres estructurales peculiares de los capilares del sistema nervioso central. Las células endoteliales son aplanadas y se superponen unas a otras. Además, hay prolongaciones de las células de neuroglia íntimamente unidas a las células endoteliales, separadas de las mismas por un espacio ocupado por substancia amorfa de cemento. En estado normal, la barrera hematoencefálica parece ser impermeable a todos los grupos de anticuerpos. Sin embargo, pueden presentarse anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo a causa de producción local dentro del sistema nervioso central, o de paso de anticuerpos séricos a través de la barrera hematoencefálica dañada.

Los anticuerpos también pueden atravesar otros tegumentos y barreras o ser secretados selectivamente por los mismos para llegar a sitios de la índole de articulaciones, vagina, útero, vejiga, intestino y boca.

Se discute mucho respecto a las posibles actividades que logran estos anticuerpos transferibles, especialmente los de la clase IgA. Incluyen esterilidad

en el caso de anticuerpos antiespermatozoos en el aparato genital femenino, resistencia a "estados de portador" microbianos y protección contra infecciones de aparatos respiratorio, digestivo y urinario.

La cantidad de anticuerpos que han pasado y se presentan en los compartimientos externos de la economía suele ser pequeña, y las circunstancias locales en ocasiones se oponen a las actividades antimicrobianas; sin embargo, son aportación importante a la protección contra las infecciones, particularmente por virus.

La subclase "IgA secretoria" tiene la propiedad peculiar de ser secretada selectivamente hacia algunos líquidos corporales, de la índole de lágrimas, orina, bilis, secreciones respiratorias, secreciones intestinales, calostro y saliva de la parótida. Aunque no se han dilucidado las actividades de anticuerpo ni el mecanismo por el cual contribuyen a las defensas de la economía contra agentes perjudiciales, probablemente tengan papel de importancia en este sentido. El anticuerpo IgA en las secreciones mucosas, que puede ser producido principalmente por acúmulos difusos y focales de células linfoides de sitios submucosos, pudiera ser expresión de inmunidad local a los antígenos de parásicos que atraviesan la mucosa. Es probable que los anticuerpos IgA en el calostro contribuyan de manera importante a la resistencia antimicrobiana en el interior del intestino, aunque no sean absorbidos hacia la sangre.

Bibliografía

ALLANSMITH, M., MCCLELLAN, B. H., BUTTERWORTH, M. Y MALONEY, J. R.: The development of immunoglobulin levels in man. J. Pediat., *72:*276, 1968.

CEBRA, J. J. Y ROBBINS, J. B.: γA-Immunoglobulin from rabbit colostrum. J. Immun., *97:*12, 1966.

COLLINS-WILLIAMS, C., TKACHYK, S. J., TOFT, B. Y MOSCARELLO, M.: Quantitative immunoglobulin levels (IgG, IgA, and IgM) in children. Int. Arch. Allerg., *31:*94, 1967.

KARLSSON, B. W.: Immunochemical studies on changes in blood serum proteins in piglets after colostrum ingestion and during neonatal and juvenile development. Acta Path. Microbiol. Scand., *67:*237, 1966.

MORRIS, I. G.: The transmission of anti-*Brucella abortus* agglutinins across the gut in young rats. Proc. Roy. Soc. Series B, *163:*402, 1965.

PIERCE, A. E. Y FEINSTEIN, A.: Biophysical and immunological studies on bovine immune globulins with evidence for selective transport within the mammary gland from maternal plasma to colostrum. Immunology, *8:*106, 1965.

ROSEN, F. S. y JANEWAY, C. A.: The gamma globulins. III. The antibody deficiency syndromes. New Eng. J. Med., *275:*709, 1966.

TOMASI, T. B., JR.: The gamma A globulins: First line of defense. Hosp. Prac., *2* (No. 7):26, 1967.

TOMASI, T. B., JR., TAN, E. M., SOLOMON, A. Y PRENDERGAST, R. A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. J. Exp. Med., *121:* 101, 1965.

CAPITULO **10**

Acciones mutuas de antígenos y anticuerpos in vitro

A. Reacción de precipitina
B. Reacción de aglutinación
C. Participación de complemento en las reacciones antígeno-anticuerpo
D. Acción opsónica
E. Inmunoadherencia
F. Neutralización de toxinas
G. Reacciones enzima-antienzima
H. Reacciones hormona-antihormona
I. Reacciones diversas antígeno-anticuerpo
   1. Prueba de precipitina en anillo
   2. Prueba de difusión en gel
   3. Pruebas en que se emplean anticuerpos y antígenos marcados
   4. Pruebas de Coombs
   5. Pruebas de conglutinación
   6. Pruebas con substancias en partículas revestidas con antígenos adsorbidos
   7. Pruebas de hemaglutinación y de inhibición de la hemaglutinación por virus
   8. Pruebas de neutralización de virus
   9. Pruebas de inmovilización
   10. Pruebas para haptenos univalentes y anticuerpos "funcionalmente univalentes"
J. Principios empleados en la purificación de anticuerpos
K. Aplicaciones de las reacciones antígeno-anticuerpo

Está comprobado que los anticuerpos de las clases moleculares IgA, IgG, IgM e IgE participan en varios tipos de reacciones antígeno-anticuerpo in vitro

de manera muy específica. Los anticuerpos que reaccionan con antígenos solubles y producen precipitados se llaman "precipitinas"; los anticuerpos que aglutinan antígenos en partículas de la índole de bacterias y eritrocitos, se llaman "aglutininas". Los anticuerpos que reaccionan con antígenos y producen otros efectos se han llamado según el efecto producido; por ejemplo: "bacteriolisinas" (anticuerpos que actúan con complemento y producen lisis de bacterias), "opsoninas" (anticuerpos que preparan a los antígenos no solubles para la fagocitosis) y anticuerpos "fijadores del complemento". En etapa inicial se supuso que cada una de estas reacciones dependía de una distinta clase de anticuerpo. La noción de Zinsser de que un antígeno puede producir una clase de anticuerpo susceptible de participar en todas las reacciones antes mencionadas era la "hipótesis unitaria". A la luz de los conocimientos actuales, es indiscutible la validez de este concepto general. Por ejemplo: un antígeno apropiado en la pared de células bacterianas puede reaccionar con una subclase de anticuerpo y hacer lo siguiente: 1) opsonizar las bacterias para fagocitosis, 2) causar aglutinación de las bacterias, 3) formar un precipitado con antígeno solubilizado que proviene del microorganismo, y 4) activar el sistema de complemento. Sin embargo, el concepto unitario es verdad a medias, porque en la actualidad está comprobado que una reacción determinada puede ser producida por varias subclases de anticuerpo.

Explicaremos los principios que participan en un número limitado de las muchas pruebas para antígenos y anticuerpos. Tiene importancia especial para el estudiante de medicina conocer a fondo los principios que entrañan la precipitación y la aglutinación.

A. *Reacción de precipitina*

La reacción de anticuerpos precipitantes con antígenos solubles se ha estudiado principalmente con anticuerpos IgG valiéndose de antígenos purificados. En consecuencia, se han logrado métodos cuantitativos exactos para precisar la cantidad de anticuerpo en el suero y los caracteres de la reacción misma.

La unión de antígeno y anticuerpo ocurre en dos etapas. El periodo inicial de asociación, en el cual se forman pequeños complejos primarios de antígeno y anticuerpo ocurre en término de segundos y es relativamente independiente de la temperatura. Durante el segundo periodo, los complejos primarios se combinan para formar complejos secundarios voluminosos que conglomeran y precipitan. Esta etapa es apresurada por aumento de la temperatura. La constante de asociación de la unión antígeno-anticuerpo depende del sistema particular que interviene. Los anticuerpos muy ávidos pueden presentar constantes de asociación de incluso 1.0×10^8, o mayores; en cambio, los anticuerpos poco ávidos se disocian fácilmente del antígeno, incluso pueden no formar precipitados visibles (cuadro 10-1).

Si se coloca un volumen constante de antisuero que posea anticuerpos específicos para un antígeno soluble dado en cada uno de una serie de tubos, y se añaden volúmenes decrecientes adecuados del antígeno, por lo regular se forma

Cuadro 10-1

CONSTANTES PROMEDIO DE ASOCIACIÓN PARA ALGUNAS REACCIONES CARACTERÍSTICAS ANTÍGENO-ANTICUERPO

Anticuerpo contra	*Constante promedio de asociación (Ko) en litros/mol*
p-Azobenzoato	3.8×10^4
Ovoalbúmina	1.2×10^4
Ribonucleasa	4×10^3
Insulina de res	1×10^9

Fundado en datos explicados por los siguientes autores: F. Karush: Advances Immunol., *2*:1, 1962; H. N. Eisen y J. H. Pearce: Ann. Rev. Microbiol., *16*:101, 1962; S. J. Singer: The Proteins, *3*:269, 1965.

La constante promedio de asociación intrínseca (Ko) para una reacción dada de antígeno-anticuerpo representa la K que existe cuando la mitad de los sitios de anticuerpo están ocupados.

Estas consideraciones se fundan en las siguientes relaciones:

$$K = \frac{[Ag\ Ac]}{[Ag]\ [Ac]} \text{ en equilibrio}$$

$$K = \frac{r}{(n-r)c} \text{ o } \frac{r}{c} = Kn\text{-}Kr$$

r = número de moléculas de antígeno ligadas por molécula de anticuerpo a la concentración c de antígeno libre.

n = número máximo de moléculas de antígeno que pueden ser ligadas por molécula de anticuerpo (valencia de anticuerpo).

Al emplear diálisis de equilibrio y examinar una serie de cámaras de diálisis en equilibrio, cada una de las cuales posee una cantidad constante de anticuerpo y distintas cantidades de antígeno, se obtienen los valores para r y c.

Dado que las constantes de asociación antígeno-anticuerpo varían en cada sistema por virtud de la heterogeneidad de las afinidades del anticuerpo por antígenos, es útil definir una constante promedio de asociación fundada en el valor K cuando están ocupados la mitad de los sitios del anticuerpos.

Al substituir $r = n/2$ en la ecuación antes expuesta, se obtiene lo siguiente:

$$Ko = 1/c$$

El valor de c puede obtenerse por experimentos de diálisis de equilibrio.

precipitado visible en uno de los tubos de la serie antes que en cualquier otro. El precipitado de este tubo de la serie representa el punto de "proporción óptima" de antígeno y anticuerpo; esto es: la proporción en la cual ambos reactivos se incorporan plenamente en el precipitado. La cantidad de precipitado es máxima en la zona en que hay algo de exceso de antígeno cerca del punto

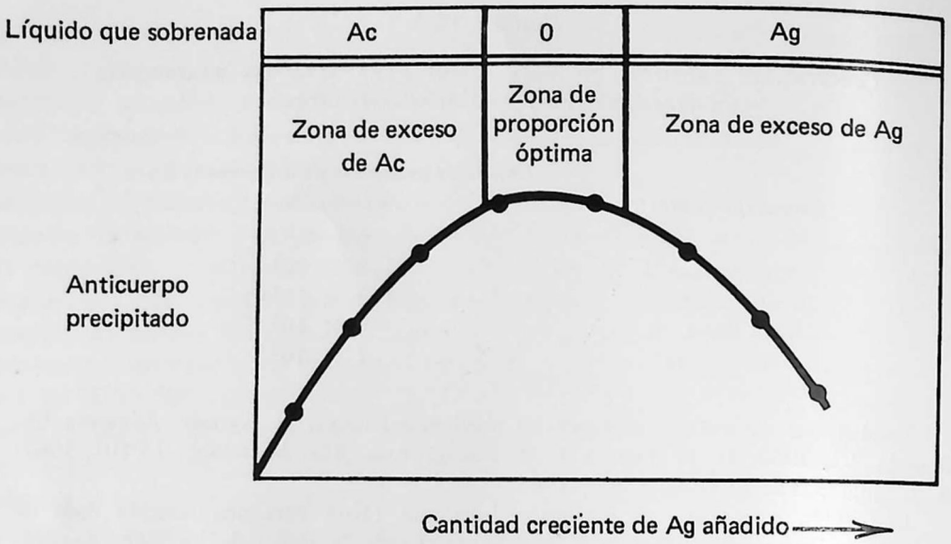


FIG. 10-1. Curva ideal de precipitina para un sistema puro de antígeno-anticuerpo.

de proporción óptima, y gradualmente disminuye a cero en la serie de tubos de concentración creciente y decreciente (fig. 10-1).

Al centrifugar los tubos e investigar alícuotas del líquido que sobrenada para precipitación ulterior al añadir antígeno o anticuerpo, se advierte que el líquido que sobrenada que proviene de los tubos en la serie que posee mayor cantidad de antígeno (zona de exceso de antígeno) produce reacción positiva en las pruebas de precipitina con anticuerpo pero no con antígeno. En cambio, el líquido que sobrenada de los tubos en la serie a los cuales se había añadido cantidad decreciente de antígeno (zona de exceso de anticuerpo) darán reacciones positivas en las pruebas de precipitina con antígeno, pero no con anticuerpo. El análisis ulterior del líquido que sobrenada revelará que en algunos casos hay antígeno y anticuerpo en forma de complejos solubles de volumen variable, lo cual depende del cociente de antígeno a anticuerpo y del número de sitios de reacción (valencias) de las moléculas de antígeno y anticuerpo.

El análisis del precipitado en los diversos tubos revela que el cociente de antígeno a anticuerpo varía, según el cociente de antígeno a anticuerpo que había en las mezclas originales. Por ejemplo: si el cociente de antígeno a anticuerpo en los precipitados es 1:4 en el punto de proporción óptima, el cociente puede ser aproximadamente 1:1 en la zona de exceso de antígeno y de 1:7 en la zona de exceso de anticuerpo.

En la mayor parte de las reacciones químicas, las substancias que participan se combinan en proporciones fijas, sea cual sea el cociente de los reactivos libres que estén en las soluciones. La capacidad de antígeno y anticuerpo para reaccionar en proporciones múltiples es peculiar entre las reacciones químicas, y depende de la multivalencia de antígeno y la bivalencia de anticuerpo IgG.

Si el antígeno fuese bivalente como el anticuerpo, reaccionarían en proporciones fijas e iguales y formarían un polímero lineal de la manera siguiente:

Ag-Ac-Ag-Ac-Ag-Ac-Ag-Ac-Ag-Ac-Ag-Ac-Ag-Ac- — — — — — — etc.

Si el antígeno y el anticuerpo fuesen multivalentes o polivalentes pero de valencia desigual, reaccionarían en proporciones múltiples. En caso de que cualquiera de los reactivos fuese univalente de manera exclusiva, se formarían complejos solubles y no ocurriría precipitación.

En el sistema corriente, en el cual el antígeno es multivalente y el anticuerpo bivalente, los cocientes de antígeno y anticuerpo en el precipitado en las zonas de exceso de antígeno, proporción óptima y exceso de anticuerpo por lo regular están cerca de los valores mostrados en el ejemplo que se muestra en la figura 10-2.

Los cocientes molares antígeno-anticuerpo en el precipitado son modificados en gran medida por el peso molecular del antígeno. Las moléculas de anticuerpo son uniformes en volumen y valencia; por ello, es patente que más moléculas de anticuerpo pueden rodear y reaccionar con una molécula grande de antígeno que con una pequeña. La tiroglobulina, con peso molecular de 750 000, puede tener cociente molar antígeno-anticuerpo de 1:40 en la zona de exceso de anticuerpo, en comparación con el cociente de 1:5 para la ovoal-

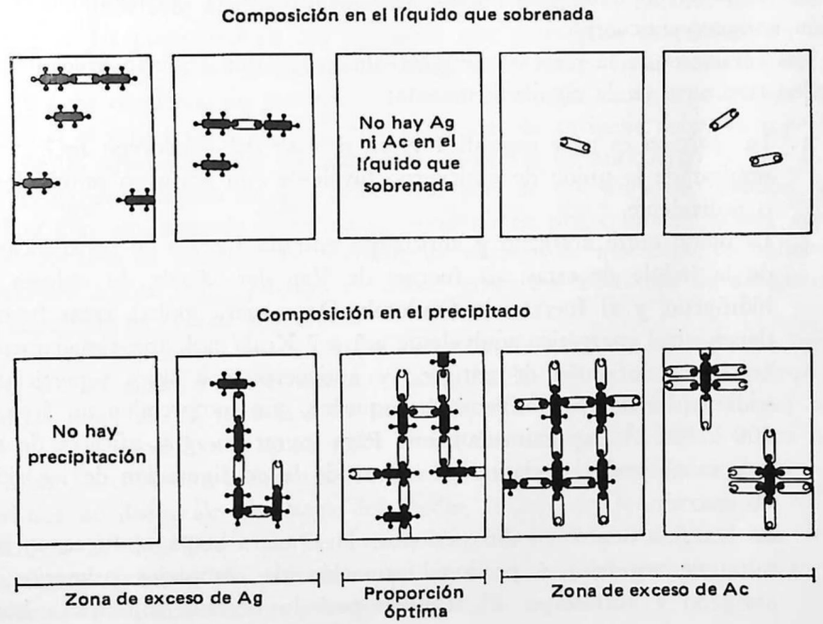


FIG. 10-2. Composición de los precipitados antígeno-anticuerpo como función del cociente variable de antígeno, y anticuerpo (fundado en la teoría del retículo). Estructuras negras, moléculas de antígeno; estructuras blancas, moléculas de anticuerpo.

búmina (P. M., 40 000'. Como regla, el cociente molar antígeno-anticuerpo en el precipitado en la zona de exceso de anticuerpo brinda noción aproximada del número máximo de determinantes antigénicos sobre la molécula del antígeno que tienen la capacidad tridimensional o estérica de reaccionar con anticuerpos. De lo anterior se deduce patentemente que la tiroglobulina tiene aproximadamente 40 determinantes antigénicos capaces de unirse con anticuerpo específico, y que la albúmina posee cinco sitios de esta índole.

La formación de complejos secundarios de antígeno y anticuerpo resulta de enlaces cruzados amplios de antígeno-anticuerpo en los complejos primarios para formar un "retículo" o "celosía". Aunque teóricamente es posible que pudiera ocurrir precipitación sin enlaces cruzados, estos últimos son patentemente necesarios para explicar las proporciones múltiples de antígeno y anticuerpo que se observan en precipitados cuando se mezclan el primero y el segundo en proporciones variables (fig. 10-2).

Merece la pena señalar que, en tanto que los complejos primarios formados en la región de exceso de anticuerpo tienden a precipitar por influencias no específicas, los complejos primarios que se forman en la zona de exceso de antígeno por lo regular permanecen en solución. No se han dilucidado los motivos de la falta de solubilidad de los complejos primarios formados en la zona de exceso de anticuerpo.

Es posible disociar y solubilizar los conglomerados secundarios al añadir exceso de antígeno a un precipitado. Ello comprueba la reversibilidad de la unión antígeno-anticuerpo.

Los caracteres de la reacción antígeno-anticuerpo que originan precipitación pueden resumirse de la siguiente manera:

1. La reacción es muy específica y, en el caso del anticuerpo IgG, suele resultar de la unión de anticuerpo bivalente con antígeno multivalente o polivalente.
2. La unión entre antígeno y anticuerpo entraña fuerzas de corto alcance de la índole de estas: *a)* fuerzas de Van der Waals, *b)* enlaces de hidrógeno, y *c)* fuerzas de Coulomb. De manera global, estas fuerzas tienen nivel energético equivalente a 5 a 7 Kcal/mol, aproximadamente.
3. Los sitios de unión de antígeno y anticuerpo son sitios superficiales, tridimensionales y relativamente pequeños, que comprenden un área de 200 a 700 $Å^2$, aproximadamente. Para lograr energías eficaces de enlace es obligada la adaptación íntima de la configuración de los sitios de reacción.
4. La reacción ocurre en dos periodos: la primera etapa acontece en término de segundos y produce formación de complejos primarios de antígeno y anticuerpo. El segundo periodo necesita minutos a horas para terminar, y entraña enlace de los complejos primarios entre sí para formar complejos secundarios que precipitan fácilmente. El primer periodo no depende de electrólitos, y el segundo sí depende.

5. Las moléculas de antígeno y anticuerpo se combinan en proporciones múltiples como función del cociente de antígeno a anticuerpo en la mezcla que reacciona.
6. La reacción es reversible y, después de la disociación, cada participante puede obtenerse sin modificación alguna.

La cantidad absoluta de anticuerpo en un suero problema que tiene la facultad de reaccionar con un antígeno soluble purificado puede precisarse al medir el nitrógeno total en el precipitado en el punto de proporción óptima. En la prueba cuantitativa de precipitina es necesario "inactivar por calor" el complemento (C') en el antisuero de prueba para impedir que C' se fije en el precipitado, lo cual produciría aumento falso del valor de nitrógeno del anticuerpo (N-Ac). El nitrógeno del antígeno (N-Ag) añadido (el cual se conoce) se resta del N total del precipitado y se obtiene el nitrógeno del anticuerpo. El problema de precisar N-Ac se simplifica si el antígeno no posee nitrógeno (mg de N-Ac $\times$ 6.25 = mg proteína Ac).

B. *Reacción de aglutinación*

Los anticuerpos específicos para antígenos situados sobre la superficie de las células, de la índole de bacterias, producen "aglutinación" o conglomeración de células al añadirlos a una suspensión de las mismas. La reacción tiene principio semejante a la de precipitina, excepto porque el tamaño físico de las bacterias, las portadoras de los antígenos que participan, es enorme en comparación con el de las moléculas de antígenos solubles en la reacción de precipitina. Se considera, en general, que las moléculas de anticuerpo causan aglutinación al actuar como enlace entre moléculas de antígeno sobre la superficie de células adyacentes. Por ejemplo: cada molécula de anticuerpo se une a una molécula de antígeno de una célula con uno de sus sitios de reacción, y se enlaza con una segunda molécula de antígeno en una célula adyacente con su segundo sitio de reacción. En realidad, un número de moléculas de anticuerpo bivalente actúan como puentes de enlace entre las moléculas de antígeno en la superficie de células adyacentes.

En estado normal, las células se rechazan mutuamente al estar en suspensión en un medio común; este fenómeno resulta del potencial eléctrico (potencial zeta) en la superficie de la célula, que depende de las cargas negativas de la superficie y de la nube iónica que en estado normal rodea a las células. La constante dieléctrica del medio, que es medida relativa de la característica de disipación de carga del medio, influye en las fuerzas de rechazo entre las células. Dado que las fuerzas de enlace del anticuerpo deben vencer las fuerzas potentes de rechazo entre las partículas, los anticuerpos con gran avidez son los más eficaces para producir aglutinación.

El procedimiento de aglutinación se ha utilizado mucho para varios fines; por ejemplo: análisis cuantitativo diagnóstico de anticuerpos en suero de pacientes. Se acostumbra diluir seriadamente el suero y añadir un número cons-

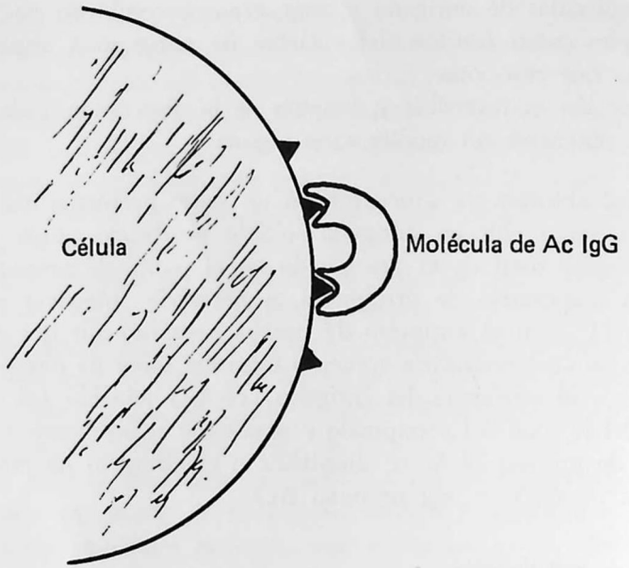


FIG. 10-3. Esquema de la forma en que una molécula de anticuerpo IgG puede encorvarse y reaccionar con dos determinantes idénticos en la superficie de la misma célula.

tante de partículas de antígeno en suspensión en solución salina fisiológica a cada muestra de suero diluido. La dilución máxima del suero del paciente que produce aglutinación suele corresponder, en números redondos, a la cantidad relativa de anticuerpo en el suero. El título de aglutinación se expresa como la recíproca de la dilución máxima de suero que causa aglutinación. Las pruebas de aglutinación se emplean mucho para identificar bacterias. En este caso, se utilizan antisueros de especificidad conocida.

En las pruebas de aglutinación, suele observarse que no ocurre este fenómeno en los primeros tubos que poseen la concentración mayor de anticuerpo. Esta se llama "prozona" y suele ocurrir porque todos los sitios antigénicos de la célula bacteriana son saturados rápidamente por anticuerpo en forma de complejo primario. En consecuencia, no puede haber formación de puentes de bacterias por moléculas de anticuerpo ni aglutinación. Las prozonas también pueden ser causadas por la presencia de "anticuerpos univalentes" o "anticuerpos bloqueadores" en el suero.

La aglutinación por anticuerpo es modificada por el pH y la concentración de sales, y suele ser óptima a pH cercano al neutro y con concentración salina en límites fisiológicos. El pH muy bajo puede causar aglutinación espontánea sin que haya anticuerpo (aglutinación ácida).

Los principios de aglutinación de bacterias por anticuerpos también se aplican a la aglutinación de otras células, de la índole de eritrocitos, o de eritrocitos o partículas coloidales a las cuales se ha adsorbido o acoplado antígeno soluble. Esta última técnica se llama "aglutinación pasiva".

La aglutinación de eritrocitos justifica mención especial, pues la carga negativa en la superficie del hematíe, que depende del radical carboxílico del ácido siálico, puede disminuirse al separar el sialomucopéptido con tripsina o neuraminidasa. Varían mucho la carga de superficie y la aglutinabilidad de eritrocitos de diversas especies animales. Por ejemplo: es difícil aglutinar los glóbulos rojos de ratón y perro. Se supone que la mayor aglutinabilidad de eritrocitos tratados por enzimas al someterse a la acción de anticuerpo resulta de disminución en la carga de la superficie. Los coloides, de la índole de albúmina o dextrano, aumentan la aglutinabilidad de los eritrocitos al aumentar la constante dieléctrica del medio, lo cual disminuye el potencial zeta.

Las variaciones en la capacidad de distintos anticuerpos en lo que se refiere a causar aglutinación dependen del carácter y el número de sitios utilizables para combinación en cada miembro que participa en la reacción. Los anticuerpos de la clase IgM aglutinan los eritrocitos más intensamente que los anticuerpos IgG, porque la molécula voluminosa IgM posee mayor número de sitios de reacción y, se supone, puede alcanzar sitios determinantes antigénicos sobre eritrocitos adyacentes más fácilmente que las moléculas de IgG. Además, la molécula de anticuerpo IgG puede "encorvarse" (fig. 10-3) y unir varios sitios de reacción a la misma partícula cuando los sitios determinantes antigénicos están lo suficientemente separados para permitir este fenómeno. Este acontecimiento pudiera impedir la aglutinación, y también sirve para bloquear la aglutinación por otras clases de anticuerpo. En cambio, este fenómeno quizá no ocurra con la molécula de anticuerpo IgM, por su mayor tamaño y la disposición radiada de los cinco sitios funcionales de reacción (fig. 5-4).

La aglutinación de células es modificada en gran medida por la abundancia y la distribución topográfica de grupos determinantes antigénicos sobre la superficie de la célula. Por ejemplo: los anticuerpos IgG anti A aglutinan eritrocitos del grupo A; en cambio, los anticuerpos IgG anti D no aglutinan los eritrocitos D positivos (ver cap. 20). En este caso, el número de sitios determinantes antigénicos sobre el eritrocito de grupo A es cien veces mayor, aproximadamente, que el que posee el hematíe D positivo.

Puede haber número insuficiente de sitios determinantes antigénicos sobre el eritrocito D positivo para que ocurra aglutinación. El hecho de que pueda hacerse que los anticuerpos IgG anti D produzcan aglutinación de eritrocitos por conglomeración después de centrifugarlos sugiere que sobre los hematíes D positivos la distancia entre los sitios determinantes antigénicos en eritrocitos adyacentes puede exceder de la longitud de la molécula de anticuerpo IgG.

C. *Participación de complemento en las reacciones antígeno-anticuerpo*

El nombre "complemento" (C′) denota un sistema multifactorial complejo que se presenta en el suero, el cual es activado por algunas reacciones antígeno-anticuerpo. Dado que cada molécula de anticuerpo puede desencadenar la participación de centenares de moléculas C′ en una reacción, C′ amplifica enormemente los efectos de la reacción antígeno-anticuerpo. La participación

de todos los componentes de C′ puede causar daño irreversible de la membrana de células susceptibles, si el antígeno que participa es antígeno componente de la membrana, o si se trata de antígeno extrínseco adsorbido a la membrana de la célula. El complemento consiste, por lo menos, en nueve componentes de seroglobulina a saber: C′1, C′2, C′3, C′4, C′5, C′6, C′7, C′8 y C′9. Algunos componentes de C′ son muy lábiles a varios agentes físicos y químicos; por ejemplo: los componentes C′1q, C′1r, C′1s, C′2, C′5, C′8, y C′9 se destruyen por calentamiento a 56°C durante 30 minutos.

Los anticuerpos adecuados que tienen la facultad de activar C′ pueden causar lisis de células de mamíferos en presencia de C′ (cap. 12). Muchas bacterias gramnegativas mueren por la acción de anticuerpo y C′, y en algunos casos ocurre lisis bacteriana. La lisozima a menudo aumenta la acción antibacteriana del complemento.

C′ abunda en el suero de adultos normales de la mayor parte de las especies; sin embargo, su producción durante la vida fetal varía según la especie. No se han dilucidado los tejidos que originan los diversos componentes de C′.

La interacción de eritrocitos (E) con anticuerpo antieritrocito (hemolisina) con participación ulterior de los componentes de C′ puede presentarse gráficamente por las reacciones sucesivas que se muestran en el cuadro 10-2.

Cuadro 10-2

ETAPAS DE LA REACCIÓN DE LA HEMÓLISIS MEDIADA POR ANTICUERPO Y COMPLEMENTO

(1) $E + Ac \rightleftharpoons EAc$

(2) $EAc + C'1q,r,s, \xrightarrow{Ca^{++}} EAcC'1a$

(3) $EAcC'1a + C'4 \longrightarrow EAcC'1a,4$

(4) $EAcC'1a,4 + C'2 \xrightarrow{Mg^{++}} EAcC'1a,4,2a$

(4a) $C'2a^d$

(5) $EAcC'1a,4,2a, + C'3 \longrightarrow EAcC'1a,4,2a,3$

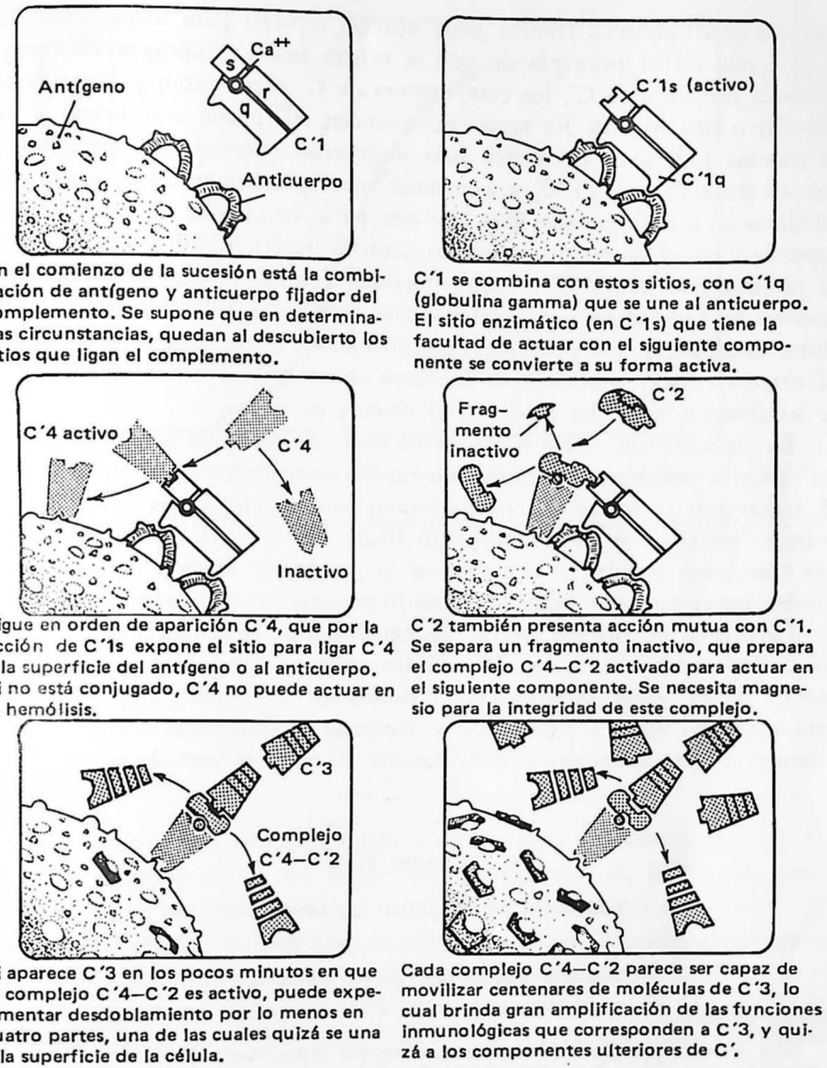
(5a) $C'2a^d$ $EAcC'1a,4,3$

(6) $EAcC'1a,4,2a,3 + C'5,6,7 \longrightarrow EAcC'1a,4,2a,3,5,6,7$

(7) $EAcC'1a,4,2a,3,5,6,7, + C'8 \longrightarrow EAcC'1a,4,2a,3,5,6,7,8$

(8) $EAcC'1a,4,2a,3,5,6,7,8, + C'9 \longrightarrow E^*$ (Célula lesionada)

E = eritrocito
Ac = anticuerpo
$C'2a^d$ = deteriorado



En el comienzo de la sucesión está la combinación de antígeno y anticuerpo fijador del complemento. Se supone que en determinadas circunstancias, quedan al descubierto los sitios que ligan el complemento.

C′1 se combina con estos sitios, con C′1q (globulina gamma) que se une al anticuerpo. El sitio enzimático (en C′1s) que tiene la facultad de actuar con el siguiente componente se convierte a su forma activa.

Sigue en orden de aparición C′4, que por la acción de C′1s expone el sitio para ligar C′4 a la superficie del antígeno o al anticuerpo. Si no está conjugado, C′4 no puede actuar en la hemólisis.

C′2 también presenta acción mutua con C′1. Se separa un fragmento inactivo, que prepara el complejo C′4–C′2 activado para actuar en el siguiente componente. Se necesita magnesio para la integridad de este complejo.

Si aparece C′3 en los pocos minutos en que el complejo C′4–C′2 es activo, puede experimentar desdoblamiento por lo menos en cuatro partes, una de las cuales quizá se una a la superficie de la célula.

Cada complejo C′4–C′2 parece ser capaz de movilizar centenares de moléculas de C′3, lo cual brinda gran amplificación de las funciones inmunológicas que corresponden a C′3, y quizá a los componentes ulteriores de C′.

FIG. 10-4. La sucesión de complemento que motiva actividad biológica. (Modificado de H. Gewurz: Hospital Practice *2*(Núm. 9):45, 1967.)

El componente C′1s representa una proesterasa que se activa a esterasa (C′1a) por interacción con C′1q y C′1r. C′1a reacciona con C′4 y, en consecuencia, prepara a C′4 de manera que se une al sitio de antígeno-anticuerpo. Cabe suponer que también prepare a C′2 para la unión. Después del tiempo (4), C′1a ha cumplido su función y ya no se necesita para cualquiera de las reacciones ulteriores (fig. 10-4).

La reacción cuantitativa de fijación de complemento (FC) es una prueba cuantitativa peculiar y muy sensible para anticuerpo. Se utiliza mucho en labo-

ratorios de diagnóstico clínico; tiene utilidad especial para diagnosticar virosis, y se funda en el principio de que si ocurre reacción antígeno-anticuerpo in vitro en presencia de C′, los componentes de C′ participarán y experimentarán fijación o inactivación. En estas circunstancias, C′ puede descubrirse al añadir el sistema indicador, eritrocitos más anticuerpo (hemolisina) específico para los hematíes. Si todo el C′ se consumió en la primera reacción, los eritrocitos añadidos no experimentarán lisis. Por otra parte, en caso de no haber anticuerpo específico en el suero problema no ocurrirá reacción antígeno-anticuerpo en la primera reacción, y C′ no experimentará fijación ni será utilizado; este C′ quedará en libertad para reaccionar, sin embargo, con los eritrocitos y la hemolisina añadidos, y los primeros experimentarán destrucción. De esta manera, el sistema eritrocitos-hemolisina funciona como indicador para descubrir si C′ se ha fijado o no se ha fijado en el sistema problema.

En consecuencia, si los hematíes no experimentan lisis al añadir el sistema indicador la reacción es *positiva;* esto es: hay anticuerpos en el suero problema. A la inversa: si las células experimentan lisis en el sistema indicador, en la primera reacción no había anticuerpo fijador de C′ y la reacción es *negativa.* Las reacciones positiva y negativa en la prueba de fijación de complemento pueden expresarse con símbolos como se muestra en el cuadro 10-3.

La prueba de fijación de complemento puede aplicarse cuantitativamente; para ello, se diluye el suero del paciente utilizado en el sistema de ensayo. La prueba de FC exige estandarización cuidadosa de C′ para asegurar el equilibrio adecuado entre C′, hemolisina, antígeno y anticuerpo. También entraña calentar el suero problema a 56°C durante 30 minutos, con el propósito de destruir todo C′ que pueda haber, y añadir suero reciente de cobayo que brinda una cantidad conocida de C′. En las pruebas cuantitativas de fijación de complemento se acostumbra utilizar el punto terminal de hemólisis de 50 por 100 que se estima al medir la hemoglobina liberada de los hematíes que experimentaron lisis en el sistema indicador. El punto terminal se funda en la relación que guarda la hemólisis con concentraciones crecientes de C′, según se muestra en la figura 10-5. En el punto de 50 por 100 de hemólisis, el cambio máximo en la hemólisis ocurre con el cambio mínimo en C′. En consecuencia, esta es la zona más sensible de la curva respecto a cambios en la concentración de C′ fijado.

La complejidad de la interacción de los componentes de C′ que participan en la activación del mismo es singularmente impresionante. También es notable que muchas de las actividades de C′ no exijan todos los componentes. Dado que la activación ingobernada de todos los componentes de C′ podría ser devastadora para el huésped, es atractivo suponer que la serie compleja de reacciones que participan en la activación completa de C′ significan protecciones para impedir la activación generalizada de un sistema de esta índole que puede dañar gravemente los tejidos. En el sistema multifactorial de coagulación sanguínea puede descubrirse una situación análoga. Como veremos más

Cuadro 10-3

REACCIÓN DE FIJACIÓN DE COMPLEMENTO

Reacción positiva de fijación de complemento

Sistema problema

Ag + suero problema (que posee anticuerpos específicos) + C′ ⟶ Ag:Ac:C′

Sistema indicador

Eritrocitos + hemolisina (no hay C′ libre) ⟶ Eritrocitos: hemolisina (no hay hemólisis)

Reacción negativa de fijación de complemento

Sistema problema

Ag + suero problema (no hay anticuerpo específico) + C′ ⟶ C′ + Ag

Sistema indicador

Eritrocitos + hemolisina + ↓ ⟶ Eritrocitos: hemolisina:C′ (hemólisis)

C′ = complemento libre.
:C′ = complemento fijado.

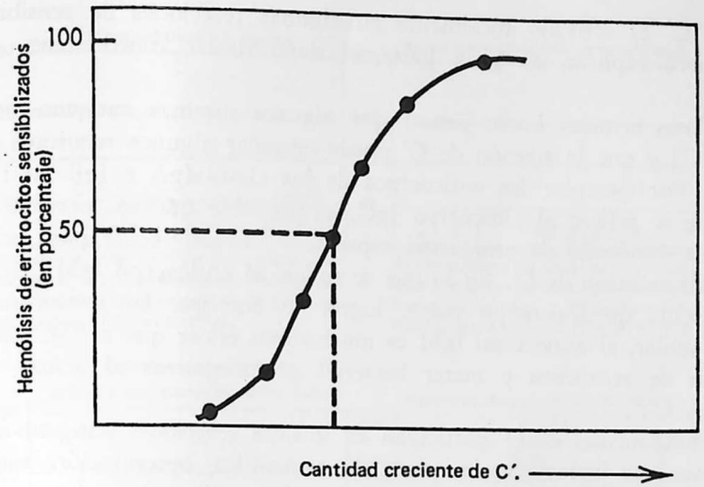


FIG. 10-5. Curva de dosis de complemento-respuesta. Esta curva sigue la ecuación de von Krogh:

$$x = K \left(\frac{Y}{1\text{-}Y}\right)^{1/n}$$

x = C′ añadido
y = Proporción de glóbulos que experimentan lisis

n y K son constantes
$1/n \equiv 0.2$

adelante, C′ es activado localmente en algunas reacciones de sensibilidad y ello pudiera explicar, en gran parte, el daño tisular concomitante con las mismas.

Los datos actuales hacen pensar que algunos sistemas antígeno-anticuerpo no fijan C′, y que la fijación de C′ puede entrañar algunos requisitos estereoquímicos. Por ejemplo: los anticuerpos de las clases IgA e IgE no fijan C′. En lo que se refiere al anticuerpo IgG, es probable que se necesiten por lo menos dos moléculas de anticuerpo espaciadas adecuadamente para activar la sucesión de reacción de C′. En lo que se refiere al anticuerpo IgM, parece que una molécula de anticuerpo puede lograr lo anterior. En consecuencia, en igualdad molar, el anticuerpo IgM es mucho más eficaz que el IgG para producir lisis de eritrocitos y matar bacterias gramnegativas al actuar aunadamente con C′.

Los componentes de C′ participan en muchas reacciones antígeno-anticuerpo in vivo, que incluyen quimiotaxia de neutrófilos, opsonización, muerte de células de mamíferos y bacterias, generación de anafilatoxina, algunas reacciones de sensibilidad, precipitación de complejos antígeno-anticuerpo y destrucción de células blanco por células inmunes (cuadro 10-4).

Cabe que, en lo futuro, se ideen medios para manejar el sistema C′ con ventaja clínica. En fecha reciente, se ha propuesto utilizar perfiles de C′ como auxiliares diagnósticos (fig. 10-6).

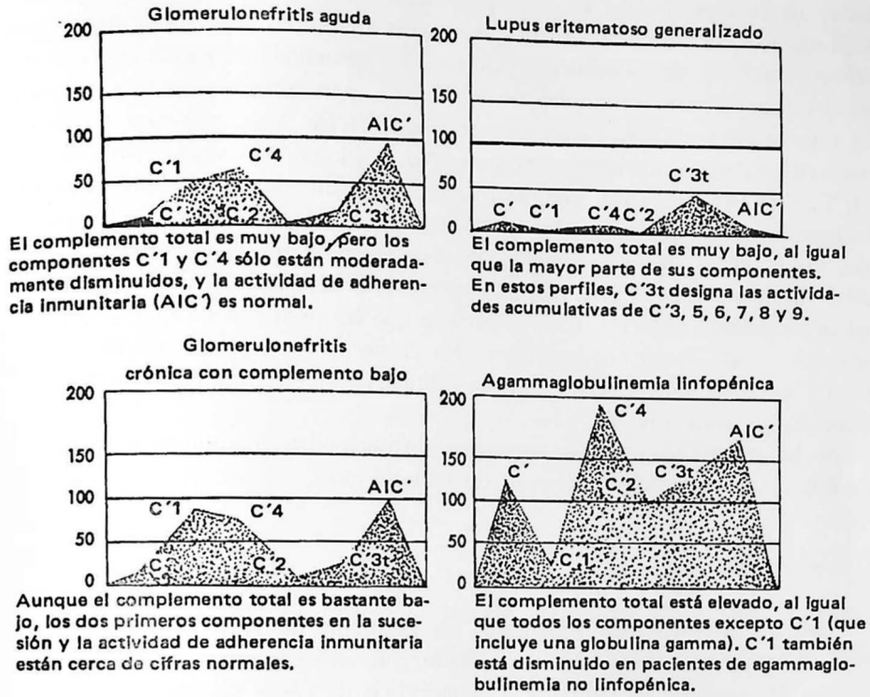
D. *Acción opsónica*

Las células fagocitarias de la economía tienen capacidad variable para fagocitar partículas, de la índole de bacterias y células de mamíferos gastadas o inutilizadas. Durante la evolución, algunas bacterias patógenas han adquirido sobre la superficie componentes bioquímicos especializados que las tornan resistentes a la fagocitosis. Por ejemplo: las células de *Diplococcus pneumoniae* en estado encapsulado no son fagocitadas a menos que haya reaccionado anticuerpo específico con el material capsular polisacárido. Esta acción de anticuerpo se

Cuadro 10-4

COMPONENTES DEL COMPLEMENTO NECESARIOS PARA ALGUNAS REACCIONES INMUNOLÓGICAS

Ag-Ac:C′1a,4,2a,3	Opsonización, inmunoadherencia; producción de anafilatoxina; liberación de histamina que depende de C′
Ag-Ac:C′1a,4,2a,3,5,6,7	Quimiotaxia de neutrófilos
Ag-Ac:C′1a,4,2a,3,5,6,7,8,9	Citólisis de glóbulos rojos: muerte de bacterias gramnegativas.



PERFILES DE COMPLEMENTO EN ENFERMEDADES HUMANAS

FIG. 10-6. La posibilidad de que la estimación de complemento algún día llegue a servir como auxiliar diagnóstico para el clínico, al igual que se emplean las estimaciones de electrólitos en la actualidad, se presenta al descubrir que varias enfermedades caracterizadas por anomalía del complemento sérico tienen "perfiles de complemento" en los cuales pueden descubrirse alteraciones de cada componente. Ayudaría mucho a la aplicación clínica de esta índole tener modelos de laboratorio que remedaran diversos síndromes humanos. (Modificado de H. Gewurz: Hospital Practice *2*(núm. 9):45, 1967.)

llama "opsonización", y el anticuerpo recibe el nombre de "opsonina". La concentración de opsonina en una muestra dada de suero rige el índice opsónico (índice opsonocitofágico) del mismo. Se estima al comparar la acción de fomentar la fagocitosis de un suero inmunitario con la del suero normal. Algunos componentes de C′ aumentan mucho la acción de opsonina (cuadro 10-4).

Algunos datos apoyan la hipótesis de que en el suero hay, por lo menos, concentración baja de opsoninas naturales para la mayor parte de los agentes extraños, y que excepcionalmente o nunca ocurre fagocitosis de partículas no opsonizadas. Se ha propuesto que las opsoninas se necesitan para la fagocitosis de todas las clases de partículas. Ello presupone que hay opsoninas naturales eficaces contra numerosísimas especies bacterianas, y también contra partículas inertes de la índole de carbón y poliestireno. Aunque no hay duda alguna

acerca de la especificidad de las opsoninas contra los polisacáridos capsulares neumocócicos, es difícil imaginar que existan opsoninas específicas contra partículas como las de poliestireno. Quizá haya proteínas séricas especiales que pueden actuar como opsoninas no específicas para muchos agentes extraños. En este sentido, es interesante que se haya descrito una opsonina termolábil inespecífica para antígenos bacterianos. No es globulina gamma, no reacciona a 0°C, y es inactivada por amoniaco o hidracina diluidos. Dado que el sistema no necesita Mg^{++} ni Ca^{++}, parece descartarse la actividad de C′. Es posible que, en el curso de la evolución, algunos microorganismos patógenos, de la índole de neumococos y estreptococos hemolíticos beta, hayan adquirido la facultad de sintetizar polisacáridos de superficie que les permiten escapar a la acción opsónica de las opsoninas naturales. En consecuencia, el huésped se ve obligado a sintetizar opsoninas específicas (anticuerpos) para anular la acción antifagocítica de las cápsulas.

Se ha informado que las opsoninas séricas pudieran aportar a la función antimicrobiana intracelular después de la fagocitosis.

E. *Inmunoadherencia*

Cuando algunos microorganismos, de la índole de *Treponema pallidum* y *Diplococcus pneumoniae* han reaccionado con anticuerpo específico y C′, adquieren la capacidad de adherirse a la superficie de varias células no fagocíticas, como eritrocitos y plaquetas, y también a células fagocitarias. En 1917, Rieckenberg presentó una prueba en la que participaba la adherencia de este tipo de bacterias a plaquetas. Fue llamada "reacción de trombocitobarina". En fecha reciente, ha vuelto a estudiarse el fenómeno y se le ha dado el nombre de "inmunoadherencia". Tiene interés especial que los eritrocitos de ovejas que han reaccionado con hemolisina y algunos componentes de C′ y se hallan en el periodo de E:AB:C′1a,4,2a,3 producen reacción positiva de inmunoadherencia al añadirlos a células de primates (cuadro 10-4).

F. *Neutralización de toxinas*

El descubrimiento de que el suero inmune neutralizaba específicamente toxinas bacterianas fue la primera prueba de que había anticuerpos. En realidad, una de las funciones inmunitarias más importantes mediadas por anticuerpos específicos es la neutralización de toxinas. Por ejemplo: anticuerpo específicos llamados "antitoxinas", tienen el papel principal en la inmunidad adquirida a la difteria y el tétanos. Cabe suponer que el anticuerpo impide que la toxina reaccione con su "blanco bioquímico" en las células, al bloquear el "sitio de toxinas" sobre la molécula de la misma por bloqueo espacial.

Los complejos solubles de toxina y antitoxina no son tóxicos cuando hay antitoxina suficiente en ellos. Sin embargo, la neutralización parcial de toxina se extiende mucho hacia la región de exceso de antígeno. Considerando que la

neutralización ocurre en complejos solubles al igual que en insolubles, y que los anticuerpos funcionalmente univalentes tienen capacidad neutralizante, las pruebas de neutralización de toxinas en mezclas toxina-antitoxina no pueden estimarse con exactitud in vitro por pruebas de precipitina. En cambio, estos análisis deben efectuarse al inyectar las mezclas a animales para precisar la toxicidad residual.

G. *Reacciones enzima-antienzima*

Una enzima consiste en una molécula proteínica portadora que posee uno o más "sitios catalizadores", que se combina con su substrato. La acción inhibitoria de anticuerpos específicos sobre la actividad de varias enzimas varía desde la inhibición completa hasta la falta casi completa de inhibición, ocurra precipitación o no ocurra. Además, la mayor parte de los informes indican que, entre las enzimas específicas para el mismo substrato, la inhibición por anticuerpo es específica para la especie animal de la cual se obtuvo la enzima. En términos generales, se ha interpretado que lo anterior significa que los sitios reactivos de la enzima no funcionan como sitios determinantes antigénicos, y que la inhibición de la actividad enzimática depende de bloqueo espacial por anticuerpo, cuyo grado es regido por la proximidad de los sitios determinantes antigénicos con el sitio o los sitios catalizadores de la molécula de enzima. Como alternativa, la molécula de anticuerpo pudiera causar deformación alostérica de la enzima.

H. *Reacciones hormona-antihormona*

Se tienen pocos datos acerca del carácter de la inhibición que producen los anticuerpos contra hormonas sobre la acción de estas últimas; sin embargo, es lógico suponer que actúan por mecanismos semejantes a los explicados en la neutralización de toxinas y la inhibición de enzimas.

Por ejemplo: la "resistencia a la insulina", que a menudo ocurre en diabéticos tratados con insulinas de origen animal, parece resultar, en gran parte, de la acción inhibidora de anticuerpos contra determinantes antigénicos específicos de especie de la insulina extraña.

I. *Reacciones diversas antígeno-anticuerpo*

1. *Prueba de precipitina en anillo*

La prueba del anillo se efectúa colocando con cuidado una solución de antígeno sobre antisuero de manera que haya una interfase neta. La difusión simultánea de ambos reactivos en la interfase establece un amplio gradiente de concentración para cada uno de ellos, por lo cual es indudable que ocurrirán proporciones óptimas de antígeno y anticuerpo para cualquier sistema antígeno-anticuerpo. Si hay concentración suficiente de reactivos, se formará

precipitado. La prueba es fácil de efectuar, exige poco material y, por lo regular, no deja de descubrir anticuerpo precipitante a causa de proporciones inadecuadas de antígeno y anticuerpo. Es muy útil como prueba cualitativa para anticuerpo.

2. *Prueba de difusión en gel*

Oudin describió una prueba en tubo de ensayo en la cual sobre agar semisólido que posee antisuero se coloca cuidadosamente una solución que posee mezcla de antígenos. Al difundir los antígenos hacia el agar, cerca del frente de difusión de la solución de antígeno se establece una zona de proporción óptima de antígeno y anticuerpo para cada sistema antígeno-anticuerpo, y se forman líneas de precipitado, una para cada sistema antígeno-anticuerpo. Puede suponerse que el número de líneas de precipitado representan únicamente el mínimo de sistemas específicos antígeno-anticuerpo que participan, pues en el mismo sitio puede ocurrir al azar más de una banda de precipitación.

La prueba de Ouchterlony de "difusión doble" en agar es una modificación del método de Oudin, en el cual se disponen hundimientos o depresiones que poseen los reactivos de ensayo en una capa de agar en una caja de Petri, de manera que el antígeno y el anticuerpo difundan uno hacia el otro simultáneamente. Al ocurrir los gradientes dobles coincorporados de antígenos y anticuerpos, los puntos de proporción óptima de antígeno y anticuerpo para cada sistema que participa permanecen bastante estáticos y las líneas de precipitados no tienden a desplazarse como ocurre en la prueba de Oudin. Se han ideado pruebas de difusión doble de índole microscópica que se efectúan en portaobjetos.

La prueba de difusión doble en agar es sencilla y fidedigna y tiene muchas aplicaciones. Brinda el medio óptimo para precisar el número máximo de antígenos o anticuerpos en un sistema desconocido. Tiene valor máximo para identificar antígenos y anticuerpos en mezclas desconocidas y estudiar las relaciones que guardan. Por ejemplo: valiéndose de este procedimiento, se han identificado en la molécula de seroalbúmina bovina trece determinantes antigénicos. En caso de dos antígenos que guarden relación por virtud de que poseen en común un determinante antigénico, se formará un espolón de "identidad parcial". El espolón manifiesta un precipitado formado por anticuerpos contra determinantes antigénicos sobre la molécula de antígeno utilizada para preparar el antisuero que no son compartidos por el antígeno relacionado. Las pruebas de difusión doble en agar pueden modificarse para análisis cuantitativo de antígenos y anticuerpos.

En la figura 10-7 se muestra la aplicación de la técnica de difusión doble en agar de Ouchterlony. La depresión central posee antisuero contra tres antígenos designados A, B y C, el antígeno X es el problema que se ensaya en el sistema.

Williams y Grabar introdujeron una modificación importante de la prueba de Ouchterlony, la "prueba con separación inmunoelectroforética y difusión do-

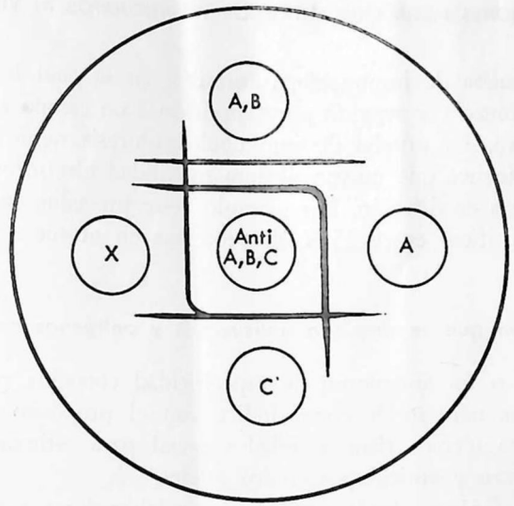


FIG. 10-7. Prueba de difusión doble en agar de Ouchterlony. El depósito central posee antisuero contra tres antígenos, designados A, B y C. El antígeno X es el problema que se investiga.

De los resultados que se muestran en el esquema se deducen las siguientes conclusiones:

1. El antígeno A no muestra identidad con los antígenos C, B ni X.
2. El antígeno A muestra un cuadro de identidad exclusivamente con el antígeno A.
3. El antígeno X, el problema, presenta no identidad con los antígenos A y B.
4. El antígeno C posee por lo menos dos determinantes antigénicos, uno de los cuales muestra identidad con el antígeno X. El determinante restante en el antígeno C no es idéntico al antígeno X.
5. El antígeno B revela falta de identidad con los demás antígenos.

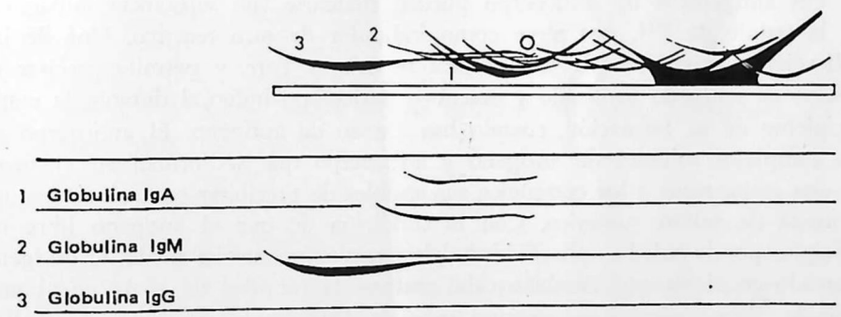


FIG. 10-8. Cuadro inmunoelectroforético del suero humano. La inmunoelectroforesis es una técnica muy sencilla, pero útil para identificar antígenos en mezclas complejas. Por ejemplo: puede introducirse suero humano en una pequeña depresión en una capa delgada de agar sobre un portaobjetos. Se aplica un campo eléctrico a través del portaobjetos durante una a dos horas, lo cual produce que las proteínas séricas emigren según su movilidad electroforética intrínseca. Se interrumpe el campo eléctrico; se introduce un antisuero en una canaladura angosta con eje mayor paralelo al eje del cuadro de migración. Los antígenos y anticuerpos difunden unos hacia otros y se forman bandas de precipitina en las zonas de concentración óptima. Valiéndose de esta técnica, pueden descubrirse más de 30 antígenos en el suero humano.

según se aplica "directamente" a eritrocitos lavados del paciente (prueba directa de Coombs) (ver también caps. 20 y 21).

Al parecer, en ocasiones en el "suero antiglobulina de Coombs" hay anticuerpos contra C′ humano. Tienen actividad de aglutinación sobre células sensibilizadas al reaccionar con los componentes de C′ fijados a las células.

La llamada "prueba indirecta de Coombs" consiste, sencillamente, en investigar anticuerpos semejantes libres en el suero; para efectuarla, se exponen eritrocitos normales que está comprobado poseen el antígeno de que se trata, a la acción del suero, y después se lavan y se aplica suero antiglobulina de Coombs.

La "prueba de aglutinación de células mixtas" sirve para descubrir un antígeno común de superficie sobre dos tipos de células, de la índole de eritrocitos y linfocitos. Las células en las cuales se estudia el antígeno problema se mezclan con células que se ha comprobado poseen el antígeno específico, y después se añade el anticuerpo específico para el antígeno. Si las células problema poseen el antígeno que tienen las células conocidas, el estudio micros-

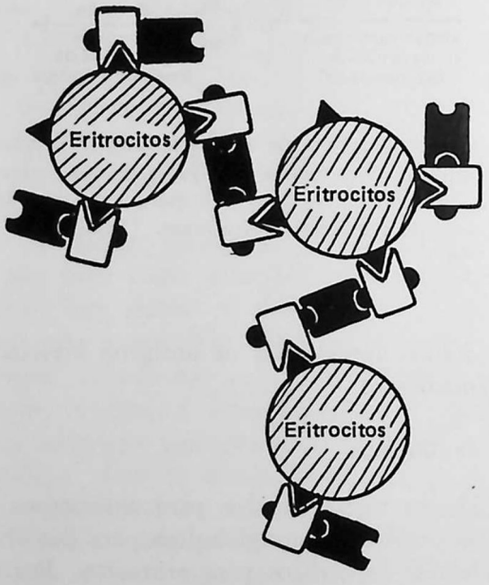


FIG. 10-10. Esquema de la prueba directa de Coombs para anticuerpos incompletos (no aglutinantes) sobre la superficie del eritrocito.

cópico revelará que ambos tipos de células están incluidos en la porción que aglutina.

5. *Pruebas de conglutinación*

Este procedimiento fue utilizado por los primeros investigadores como medio para estimular la aglutinación por antisueros débiles, y se funda en la capacidad peculiar del suero bovino normal para aumentar mucho la aglutinación de células en presencia de anticuerpo específico y C′. La substancia de suero bovino de la cual depende la conglutinación, llamada "conglutinina" es una proteína sérica que sólo se observa en rumiantes. Se trata de una euglobulina muy asimétrica que no guarda relación con las inmunoglobulinas, y probablemente no sea anticuerpo. Sin embargo, reacciona con "determinantes ocultas" de C′ que quedan al descubierto cuando el complemento se "fija" en complejos de antígeno y anticuerpo. También hay anticuerpos verdaderos contra C; producen reacciones semejantes a las de la conglutinina. Estos anticuerpos se han llamado "inmunoconglutininas", son autoanticuerpos contra componentes de C′ que a menudo se presentan en el suero de seres humanos en quienes están ocurriendo reacciones masivas de antígeno-anticuerpo. Todavía no se ha podido dilucidar la medida en que puedan ser beneficiosas o perjudiciales para el huésped.

6. *Pruebas con substancias en partículas revestidas con antígenos adsorbidos*

Algunas partículas, como las de colodión, o elementos formados, de la índole de eritrocitos, pueden adsorber de manera natural, o puede lograrse que adsorban, antígenos solubles en la superficie y de esta manera tienen la capacidad de reaccionar con anticuerpo para producir aglutinación, lisis de C′ o fijación de C′ sin lisis.

Los eritrocitos, que suelen utilizarse, tienen capacidad natural para adsorber polisacáridos, pero exigen tratamiento con substancias químicas para que adsorban proteínas. La técnica de Boyden, en la cual se emplean glóbulos rojos tratados con ácido tánico para adsorber antígenos proteínicos, ha resultado uno de los métodos más precisos para estimar anticuerpos, y permite descubrir concentraciones de anticuerpo de incluso 0.003 microgramos por mililitro.

7. *Pruebas de hemaglutinación y de inhibición de la hemaglutinación por virus*

Algunos virus; por ejemplo: los mixovirus (de la influenza y la parotiditis) poseen receptores de carácter enzimático que reaccionan con substratos de superficie sobre eritrocitos adecuados, lo cual produce hemaglutinación pasajera que persiste hasta que el substrato es digerido. La reacción se llama "hemaglutinación virósica".

Como era lógico suponer, los anticuerpos específicos para el revestimiento proteínico del virus inhiben la capacidad del mismo para producir hemaglutinación; este efecto es la base de la prueba de "inhibición de la hemaglutinación por virus", que estima anticuerpos antivirus.

8. *Pruebas de neutralización de virus*

Se fundan en la capacidad de anticuerpo de neutralizar específicamente la infectividad infectante de un virus. Suelen emplearse en diagnóstico para identificar virus aislados de pacientes. En pruebas de neutralización, el carácter infectante de una mezcla del antisuero específico conocido y del virus aislado se precisa por inoculación en cultivos de tejidos o animales adecuados.

9. *Pruebas de inmovilización*

La capacidad del anticuerpo para inmovilizar bacterias móviles en presencia de C′ a veces se utiliza como prueba para anticuerpo. En el caso de algunos microorganismos, de la índole de *Borrelia,* puede necesitarse la acción combinada de anticuerpo, C′ y el componente adicional lisozima. La prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* (prueba ITP) ha resultado especialmente útil en el diagnóstico de sífilis, por su gran especificidad.

10. *Pruebas para haptenos univalentes y anticuerpos "funcionalmente univalentes"*

Los haptenos univalentes no pueden causar precipitación con anticuerpos aunque estos últimos sean bivalentes. En consecuencia, un procedimiento de uso común para descubrir haptenos de esta índole se refiere a la capacidad del hapteno para combinarse con los sitios de reacción del anticuerpo y "bloquearlos", de manera que el anticuerpo pierde la facultad de causar precipitación de una molécula portadora de haptenos multivalentes.

Pueden emplearse pruebas fundadas en principios semejantes para descubrir anticuerpos "funcionalmente univalentes". Por ejemplo: los sueros que poseen anticuerpos "funcionalmente univalentes" contra bacterias pueden "bloquear" los sitios determinantes antigénicos sobre la superficie bacteriana, de manera que no pueden actuar los anticuerpos bivalentes aglutinadores comprobados. Estos anticuerpos se han llamado "bloqueadores". No se han dilucidado a fondo las causas de la "univalencia funcional". La avidez no es el único motivo, pues se han descubierto anticuerpos "funcionalmente univalentes" de gran avidez. Quizá en este caso los sitios de reacción de anticuerpo y los sitios determinantes antigénicos estén espaciados de manera que no permitan el contacto simultáneo de ambos en dos moléculas adyacentes de antígeno a causa de bloqueo espacial. En el caso de las células, la molécula flexible de IgG pudiera bloquear la aglutinación por anticuerpo IgM al unirse uno o ambos de los sitios bivalentes a los sitios determinantes antigénicos de la misma célula.

J. *Principios empleados en la purificación de anticuerpos*

Los anticuerpos específicos para un antígeno determinado pueden purificarse de esta manera: se permite que se combinen con el antígeno y ulteriormente se aíslan de los complejos precipitados de antígeno y anticuerpo. Ello puede hacerse al disociar los complejos con ácido, o al destruir selectivamente el antígeno en los complejos. Otro método consiste en substitución competitiva de antígeno en el complejo antígeno-anticuerpo por un hapteno que no se conjuga fuertemente y después puede separarse por elución del anticuerpo. El anticuerpo también puede separarse del antígeno valiéndos de desnaturalización poco intensa del primero. Después del aislamiento, puede invertirse la desnaturalización y recuperarse la actividad original del anticuerpo. Un método adicional consiste en efectuar elución de anticuerpo de columnas en las cuales se ha adsorbido a antígeno conjugado a partículas inactivas.

K. *Aplicaciones de las reacciones antígeno-anticuerpo*

Es patente que las reacciones antígeno-anticuerpo tienen muchas aplicaciones en lo que se refiere a análisis cuantitativo y cualitativo de cada componente de la reacción, y en cuanto a los complejos que forman. Las aplicaciones exceden, con mucho, de los límites de las enfermedades infecciosas y alérgicas. Incluyen campos tan amplios como crecimiento y desarrollo, genética, clasificación de especies y aspectos bioquímicos de la estructura y la función de vegetales y animales.

Bibliografía

ALMEIDA, J., CINADER, B. Y HOWATSON, A.: The structure of antigen-antibody complexes. J. Exp. Med., *118:*327, 1963.

BOYDEN, S. V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. J. Exp. Med., *93:*107, 1951.

CHASE, M. W. Y WILLIAMS, C. A.: Methods in Immunology and Immunichemistry, Vols. I y II. New York, Academic Press, 1967-1968.

COOMBS, R. R. A., MOURANT, A. E. Y RACE, R. R.: A new test for detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. Brit. J. Exp. Path., *26:*255, 1945.

COONS, A. H.: Labelled antigens and antibodies. Ann. Rev. Microbiol., *8:*333, 1954.

DAVIS, B. D., DULBECCO, R., EISEN, H. N., GINSBERG, H. S. Y WOOD, W. B., JR.: Microbiology. New York, Harper Row, 1967.

FARR, R. S.: A quantitative immunochemical measure of the primary interaction between I*BSA and antibody. J. Infect. Dis., *103:*239, 1958.

GEWURZ, H.: The immunologic role of complement. Hosp. Prac., *2:*45, 1967.

GRABAR, P.: Immunoelectrophoretic analysis Meth. Biochem. Anal., *7:*1, 1959.

HEIDELBERGER, M.: Lectures in Immunochemistry New York, Academic Press, 1956.

KABAT, E. A.: Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry. New York, Holt, Rinehart & Winston, 1968.

KABAT, E. A. Y MAYER, M. M.: Experimental Immunochemistry, 2a. ed. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1961.

KARUSH, F.: Immunologic specificity and molecular structure. Advances Immunol. *2:*1, 1962.
LACHMANN, P. J.: Conglutinin and immunoconglutinins. Advances Immunol., *6:*479, 1967.
MÜLLER-EBERHARD, H. J.: Chemistry and reaction mechanisms of complement. Advances Immunol., *8:*1, 1968.
OUDIN, J.: Specific precipitation in gels and its application to immunochemical analysis. Meth. Med. Res., *5:*335, 1952.
SCHUR, P. H. Y AUSTEN, K. F.: Complement in human disease. Ann. Rev: Med:, *19:*1, 1968.

CAPITULO **11**

Anticuerpos citófilos

A. Consideraciones generales
B. Anticuerpos citófilos para granulocitos
C. Anticuerpos citófilos para macrófagos
D. Anticuerpos citófilos e inmunidad celular adquirida
E. Anticuerpos citófilos e inmunidad adquirida para aloinjerto
F. Anticuerpos citófilos en sensibilidades tardías

A. *Consideraciones generales*

No conviene hablar de los anticuerpos exclusivamente sobre la base de carácter molecular, porque algunas propiedades biológicas importantes de los anticuerpos son variables y compartidas por anticuerpos de más de una clase molecular. Una de estas propiedades es la afinidad por células (citofilia).

El adelanto de los conocimientos indica que el número de inmunoglobulinas netamente distintas es mayor de lo que se suponía y, además, que cada subclase puede tener su propio conjunto de caracteres biológicos peculiares.

El concepto de que algunos anticuerpos séricos tienen la facultad de "fijarse" a las células del animal que participan en la producción de anticuerpos fue manifestado por los primeros estudiosos de la anafilaxia. La denominación "anticuerpos citófilos" fue empleada por vez primera por Boyden y Sorkin, y la utilizaremos en este tratado de preferencia a otros nombres, de la índole de "anticuerpos citotrópicos".

Los anticuerpos séricos a que nos estamos refiriendo tienen la capacidad de unirse a determinados tipos de células por virtud de sitios citófilos de conjugación sobre la molécula de anticuerpo, que no guardan relación con los sitios que reaccionan con antígeno. Los anticuerpos séricos que no tienen afinidad comprobada, por células, pueden llamarse no citófilos.

Difieren notablemente los anticuerpos citófilos y no citófilos en cuanto a actividad, distribución y destino. Por ejemplo: la unión de anticuerpos citófilos

a las células probablemente facilite el transporte de los mismos a través de algunas membranas celulares, los proteja contra la degradación, les permita desencadenar la liberación de mediadores de la inflamación y los dote con la capacidad de "armar" leucocitos para agresión contra agentes extraños.

La citofilia es un fenómeno muy selectivo regido por las propiedades de los anticuerpos, por una parte, y por las propiedades de las células a las cuales se unen, por la otra. No hay uniformidad en los cuadros de afinidad que muestran los anticuerpos citófilos para células singénicas, alógenas y xenógenas. Los anticuerpos citófilos pueden carecer de afinidad para células de su propia especie y poseerla para células de otra especie.

Es patente que la citofilia que presentan los anticuerpos para células autólogas, singénicas y alógenas tiene importancia máxima en los fenómenos biológicos naturales. La explicación que sigue se limitará principalmente a los sistemas autólogo y singénico.

Se han observado anticuerpos citófilos en todas las especies de animales estudiadas hasta la fecha, y se ha informado que ocurren en las clases de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgE.

La clase de inmunoglobulina a la cual pertenece el anticuerpo citófilo es importante para regir no sólo el tipo o los tipos de células para las cuales tiene afinidad, sino, además, para reforzar tal afinidad. Por ejemplo: los anticuerpos P-K en el ser humano, que pertenecen a la clase molecular IgE, tienen afinidad excepcionalmente intensa para las células cebadas. También es probable que dentro de una subclase dada de anticuerpos haya heterogeneidad entre moléculas en lo que se refiere a la potencia de la citofilia.

De los diversos tipos de células que se ha observado se unen con anticuerpos citófilos, las más notables son los macrófagos y las células cebadas. La mayor parte de los estudios in vitro sobre anticuerpos citófilos se han efectuado en animales, y principalmente con anticuerpos citófilos para macrófagos.

En la clase de inmunoglobulina IgG del cobayo, se ha informado que hay dos subclases de anticuerpos citófilos, que difieren en actividad biológica a causa de diferencias en las porciones de las cadenas pesadas que forman el segmento Fc de la molécula. Una subclase es el anticuerpo γ_1 de migración rápida, y la segunda el anticuerpo γ_2 de migración lenta. Los antígenos proteínicos por sí solos estimulan producción de anticuerpos γ_1; al añadir coadyuvante completo de Freund a estos antígenos, también se estimula la producción de anticuerpos γ_2. Cuando una dosis de antígeno en solución salina se administra después de una dosis primaria de antígeno en coadyuvante de Freund, hay aumento brusco de los anticuerpos citófilos γ_2.

Se ha informado que los anticuerpos anafilácticos en el cobayo, citófilos para células cebadas y no para macrófagos, son anticuerpos γ_1 precipitantes; sin embargo, datos recientes indican que en la fracción γ_1 del suero del cobayo también hay anticuerpos anafilácticos no precipitantes semejantes a los anticuerpos IgE del ser humano.

Otros anticuerpos citófilos para macrófagos y no para células cebadas emigran con la fracción γ_2 del suero del cobayo y no causan anafilaxia. Se discute

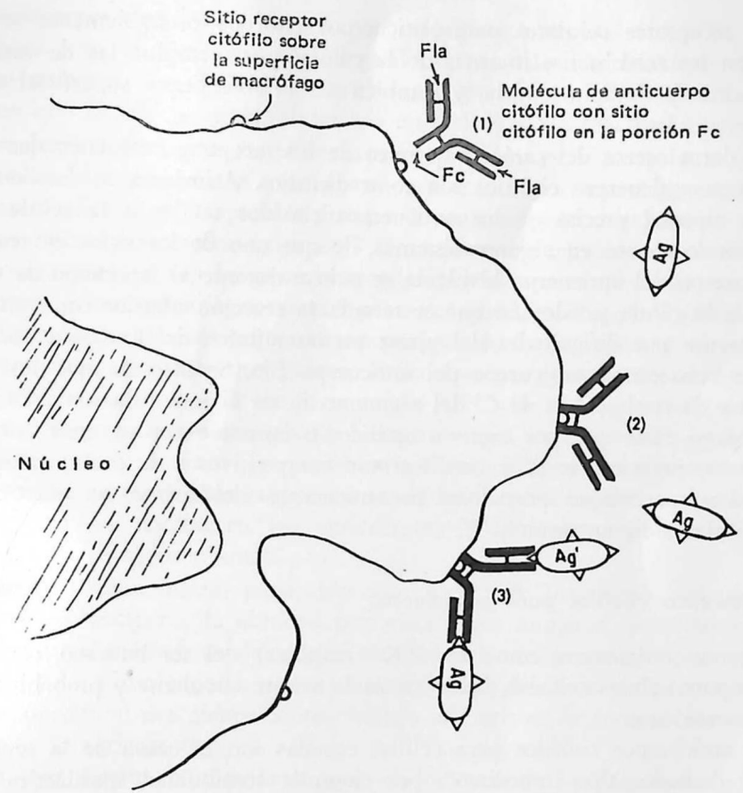


FIG. 11-1. Mecanismo hipotético de unión de anticuerpos citófilos a macrófagos. *1,* La molécula de anticuerpo citófilo con el sitio citófilo en la porción Fc se acerca al sitio receptor citófilo en la superficie del macrófago. *2,* Después de la unión citófila del anticuerpo al macrófago, quedan libres los sitios de reacción de anticuerpo para reaccionar con antígeno. *3,* El anticuerpo con unión citófila al macrófago puede unirse a antígeno, y a veces facilita la fagocitosis del antígeno por el macrófago.

si estos anticuerpos citófilos son globulinas γ_2 o si representan en cambio un contaminante desconocido de una subclase distinta. Es posible que la fracción γ_2 del suero consista en dos subclases de anticuerpo que posee tipos distintos de cadenas pesadas, una con actividad citófila y la otra sin esta actividad.

Se acepta, en general, que la afinidad de anticuerpos citófilos hacia macrófagos resulta de atracción fortuita, o "ajuste" o "adaptación" entre un "sitio citófilo" sobre la porción Fc de la molécula con un "sitio receptor" en la superficie de las células a las cuales se unen. En relación con lo anterior pudiera tener importancia que la mayor parte de los carbohidratos de la molécula IgG se presentan en el segmento Fc (fig. 11-1); sin embargo, no se ha comprobado relación directa entre la fracción de carbohidrato de la molécula IgG y la propiedad de citofilia.

Los receptores celulares para anticuerpos citófilos probablemente se presenten en las membranas internas de la célula; por ejemplo: las de vesículas pinocitóticas y de mitocondria, y también en la membrana superficial de la célula.

Los datos acerca del carácter químico de los receptores celulares que reaccionan con anticuerpos citófilos son contradictorios. Asimismo, se desconoce la relación espacial precisa de los anticuerpos citófilos unidos a la célula. Hay datos, por lo menos en algunos sistemas, de que uno de los sitios de reacción de anticuerpo del anticuerpo bivalente se ocluye durante el fenómeno de unión citófila a la célula y, además, que se retarda la reacción ulterior con antígeno, posiblemente por dificultades del ajuste estereoquímico del antígeno para los sitios de reacción de anticuerpo del anticuerpo fijo. Se informa que los sitios citófilos y de conjugación de C′ del segmento Fc de la molécula son diferentes; sin embargo, cabe que, por motivos estéricos o espaciales, en algunos casos los sitios de conjugación de C′ y citófilos sean competitivos o se excluyan mutuamente. Los macrófagos portadores de anticuerpos citófilos γ^2 no parecen ser dañados al añadir antígeno y C′.

B. *Anticuerpos citófilos para granulocitos*

Algunos anticuerpos, como los P-K (reaginas) del ser humano, son muy citófilos para células cebadas, basófilos de la sangre circulante y probablemente otros granulocitos.

Los anticuerpos citófilos para células cebadas son la causa de la sensibilidad del llamado "tipo inmediato"; por ejemplo; sensibilidad anafiláctica y de tipo P-K. Los anticuerpos sensibilizantes de células cebadas de las diversas especies de animales que se han estudiado parecen ser semejantes a los anticuerpos P-K del ser humano. Se ha informado que ocurren en perro, mono, rata, conejo, cobayo y vaca. Se supone que los anticuerpos que se han fijado a células cebadas permanecen en ellas durante semanas a meses. Ello significa que las células cebadas tienen bastante longevidad y poseen poco recambio de membrana, lo cual explicaría la persistencia duradera de sensibilidad anafiláctica pasiva.

Al ponerse en contacto con antígeno, los anticuerpos sensibilizantes de células cebadas probablemente activen enzimas semejantes a la quimotripsina de las células cebadas, lo cual causa liberación de mediadores de la inflamación. Las reacciones de sensibilidad que producen se explican en los capítulos 15 y 16. En el capítulo 26 se habla del posible papel en la inmunidad contra parásitos animales.

C. *Anticuerpos citófilos para macrófagos*

En el sistema de anticuerpo γ^2-macrófago del cobayo, se ha informado que la hialuronidasa, la neuraminidasa, la tripsina, la papaína, la lipasa y el mercaptoetanol por sí mismos no modifican los receptores celulares que reaccionan

con anticuerpos citófilos; en cambio, la fosfolipasa-A anula la citofilia. Ocurre lo mismo con el mercaptoetanol seguido de alquilación. La tripsina puede incluso aumentar la afinidad de macrófagos para anticuerpos citófilos. Cabe suponer que el sitio receptor celular sea un fosfolípido o una fosfolipoproteína.

Las fuerzas de unión entre anticuerpos citófilos γ^2 y macrófagos parecen ser débiles. Los anticuerpos pueden ser adsorbidos por macrófagos normales de manera eficaz a 37°C, pero se disocian fácilmente por calentamiento a 56°C.

Los macrófagos sensibilizados a 37°C en presencia de exceso de anticuerpos citófilos γ^2 pierden rápidamente la sensibilidad a esta temperatura cuando se transfieren a un medio que no posea anticuerpos citófilos γ^2. Probablemente ello dependa de la disociación del anticuerpo, de la ingestión y el recambio de membranas celulares que poseen anticuerpo por pinocitosis, o de ambas cosas, que se facilitan a la temperatura de 37°C. Si la temperatura se disminuye a 4°C, conservan la sensibilidad largo tiempo. Es interesante que al añadir suero normal al suero que posee anticuerpos citófilos específicos, se inhibe la adsorción de estos últimos por los macrófagos, posiblemente a causa de la competencia que establecen los anticuerpos citófilos de otras especificidades presentes en el suero normal.

También tiene interés particular que cuando el anticuerpo citófilo γ^2 se combina con antígeno, la afinidad por macrófagos aumenta, posiblemente por los cambios alostéricos producidos en la molécula de anticuerpo por la unión con antígeno. Cabe suponer que al formarse complejos de antígeno con anticuerpo, quedan al descubierto sitios citófilos adicionales de conjugación sobre la molécula de anticuerpo.

En este sistema es manifiesto que el fomento de la fagocitosis por anticuerpos citófilos (únanse primero al antígeno o al fagocito) puede resultar del mismo fenómeno; a saber: la interposición del anticuerpo entre el antígeno y la superficie del fagocito. En casos en los cuales la partícula que posee antígeno es fagocitable, como ocurre con los eritrocitos, puede continuar la fagocitosis si son favorables las circunstancias de temperatura (37°C), y las de otra índole. Algunas células resistentes a la fagocitosis pudieran morir por un mecanismo que resulta de contacto del macrófago con la "célula blanco" (ver cap. 12).

Los macrófagos "armados" con anticuerpos citófilos específicos pueden destruir células blanco extrañas de mamífero por un mecanismo no fagocitario de contacto que no depende de C′ o, por lo menos, que no depende de todos los componentes de C′. Cabe suponer que los macrófagos armados con anticuerpos citófilos contribuyen a la "inmunidad celular" y a los estados de sensibilidad tardía que después explicaremos.

Los resultados mencionados hacen pensar que los anticuerpos citófilos γ^2 poseen eficacia biológica peculiar in vivo porque no sólo opsonizan agentes extraños para ser ingeridos por macrófagos, sino también "arman" específicamente a los macrófagos para fagocitar a tales agentes o destruirlos por un mecanismo de contacto que no entraña fagocitosis. Algunos anticuerpos IgG humanos adsorbidos a eritrocitos son citófilos para macrófagos y pueden causar

destrucción de los hematíes por un mecanismo no fagocitario de contacto que no guarda relación con actividad completa de C′ (fig. 11-2).

Las actividades de los macrófagos inmunes armados con anticuerpos citófilos tienen interés destacado porque pudieran participar en la inmunidad local a agentes extraños perjudiciales. En etapa temprana de la infección, los macrófagos pueden armarse específicamente con anticuerpos citófilos por virtud de íntima relación con células que producen anticuerpos en los sitios de infección y en los ganglios linfáticos de drenaje. Es importante destacar que todos los anticuerpos citófilos para macrófagos, sean cuales sean sus especificidades hacia antígeno, establecen competencia hacia sitios sobre la membrana del macrófago, y que el armamento preferencial con anticuerpos citófilos de

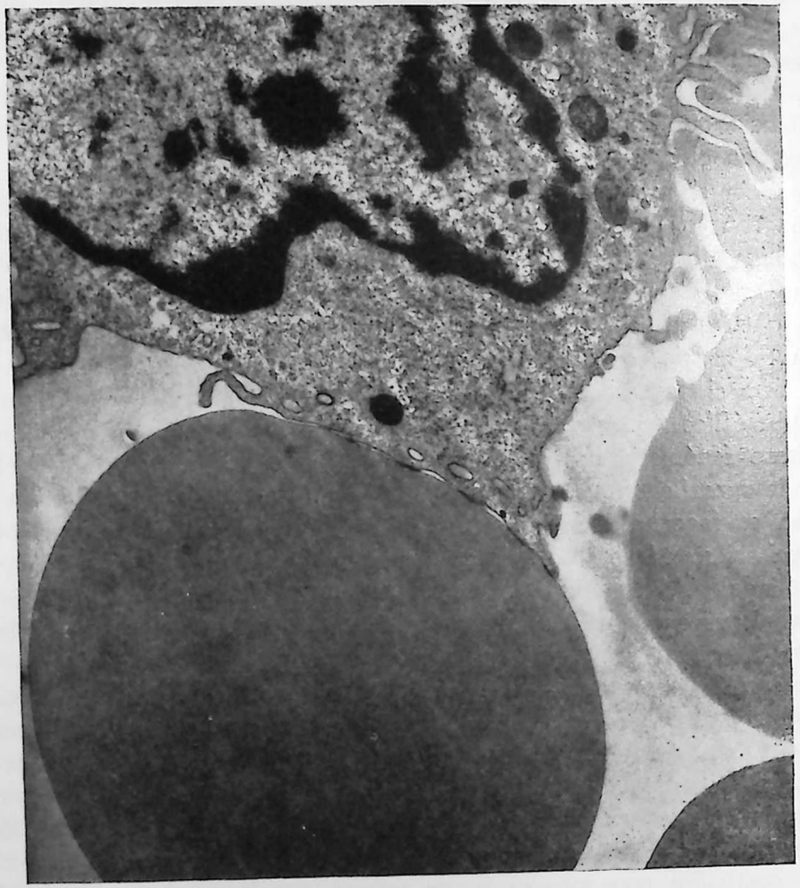


FIG. 11-2. A menudo se advierten prolongaciones digitiformes largas de monocitos (ángulo superior izquierdo) que se invaginan profundamente dentro de los eritrocitos unidos. El eritrocito redondo de superficie lisa que se observa en la derecha parece estar unido por virtud de muchos puntos de adherencia regularmente espaciados. (× 20 000.) (Según A. F. Lo Buglio, R. S. Cotran y J. N. Jandl: Science, *158:*1584, 1967.)

una especificidad dada sólo puede ocurrir en sitios donde la concentración de tales anticuerpos excede de la de anticuerpos de otras especificidades. En consecuencia, en la reacción inmunitaria incipiente a un agente infeccioso, sería lógico suponer que los macrófagos en sitios locales de producción de anticuerpos contra el agente; esto es: las lesiones y los ganglios linfáticos de drenaje, se armarían de preferencia con anticuerpos específicos para el agente. Este armamento debe ocurrir antes que aparezcan cantidades importantes de anticuerpos humorales específicos en el suero. Además, el hecho de armar a los macrófagos debe intensificarse por la formación de complejos de anticuerpo con cualquier antígeno libre que se presente en la lesión local. Aunque los macrófagos localmente armados pueden emigrar y brindar protección en sitios alejados de la lesión local, cabe que si no hay concentraciones altas de anticuerpos citófilos específicos en el suero pronto sean desarmados, al utilizar rápidamente las membranas revestidas de anticuerpo durante la actividad de pinocitosis. En consecuencia, la inmunidad que logran pudiera ser principalmente de carácter local, sobre todo en etapas tempranas de la infección.

Tiene interés particular que, si bien los anticuerpos γ_2 libres no se unen a leucocitos polimorfonucleares, los complejos formados con antígeno y C′ se conjugan a estas células y a veces a linfocitos. Cabe suponer que C′ facilita la quimiotaxia y la adherencia del complejo Ag:Ab:C′ a las células. No se ha dilucidado si C′ actúa al modificar sitios citófilos sobre las moléculas de anticuerpo en el complejo.

D. *Anticuerpos citófilos e inmunidad celular adquirida*

La noción de "inmunidad celular adquirida"; esto es: que la inmunidad resulta de las actividades de las células y no de anticuerpos humorales, derivó la observación de que la inmunidad para algunas enfermedades infecciosas no guarda relación con anticuerpos específicos conocidos en el suero. Aunque se tienen pocos datos acerca de la inmunidad celular adquirida, parece depender de factores inespecíficos al igual que de específicos.

Estudios con anticuerpos citófilos de ratones inmunes a algunas bacterias han brindado observaciones interesantes respecto a los componentes específicos de la inmunidad celular. Los macrófagos de animales inmunes, que se supone son portadores de anticuerpos citófilos específicos, se tornan "fisiológicamente activados" y proliferan al exponerse a antígeno. En consecuencia, adquieren capacidad aumentada para inhibir o destruir microorganismos fagocitados. En el sistema ratón-*Salmonella typhimurium,* se ha informado de un anticuerpo citófilo para macrófagos de la clase molécular IgM (ver cap. 26).

E. *Anticuerpos citófilos e inmunidad adquirida para aloinjerto*

Se acepta, en general, que en la mayor parte de los sistemas de aloinjertos el rechazo primario depende, en gran medida, de inmunidad celular en la que participan linfocitos y macrófagos. En fecha reciente se observó que hay anti-

cuerpos citófilos sobre los macrófagos de ratones aloinmunes, que dan a estas células específicamente la capacidad de destruir células blanco alógenas por un mecanismo de contacto no fagocitario que no guarda relación con C′ lítico. Al exponer células blanco específicas a los macrófagos de esta índole, los dos tipos de células se adhieren inmediatamente, a causa de los anticuerpos citófilos específicos en la superficie de los macrófagos. En término de horas hay muerte de macrófagos y células blanco. No se ha dilucidado el carácter molecular de los anticuerpos citófilos que participan, los cuales pueden experimentar elución por calor a 56°C. Tampoco se ha dilucidado qué mecanismos participan en la muerte de los dos tipos de células.

Los linfocitos inmunes se adhieren y matan células blanco de mamíferos de manera semejante. Sin embargo, en el sistema no se han demostrado anticuerpos citófilos para linfocitos. En cambio, es probable que la adherencia celular resulte de anticuerpos superficiales "asociados con células" que están en el proceso de ser secretados por linfocitos después de la síntesis. En los capítulos 12 y 18 se explican más en detalle las acciones mutuas "célula inmune"-célula blanco.

F. *Anticuerpos citófilos en sensibilidades tardías*

Es casi indudable que la sensibilidad tardía depende de un mecanismo específico de reconocimiento que entraña acción antígeno-anticuerpo específica. Estos fenómenos se llaman sensibilidades tardías porque poseen el denominador común de mostrar "reacción inflamatoria tardía" que suele comenzar seis a 12 horas después de aplicar el agente específico de prueba al animal sensibilizado (ver caps. 17 y 18).

El efector o los efectores que desencadenan la reacción cutánea a la tuberculina, el prototipo de la sensibilidad tardía, probablemente sean linfocitos, macrófagos o ambos. La capacidad reconocida del linfocito de transferir pasivamente sensibilidad a la tuberculina indica que es la célula principal que desencadena la reacción, pero ello no comprueba obligadamente que sea la célula efectora de la cual depende, de manera directa, la inflamación producida. El linfocito utilizado en la transferencia pudiera ser una célula de memoria que transforma a otra célula o que transfiere información a otras células.

Hay observaciones recientes, las cuales sugieren que el macrófago del cobayo portador de anticuerpos citófilos pudiera ser una de las células efectoras en la reacción de la tuberculina; explicaremos algunas: 1) los macrófagos peritoneales de un animal tuberculoso conglomeran y se adhieren al peritoneo después de inyectar el preparado de tuberculina DPP (derivado proteínico purificado) (reacción de desaparición de macrófago); 2) puede transferirse pasivamente con macrófagos de animales tuberculosos una forma benigna de reacción cutánea inflamatoria tardía a la tuberculina, y 3) la capacidad de la tuberculina para inhibir la migración in vitro (motilidad) de los macrófagos de esta índole puede demostrarse con un preparado purificado de macrófagos.

La susceptibilidad de los macrófagos sensibles a la tuberculina a la inhibición de migración por DPP parece depender de anticuerpo citófilo que puede disociarse del macrófago por calentamiento a 56°C, o ser destruido por tripsina. El anticuerpo disociado por calor tiene la facultad de volver a asociarse con macrófagos tratados con tripsina de un animal tuberculoso, y los "rearma". Los macrófagos armados pierden rápidamente la sensibilidad in vitro, posiblemente porque falta anticuerpo en la nueva membrana sintetizada para substituir a la membrana citoplásmica perdida por pinocitosis.

Es interesante que la incorporación de antígenos en coadyuvante de Freund facilite la aparición de sensibilidad tardía y la producción de anticuerpos citófilos en el cobayo.

Estos datos, además de las observaciones de que los macrófagos abundan particularmente en reacciones cutáneas tardías, hacen pensar que los macrófagos portadores de anticuerpos citófilos contribuyen a las reacciones de sensibilidad tardía de tipo tuberculina. Sin embargo, es probable que la reacción tuberculínica plenamente desarrollada resulte de la acción combinada de linfocitos y macrófagos por el mecanismo que se sugiere en el capítulo 17.

Bibliografía

BERKEN, A. Y BENACERRAF, B.: Sedimentation properties of antibody cytophilic for macrophages. J. Immunol., *100:*1219, 1968.

BOYDEN, S. V.: Cellular discrimination between indigenous and foreign matter. J. Theor. Biol., *3:*123, 1962.

BOYDEN, S. V. Y SORKIN, E.: The adsorption of antigen by spleen cells proviously treated with antiserum *in vitro*. Immunology, *3:*272, 1960.

DAVEY, M. J. Y ASHERSON, G. L.: Cytophilic antibody. I. Nature of the macrophage receptor. Immunology, *12:*13, 1967.

FITZPATRICK, M. E., CONNOLLY, R. C., LEA, D. J., O'SULLIVAN, S. A., AUGUSTIN, R. Y MACAULAY, M. B.: *In vitro* detection of human reagins by double layer leucocyte agglutination: method and controlled blind study. Immunology, *12:*1, 1967.

GORDON, B. I., II: The case for cytophilic antibodies in cellular immunity. Ann. Allergy, *25:*1, 1967.

MACKANESS, G. B.: The immunological basis of acquired cellular resistance. J. Exp. Med., *120:*105, 1964.

TURK, J. L. (Sc. Ed.): Delayed hypersensitivity: Specific cell-mediated immunity. Brit. Med. Bull., *23:*No. 1, 1967.

TURK, J. L.: Delayed Hypersensitivity. Amsterdam, North-Holland Pub. Co., 1967.

YOUNG, F. H., JR., WHISNANT, J. K., JR. Y MYRVIK, Q. N.: Immediate hypersensitivity in the guinea pig mediated by a non-precipitating antibody. Fed. Proc., *27:* 367, 1968.

CAPITULO **12**

Mecanismos de daño inmunológico a células, tejidos y órganos de animales

A. Lesión inmunológica de células de animales in vitro
   1. Sitios celulares de interacción antígeno-anticuerpo
   2. Daño inmunológico de células que entraña antígenos y haptenos extrínsecos
      a) Acción citotóxica de anticuerpo humoral sin participación de C′
      b) Acción citotóxica de anticuerpo humoral con participación de C′
      c) Acción citotóxica de complejos preformados antígeno-anticuerpo con participación de C′
      d) Toxicidad in vitro de antígeno extrínseco para células de animales con sensibilidad tardía sin participación de C′
   3. Daño inmunológico de células en que participan antígenos intrínsecos
      a) Acción citotóxica de anticuerpos humorales sin participación de C′
      b) Acción citotóxica de anticuerpos humorales con participación de C′
   4. Reacciones citotóxicas que resultan de contacto entre célula inmune-célula blanco
B. Lesión inmunológica de tejidos y órganos in vivo
   1. Mediadores de la inflamación
   2. Origen y liberación de los mediadores de la inflamación
   3. Mecanismos que originan cambios de permeabilidad vascular en la inflamación
C. Inhibición alógena

EN LOS CAPÍTULOS siguientes, enfocaremos en gran medida la atención en describir la forma en que las células son lesionadas como resultado de la interacción de antígeno y anticuerpo in vivo; ello incluirá explicaciones de los mecanismos por virtud de los cuales los parásitos experimentan inhibición y

muerte en el huésped. Este capítulo se dedica principalmente a los mecanismos inmunológicos que participan en la lesión de células de animales in vitro, pero también incluye el papel que tienen algunos mediadores de la inflamación.

A. *Lesión inmunológica de células de animales in vitro*

Los sistemas inmunológicos que participan en el daño de células y tejidos son muy complejos y no se conocen a fondo.

1. *Sitios celulares de interacción antígeno-anticuerpo*

Es importante tomar en cuenta dónde se unen antígeno y anticuerpo en relación con las células blanco, y si el antígeno es componente de la célula (antígeno intrínseco).

Es patente que si el antígeno participante es componente de la célula blanco, el sitio de unión de antígeno y anticuerpo específico será regido por el sitio en el cual se presenta el antígeno en la célula o sobre la misma. Los antígenos intrínsecos más fácilmente utilizables para reaccionar con anticuerpo son, patentemente, los que están al descubierto en la superficie de la célula; sin embargo, los antígenos intracelulares también pueden reaccionar con anticuerpos específicos, si estos últimos pueden llegar a ellos por algún mecanismo de transporte, de la índole de pinocitosis.

Los anticuerpos pueden estar separados de la célula, dentro de la misma o en forma de anticuerpos citófilos adsorbidos a la célula. Los antígenos que no son componentes de la célula (antígenos extrínsecos) pueden unirse con anticuerpos en cualquiera de estos sitios. En el último caso, los complejos libres antígeno-anticuerpo que se forman a menudo son citófilos y experimentan adsorción a la célula. La posibilidad restante es que los antígenos extrínsecos puedan entrar en la célula o, si son citófilos, se adsorban a la superficie de la misma antes de reaccionar con anticuerpo.

En cualquiera de las circunstancias antes mencionadas, el complemento puede fijarse o puede no fijarse a los complejos antígeno-anticuerpo, lo cual depende de que haya C′ disponible, y de la capacidad para fijar C′ del complejo antígeno-anticuerpo. El complemento es el agente más importante del daño celular dependiente de interacción antígeno-anticuerpo. Suele ocurrir lesión de las células cuando se fija C′, y no suele ocurrir en el caso contrario. En términos generales, los anticuerpos xenógenos tienen mayor capacidad para causar lesión por C′; esto es: son más citotóxicos que los anticuerpos alógenos o los autoanticuerpos.

2. *Daño inmunológico de células que entraña antígenos y haptenos extrínsecos*

Es patente que los antígenos o haptenos extrínsecos en cuanto a la célula blanco pueden ser extraños o autólogos, y que los anticuerpos pueden ser autólogos, alógenos o xenógenos.

a) Acción citotóxica de anticuerpo humoral sin participación de C′. Los anticuerpos humorales que reaccionan con antígenos extraños, en la superficie de la célula o dentro de la misma, excepcionalmente causan lesión o muerte celulares sin participación de C′. Una excepción de esta regla general es la capacidad informada de complejos de antígeno con anticuerpo anafiláctico citófilo para ser mediadores de la lesión de células cebadas y liberar agentes inflamatorios (ver cap. 16).

b) Acción citotóxica de anticuerpo humoral con participación de C′. La reacción de antígeno extrínseco con anticuerpos humorales en presencia de C′ suele ser tóxica para las células cuando el antígeno o el anticuerpo están unidos a la célula. Parecen ser excepción los anticuerpos citófilos sobre macrófagos, porque la reacción de los mismos con antígeno no es perjudicial (ver cap. 11). No se ha dilucidado si la tolerancia entraña la destrucción por C′ y antígeno de células portadoras de anticuerpo (ver cap. 6).

c) Acción citotóxica de complejos preformados antígeno-anticuerpo con participación de C′. En presencia de C′, los complejos solubles e insolubles antígeno-anticuerpo suelen ser citotóxicos. Los complejos tienden a ser citófilos especialmente cuando hay C′ en los mismos. Por ejemplo: los complejos de esta índole causan muerte de fibroblastos. Los complejos insolubles que son fácilmente englobados por neutrófilos causan daño y liberación de material lisosómico, el cual, a su vez, lesiona otras células. Esta es la base de la reacción de Arthus (ver cap. 14).

d) Toxicidad in vitro de antígeno extrínseco para células de animales con sensibilidad tardía sin participación de C′. El modelo de sensibilidad tardía para antígenos extrínsecos, extraño y solubles in vivo es la sensibilidad de un animal tuberculoso a la tuberculina (ver cap. 17).

En el modelo in vitro de tuberculina en que participa el "antígeno" extraño y extrínseco, la tuberculina, el antígeno inhibe específicamente la migración in vitro de macrófagos cultivados del animal sensible. Aunque no se han precisado los mecanismos que participan, hay motivos para suponer que la tuberculina actúa, en parte por lo menos, al reaccionar con anticuerpos citófilos sobre la superficie de los macrófagos. En preparados que contienen células de distintos tipos, es probable que las citotoxinas liberadas por los linfocitos sensibles por acción tuberculínica también sean citotócicos para macrófagos de las mezclas utilizadas. En esta reacción no parece participar C′.

3. *Daño inmunológico de células en que participan antígenos intrínsecos*

a) Acción citotóxica de anticuerpos humorales sin participación de C′. Se acepta, en general, que las reacciones citotóxicas son benignas o nulas cuando los anticuerpos humorales reaccionan con antígenos intrínsecos de la célula sin participación de C′. Sin embargo, los títulos altos de anticuerpo causan aglutinación de células blanco específicas y pueden retardar el crecimiento en cultivo. También se ha informado que los anticuerpos humorales pueden afectar a fagocitos al inhibir la actividad fagocitaria y suscitar activación de lisosomas.

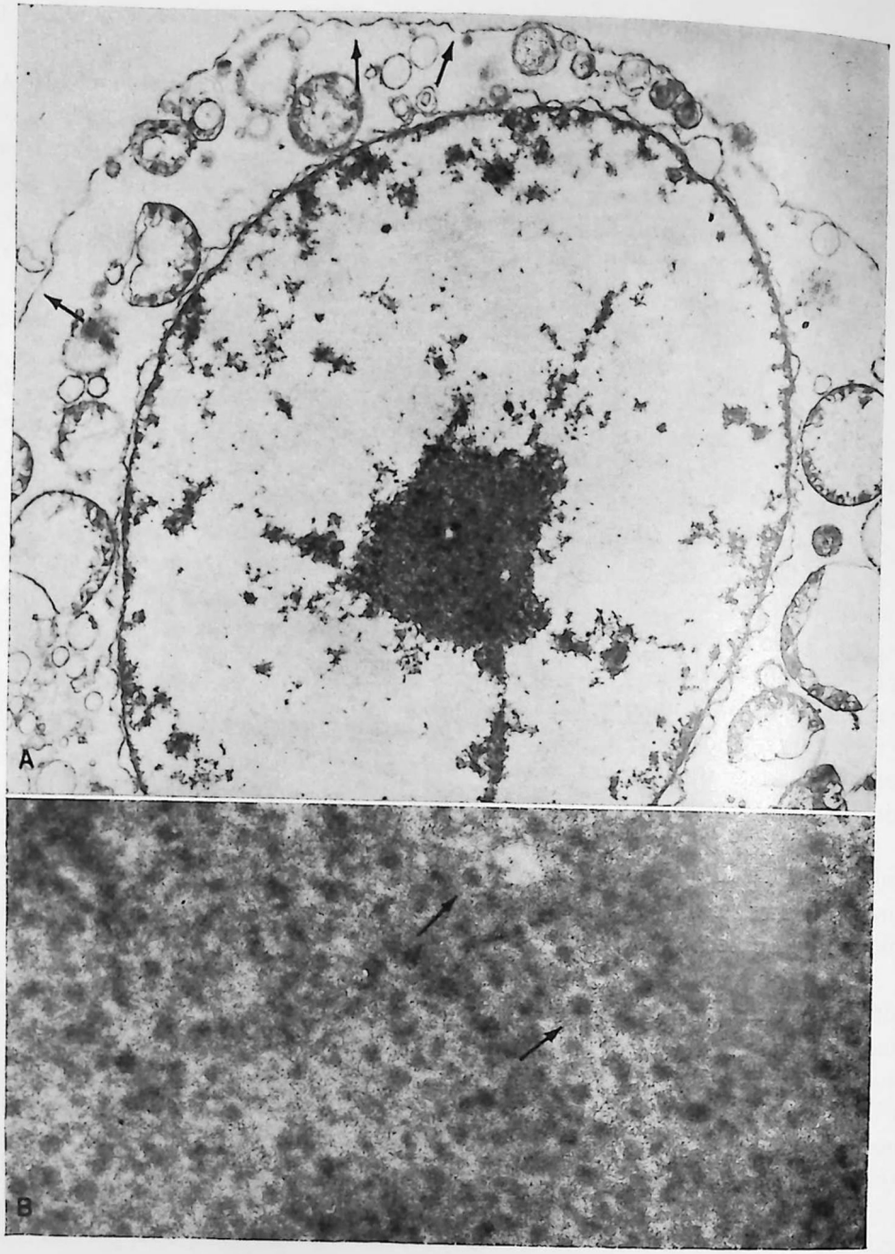


FIG. 12-1. Citólisis por anticuerpo y complemento. *A,* Fibroblasto de ratón expuesto a aloanticuerpo y complemento de conejo durante 10 minutos. Adviértanse las soluciones de continuidad en la membrana citoplásmica demostradas por las flechas. El citoplasma presenta agotamiento casi completo de ribosomas y organitos pequeños que han escapado a través de la membrana dañada. El núcleo y los organitos voluminosos en el citoplasma están tumefactos y han sido destruidos. (× 9 900.) *B,* Membrana citoplásmica de *E. coli* tratada con suero humano reciente no calentado que posee lisozima. Adviértanse las lesiones por complemento que consisten en orificios obscuros o hundimientos (con diámetro de 90 Å) rodeados por un halo como indican las flechas, teñidas negativamente con fosfotungstato sódico. (× 306 000.) (Por cortesía de los Dres. V. Chambers y S. Davis.)

b) Acción citotóxica de anticuerpos humorales con participación de C′. Está plenamente comprobada la capacidad de anticuerpos, sobre todo los xenógenos, de tener acción citotóxica enérgica contra muchos antígenos intrínsecos de la célula en presencia de C′. Por lo regular, los anticuerpos de esta índole son citotóxicos al reaccionar con antígenos superficiales de la célula, lo cual causa fijación y activación de C′; sin embargo, también se ha informado que los anticuerpos contra membranas y organitos intracelulares actúan en combinación con C′ y causan daño grave de la célula. Es posible que en estos casos los anticuerpos y el complemento entren en la célula por pinocitosis.

En los casos en los cuales resultan daño celular grave y lisis de la reacción entre anticuerpos, C′ y antígenos de la superficie de la membrana citoplásmica, el aumento de la permeabilidad de la membrana que ocurre en etapa inicial origina escape de macromoléculas y tumefacción osmótica celular. La lesión ulterior de la membrana, que puede ser agravada por distensión de la misma, pronto causa lesiones visibles con microscopio electrónico, y salida de los organitos de la célula (fig. 12-1).

Los anticuerpos que entran en las células por fagocitosis o pinocitosis en etapa inicial están contenidos dentro de fagosomas o vesículas pinocitóticas. En consecuencia, no deben estar en libertad para reaccionar con antígenos en el citoplasma a menos que sean expulsados del fagosoma o la vesícula, o que escapen de los mismos al desorganizar la membrana vesicular. Entre tanto, teóricamente están expuestos a la digestión por enzimas que pueden poseer estas estructuras.

Los sueros anticélulas alógenos suelen ser menos citotóxicos que los xenógenos, posiblemente porque los anticuerpos alógenos son susceptibles de reaccionar con menos antígenos celulares que los anticuerpos xenógenos.

Los factores que intervienen en la acción citotóxica de antisueros contra antígenos intrínsecos de la célula en presencia de C′ son muchos y variados. No se facilita la acción citotóxica a menos que se cumplan estos requisitos: 1) que el anticuerpo sea de clase molecular susceptible de fijar y activar C′, y 2) que los sitios determinantes antigénicos de la membrana celular sean adecuados en número y distribución topográfica para permitir la colocación adecuada de moléculas de anticuerpo para coordinarse con C′.

Hay algunos casos en los cuales los anticuerpos anti-membrana no tienen acción citotóxica. Por ejemplo: en la anemia hemolítica autoinmunitaria de seres humanos el anticuerpo antieritrocito no se fija ni activa C′, por lo cual tampoco causa hemólisis.

4. *Reacciones citotóxicas que resultan de contacto entre célula inmune-célula blanco*

Desde hace años está comprobado que la inmunidad adquirida específica contra algunos parásitos y aloinjertos tumorales no depende de la acción de anticuerpos humorales sino, en cambio, y en gran parte por lo menos, de actividades específicas de células inmunes que transportan anticuerpo relacionado con células, que les permite inhibir o destruir los elementos blanco.

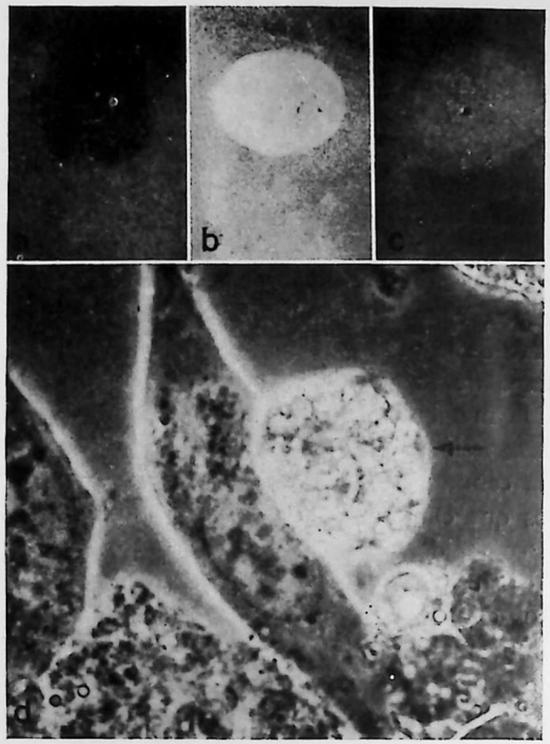


FIG. 12-2. Adherencia y destrucción de células blanco específicas por macrófagos aloinmunes. Las zonas de fondo *(a)* y *(b)* son capas monocelulares teñidas de fibroblastos blanco específicos en cuyo centro se superpusieron macrófagos aloinmunes. El punto obscuro central en la zona *(a)* representa macrófagos que se han adherido específicamente a las células blanco después de cinco minutos. La placa pálida en el área *(b)* carece de células de interacción que han experimentado muerte y lisis (24 horas). La capa monocelular de fondo en el área *(c)* estaba formada por una mezcla de números iguales de células blanco específicas y células "inespecíficas". En consecuencia, la zona central en que se superpusieron macrófagos sólo se ha aclarado parcialmente, pues únicamente han muerto células blanco específicas. En el área *(d)* se advierte un campo con gran aumento de la interacción incipiente de macrófago inmune y célula blanco (4 horas). La flecha indica un macrófago inmune lleno de gotitas lípidas claras en contacto con el fibroblasto blanco obscuro. Adviértase que el macrófago ha comprimido el citoplasma de la célula blanco. (× 1 250.) (Cortesía de Keith McIvor.)

La destrucción de células blanco de mamíferos por células "inmunes" tiene gran importancia, pues probablemente sea la base principal del daño en la enfermedad autoinmunitaria y del rechazo específico del aloinjerto de tejidos y órganos. Además, pudiera representar un mecanismo de vigilancia contra células somáticas mutantes, incluidas las potencialmente malignas.

En el caso de células de animales como blanco específicos, se ha demostrado que cuando los linfocitos de receptores inmunes se colocan con células blanco alógenas cultivadas, los linfocitos "inmunes" se adhieren a las células blanco y las matan por un mecanismo metabólicamente regido que no guarda relación con anticuerpo separado de las células ni con C′. En la mayor parte de los casos, la interacción causa la muerte de las células inmunes y de las células blanco. La adherencia de linfocitos inmunes a células blanco específicas se considera dependiente de anticuerpos sobre la superficie de los linfocitos, porque el revestimiento de las células blanco con anticuerpo humoral xenógeno impide la reacción. Pruebas recientes indican que los linfocitos sintetizan anticuerpos que llegan a la superficie de los mismos y los tornan capaces de responder a células blanco al liberar un agente citotóxico inespecífico de carácter desconocido, menos citotóxico para los linfocitos que para otros elementos. Esta citotoxina quizá tenga corto campo de acción. Al inyectarse en la piel produce inflamación local, y varía el efecto tóxico para distintos tipos de células cultivadas.

En fecha reciente, los estudios sobre la acción mutua de célula inmune-célula blanco se han ampliado para incluir macrófagos "inmunes" como células agresoras, al utilizar una técnica especial en la cual se depositan macrófagos inmunes purificados en distintos sitios sobre capas monocelulares de fibroblastos alógenos cultivados que actúan como blanco (fig. 12-2). Los macrófagos inmunes se adhieren rápidamente a las células blanco específicas, y en término de horas hay destrucción mutua de las células que participan. Esta actividad inmune de los macrófagos parece depender de un anticuerpo citófilo que puede disociarse de las células por calentamiento suave. El anticuerpo de las células inmunes es destruido por la tripsina sin que se registre muerte de las células.

Estas células "desarmadas" pueden "rearmarse" al exponerlas al anticuerpo sérico o al anticuerpo disociado de las células inmunes por calentamiento a 56°C. El mecanismo pudiera ser semejante al descrito para la acción destructora de macrófagos sobre eritrocitos humanos revestidos de anticuerpos IgG incompletos, de la índole de anticuerpos Rh y los anticuerpos de la anemia hemolítica por autoinmunidad. Los macrófagos se adhieren a estos hematíes por unión citófila en sitios regulares sobre la membrana del eritrocito. Dado que el anticuerpo libre no es citófilo para macrófagos, es probable que los sitios citófilos sobre el anticuerpo queden al descubierto por virtud de la adherencia a los glóbulos rojos. La membrana del eritrocito es dañada, y el glóbulo rojo se torna esférico y se rompe (fig. 11-2). La reacción no guarda relación con C′ lítico ni fagocitosis (ver cap. 11). Pudieran participar algunos componentes de C′ producidos por macrófagos.

Es probable que los macrófagos inmunes portadores de anticuerpos citófilos actúen de manera análoga in vivo para destruir aloinjertos por un mecanismo de contacto que no guarda relación con anticuerpo libre ni C′ lítico. Las nociones acerca de la causa o las causas directas de muerte celular resultante de la acción de célula inmune-célula blanco son teóricas. La interacción depende de energía y posiblemente resulte de actividad de membrana. La muerte pudiera resultar de fusión de membranas y transferencia de material citoplásmico, liberación de citotoxinas o daño desencadenado por membranas en oposición. Pudieran diferir los mecanismos por los cuales los macrófagos y los linfocitos producen muerte de células blanco.

Las citotoxinas, de la índole de la citotoxina linfocítica antes mencionada, pudieran participar en las reacciones de sensibilidad tardía y en el rechazo de aloinjertos. El rechazo de aloinjertos podría explicarse de manera adecuada sobre esta base, dado que la hipótesis alternativa, de que la muerte de la célula aloinjertada exige contacto por una célula inmune, sería mecanismo ineficaz. Asimismo, si las citotoxinas producidas por "células agresoras" inmunes son tóxicas para las células que las producen y para otras células blanco, se explicaría fácilmente el fenómeno de muerte mutua.

En caso de que las citotoxinas sean la base de la lesión tisular en las reacciones antes mencionadas, sería lógico suponer que se necesitarán inhibidores tisulares para amortiguar su acción y limitar el daño al sitio local, pues de lo contrario estaría amenazada la vida del animal. Hasta la fecha, no se han definido inhibidores de esta índole.

B. *Lesión inmunológica de tejidos y órganos in vivo*

El daño inmunológico de diversos tejidos y órganos depende de la lesión inmunológica inicial de determinados tipos de células o estructuras dentro de los tejidos o los órganos.

Las células que experimentan daño primario pueden liberar substancias que lesionan secundariamente dentro del tejido o el órgano. Estas substancias pueden actuar directa o indirectamente para producir daño secundario, al causar inflamación, trombosis vascular y otros fenómenos. En los capítulos siguientes citaremos muchos ejemplos de lesión secundaria.

1. *Mediadores de la inflamación*

En común con otras variantes de estímulos que motivan inflamación, las respuestas de sensibilidad desencadenadas por reacciones de antígeno-anticuerpo dependen principalmente de la acción de substancias vasoactivas ("mediadores") liberadas por la reacción. Con el nombre "mediadores de la inflamación" designaremos componentes tisulares normales que, al ser activados o liberados de las células o del estado de conjugación en los tejidos, desencadenan respuestas fisiológicas que por lo regular originan inflamación.

La inflamación, reacción local de tejidos vasculares a la irritación y el daño, entraña una sucesión compleja de cambios que resultan principalmente de alteraciones en los vasos y en el flujo de sangre y linfa. El fenómeno de inflamación, piedra angular de la patología general, es uno de los mecanismos más importantes por virtud del cual el organismo se defiende contra agentes extraños perjudiciales, de la índole de microorganismos y toxinas. Es uno de los métodos más importantes para detener la lesión ulterior y para establecer el escenario para la reparación y la curación. Según señaló John Hunter hace casi dos centurias, el cuadro general de la respuesta inflamatoria es semejante sea cual sea el carácter del daño. Ello depende de que la inflamación es regida, en su mayor parte, por los "mediadores de la inflamación" del huésped que son activados o liberados de los sitios de almacenamiento en el cuerpo por los agentes perjudiciales. Estos mediadores brindan un sistema fisiológico muy sensible por virtud del cual puede desencadenarse inflamación incluso con los agentes perjudiciales más benignos. Aunque este sistema de mediadores de importancia patente es indispensable para la defensa contra agentes perjudiciales, en ocasiones reacciona de manera tan violenta a los estímulos, incluidos algunos que por lo demás serían innocuos, que produce daño tisular grave.

Del gran número de mediadores que probablemente participen en producir la inflamación, se conocen pocos. La respuesta a los mediadores varía mucho según distintos tejidos, órganos y especies de animales (cuadro 16-2). Una de las respuestas más importantes a los mediadores conocidos es la contracción de músculos lisos (cuadro 16-3).

La histamina, que produce la "triple respuesta" de roncha y eritema de Lewis, es una base que proviene de descarboxilación de un aminoácido, la histidina. Causa contracción de algunos músculos lisos, como los de los bronquiolos del cobayo, y no de otros. La reacción a la histamina varía mucho entre distintas especies de animales; son muy susceptibles el ser humano y el cobayo. Los distintos sitios de almacenamiento y las formas en las cuales la histamina está conjugada a los tejidos no se han dilucidado por completo. En algunas especies de animales, el cerdo, por ejemplo, se presenta principalmente en las células cebadas; en otras, como el conejo, abunda en las plaquetas. La histamina libre en los tejidos rápidamente es degradada por diaminooxidasas y otras enzimas.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5HT) es una amina básica derivada del triptófano; causa contracción de algunos músculos lisos, aumenta la permeabilidad vascular y es inactivada rápidamente por enzimas en la sangre circulante. En los roedores es mediador más activo de la inflamación que la histamina. La serotonina se almacena en células cebadas, plaquetas, células eromafines del aparato gastrointestinal y cerebro. Es un "agente vesicante" frecuente en vegetales y animales.

Se considera que la "substancia de reacción lenta" de la anafilaxia (SRL-A) es un lípido. Su liberación en las reacciones de sensibilidad es más tardía y más duradera que la de serotonina e histamina. En el ser humano, su acción sobre el músculo liso de los bronquiolos puede ser la causa principal del asma

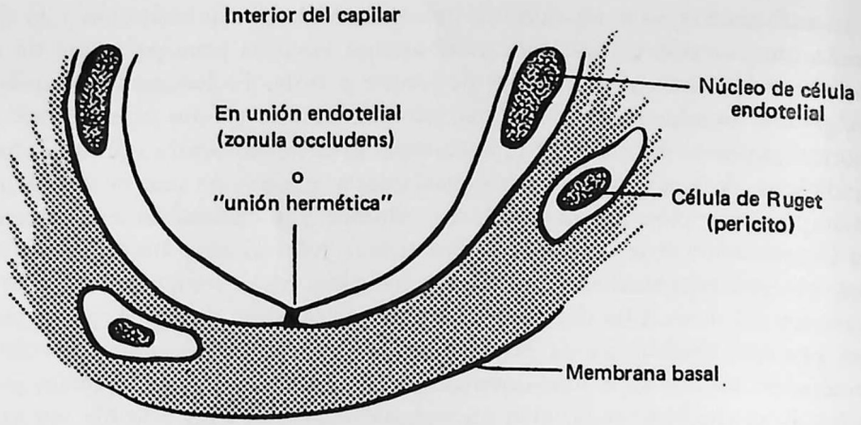


FIG. 12-3. Esquema de un corte transversal de un capilar.

alérgica. La substancia probablemente sea sintetizada y liberada de células lesionadas por reacciones de antígeno-anticuerpo y no es antagonizada por agentes que anulan la acción de la histamina.

La bradicinina (calidina) es un polipéptido básico que consiste en nueve aminoácidos y se ha sintetizado artificialmente. Es mediador lento, pero potente de la contracción de músculos lisos y causa de manera notable vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Es uno de los polipéptidos o "cininas" del plasma producidos por la acción de esterasas, de la índole de calicreína o bradicininógeno, una globulina alfa$_2$ específica. El calicininógeno, la forma inactiva de la enzima que se presenta en la sangre, puede ser activado por enzimas proteolíticas. Una citotoxina desconocida producida por linfocitos inmunes al ponerse en contacto con las células blanco pudiera resultar mediador importante de la inflamación de la sensibilidad tardía y el rechazo de injertos.

Los nucleósidos o los nucleótidos dilatan las arteriolas y aumentan la permeabilidad vascular; sin embargo, no se ha estudiado ampliamente su papel como posibles mediadores de la inflamación.

La posibilidad de que los lisosomas liberados de los fagocitos sean mediadores de la inflamación es tema que se está estudiando.

2. *Origen y liberación de los mediadores de la inflamación*

Las células cebadas y los basófilos poseen gránulos que son los sitios principales de almacenamiento de heparina, histamina y serotonina. Estas células son la fuente única de heparina en la mayor parte de las especies de mamíferos, si no en todas ellas; sin embargo, su papel en cuanto a la histamina y la serotonina varía en distintas especies. La amplia distribución de las células cebadas en el tejido conectivo y su abundancia en los tejidos proximales a los músculos lisos, de la índole de sitios perivasculares de conductos de pequeño calibre pudiera explicar, por lo menos en parte, su participación eficaz en la inflamación. Por virtud de su distribución perivascular, la liberación de estos mediadores produciría concentración local alta que pudiera actuar de manera eficaz en el músculo liso vascular antes que las substancias fueran inactivadas por enzimas hidrolíticas en sangre y líquidos tisulares. Además, las células cebadas tienen sensibilidad exquisita a estímulos, y fácilmente se hace que liberen mediadores por cualquier tipo de agente irritante, entre ellos la reacción de antígeno y anticuerpo en la superficie celular. La reacción antígeno-anticuerpo produce mediadores de las células cebadas in vitro, posiblemente al activar una enzima semejante a la quimotripsina de la célula.

También está comprobado que las plaquetas poseen mediadores, que en algunas especies son aportación importante a las reacciones de sensibilidad que resultan de interacción de antígeno-anticuerpo. La síntesis activa de mediadores durante la inflamación pudiera ser aportación importante a los estados de inflamación crónica.

3. *Mecanismos que originan cambios de permeabilidad vascular en la inflamación*

El principal fenómeno en la inflamación es el aumento del paso de líquido de la sangre a los tejidos, que transporta abundantes leucocitos y alta concentración de proteínas sanguíneas. Las paredes de los "capilares continuos" y las vénulas, por ejemplo, las del tejido subcutáneo, brindan dos posibles barreras para el paso de substancias macromoleculares a través de la pared vascular; a saber: en primer lugar, las células endoteliales vasculares están unidas en determinados sitios de contacto con adherencia íntima de la membrana, en la llamada "unión hermética" o zonula occludens; en segundo lugar, la membrana basal continua constituida de fibras colágenas y substancia fundamental o de cemento que rodea a la capa endotelial.

No se conocen a ciencia cierta los mecanismos que participan en el paso normal de pequeñas cantidades de substancias macromoleculares, de la índole de proteínas, de la sangre a los tejidos, pero pudieran entrañar paso a través de la barrera endotelial de vasos de pequeño calibre por la unión endotelial hermética, o por transporte directo a través de la célula endotelial valiéndose de pinocitosis y paso ulterior a través de la membrana basal por difusión. No se ha dilucidado el carácter de la substancia de cemento que produce adherencia de las células endoteliales, pero se informa que posee proteína (fig. 12-3).

El mayor paso de substancias macromoleculares en la inflamación pudiera ser aumento de los fenómenos normales, o consistir en intervención de un estado patológico que más adelante explicaremos. Por ejemplo: la dilatación o la lesión directa de vasos de pequeño calibre pudiera causar "soluciones de continuidad" en la unión endotelial y la membrana basal. Aunque no se han observado estas modificaciones en los capilares valiéndose de microscopio electrónico, se han apreciado cambios en las vénulas.

Un informe reciente parece haber arrojado nueva luz en este antiguo problema de la mayor permeabilidad vascular. En lo que se refiere a algunos media-

dores, la mayor permeabilidad resulta, en gran parte, por lo menos, de la contracción del músculo liso en las paredes de las venas. La dilatación arteriolar también pudiera contribuir al aumentar el caudal sanguíneo en la región. Los dos efectos originan presión de esfuerzo sobre capilares y vénulas. Por motivos exclusivamente físicos, fundándose en la ley de LaPlace, las presiones casi iguales de la sangre en vénulas y capilares producen mayor tensión sobre las paredes de las vénulas sencillamente porque tienen mayor calibre. Se postula que las vénulas poscapilares, de 25 a 50μ de diámetro, que carecen de músculo liso y tienen poco tejido conectivo de sostén que las refuerce, presentan tolerancia mínima y se dilatan al aumentar la presión. Ello produce soluciones de continuidad o brechas patológicas en las uniones íntimas entre las células endoteliales, con el consiguiente paso de líquidos y elementos formados, de la índole de plaquetas y eritrocitos. Aunque los elementos figurados de la sangre se detienen en la membrana basal, las proteínas parecen atravesar esta segunda barrera, posiblemente a causa de que se debilita al distenderse. Los leucocitos se abren

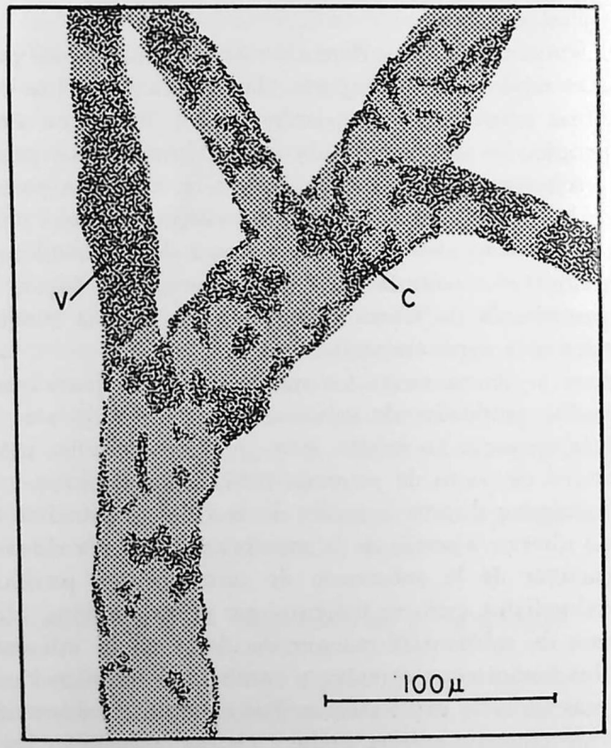


FIG. 12-4. Esquema del depósito de carbón en las paredes de vénulas en zonas de escape una hora después de la inyección local de histamina y de la inyección intravenosa de carbón. El depósito es máximo en las vénulas que tienen 25μ de diámetro, aproximadamente, como se indica en V. (Modificado de la fig. 36, de G. Majno: *Ultrastructure of the vascular membrane. En:* American Physiological Society. *Handbook of Physiology Circulation III.* Washington, D. C. The Society, 1965, cap. 64.)

camino a través de las soluciones de continuidad en la unión endotelial y la membrana basal sin dejar orificios en esta última y sin aumentar de manera importante en calibre de las aberturas. Las soluciones de continuidad son reparadas rápidamente cuando la presión se normaliza.

Al administrar por inyección intravenosa una substancia en partículas, de la índole de carbón, y producir aumento de la presión en las vénulas valiéndose de agentes inflamatorios como histamina, o simplemente por perfusión de líquidos, puede demostrarse acumulación principal de las partículas en las vénulas poscapilares (que carecen de músculo liso). El carbón se acumula entre las células endoteliales y la membrana basal adyacente a las uniones endoteliales (fig. 12-4).

La hipótesis de Rowley de que la acción de los mediadores depende exclusivamente del efecto de presión que originan, ha sido puesta en duda en fecha reciente por Majno, quien sugirió que los mediadores también actúan directamente sobre los vasos, posiblemente al tornar más laxas las uniones endoteliales y, además, que la mayor susceptibilidad de las vénulas que de los capilares pudiera depender de diferencias en las uniones intercelulares, la membrana basal y otros caracteres de los vasos. Es patente que no se ha dilucidado el problema de por qué las vénulas son más susceptibles que los capilares a los mediadores de la inflamación.

C. *Inhibición alógena*

En fecha reciente se informó de un fenómeno llamado "inhibición alógena"; su descubrimiento se fundó en la observación de que las células tumorales de ratones crecen mejor en el huésped endogámico que en los híbridos F_1 derivados del huésped cruzado con otra cepa endogámica. Este fenómeno también puede demostrarse in vitro. Por ejemplo: al disponer fibroblastos blanco en cultivo de tejidos a linfocitos alógenos en presencia de anticuerpo xenógeno o fitohemaglutinina (PHA) para provocar adherencia celular, ocurre destrucción de las células blanco. Los fibroblastos blanco testigos mezclados con linfocitos singénicos y substancias aglutinantes no son dañados. Dado que el híbrido F_1 no tiene capacidad de reaccionar a antígenos de los progenitores, la inhibición alógena patentemente no resulta de la interacción antígeno-anticuerpo; esto es: no es "inmunológica". Se supone que resulta de incompatibilidad estructural de las membranas de las dos células que están en íntimo contacto.

Aunque no se ha dilucidado el mecanismo del cual depende el fenómeno, en fecha reciente se informó que al utilizar linfocitos como células agresoras, experimentan transformación a linfoblastos y liberan citotoxina inespecífica, cuyo efecto tóxico varía para distintos tipos de células.

Bibliografía

BILLINGHAM, R. E.: Lymphocyte response to antigens. B. Efferent side of sensitization arc. Evidence for cytopathic effects of lymphocytes. Transplantation, *5*:976, 1967.

GOVAERTS, A.: Cellular antibodies in kidney homotransplantation. J. Immunol, *85:* 516, 1960.
GRABAR, P. Y MIESCHER, P. (dirs): Mechanism of Cell and Tissue Damage Produced by Immune Reactions. New York, Grune & Stratton, 1962.
GRANGER, G. A. Y WEISER, R. S.: Homograft target cells: contact destruction *in vitro* by immune macrophages. Science, *151:*97, 1966.
GRANGER, G. A. Y WILLIAMS, T. W.: Lymphocyte cytotoxicity *in vitro:* activation and release of a cytotoxic factor. Nature, *218:*1253, 1968.
HELLSTRÖM, K. E. Y HELLSTRÖM, I.: Allogeneic inhibition of transplanted tumor cells. Progr. Exp. Tumor Res., *9:*40, 1967.
HIRSCHHORN, R., HIRSCHHORN, K. Y WEISSMANN, G.: Appearance of hydrolase rich granules in human lymphocytes induced by phytohemagglutinin and antigens. Blood, *30:*84, 1967.
HOLM, G. Y PERLMANN, P.: Cytotoxic potential of stimulated human lymphocytes. J. Exp. Med., *125:*721, 1967.
LOBUGLIO, A. F., COTRAN, R. S. Y JANDL, J. H.: Red cells coated with immunoglobulin G: binding and sphering by mononuclear cells in man. Science, *158:*1582, 1967.
MAJNO, G.: Ultrastructure of the vascular membrane. *En* Handbook of Physiology, Sec. II. Circulation, *3:*2293, Washington, D. C., American Physiological Society 1965.
MIESCHER, P. A. Y GRABAR, P. (dirs.): Mechanisms of Inflammation Induced by Immune Reactions. Fifth International Symp. on Immunopath. Basel, Stuttgart, Schwabe & Co., 1968.
MÜLLER-EBERHARD, H. J., POLLEY, M. J. Y CALSOTT, M. A.: Formation and functional significance of a molecular complex derived from the second and the fourth component of human complement. J. Exp. Med., *125:*359, 1967.
ROWLEY, D. A.: Venous constriction as the cause of increased vascular permeability produced by 5-hydroxytryptamine, histamine, bradykinin and 48/80 in the rat. Brit. J. Exp. Path., *45:*56, 1964.
SAMPSON, D. Y ARCHER, G. T.: Release of histamine from human basophils. Blood, *29:*722, 1967.
WILSON, D. B.: Quantitative studies on the behavior of sensitized lymphocytes *in vitro*. I. Relationship of the degree of destruction of homologous target cells to the number of lymphocytes and to the time of contact in culture and consideration of the effects of isoimmune serum. J. Exp. Med., *122:*143, 1965.
WILSON, D. B.: Lymphocytes as mediators of cellular immunity: destruction of homologous target cells in culture. Transplantation, *4:*986, 1967.
WILSON, D. B. Y BILLINGHAM, R. E.: Lymphocytes and transplantation immunity. Advances Immunol., *7:*189, 1967.

CAPITULO **13**

Consecuencias de la interacción de antígenos y anticuerpos in vivo (comentarios generales)

LAS DIVERSAS manifestaciones de la reacción de antígenos con anticuerpos in vitro también ocurren in vivo, y en este caso suelen servir para proteger al huésped contra agentes extraños perjudiciales. El papel protector de los anticuerpos que depende de su acción directa contra los parásitos, se explicará en detalle en capítulos ulteriores.

Por desgracia, los anticuerpos no siempre protegen al huésped sin producir lesión tisular grave concomitante. En realidad, el huésped puede recibir daño grave, y en ocasiones morir, como consecuencia del daño tisular resultante de la reacción de antígeno extraño con anticuerpo. Lo anterior no significa que el daño tisular local circunscrito producido por estas reacciones sea desventaja global para el animal, pues la inflamación en circunstancias corrientes fomenta la localización, la destrucción, incluso la expulsión de agentes perjudiciales. Las respuestas tisulares a las interacciones naturales antígeno-anticuerpo son, con mucho, más beneficiosas que perjudiciales para el huésped y tienen efecto intenso en la histopatología y el curso de las lesiones dependientes de agentes extraños, de la índole de bacterias. Es patente que en casos en los cuales los anticuerpos que reaccionan son autoanticuerpos que actúan contra antígenos propios, teóricamente debe resultar perjuicio y no beneficio.

La nomenclatura actual para describir "estados inmunológicos" de la reactividad del huésped a antígenos y haptenos es insatisfactoria. Los individuos que, por virtud de poseer anticuerpos, tienen la capacidad de resistir a la acción de agentes extraños y perjudiciales, de la índole de toxinas, son "inmunes". Los que responden específicamente a la unión de antígenos extraños y anticuerpos con lesión tisular resultante se llaman "alérgicos", "hipersensibles" o sencillamente "sensibles".

En etapa inicial, la palabra "alergia" se utilizó para designar "reactividad modificada específica" después del contacto con una substancia extraña, fuese

el cambio capacidad aumentada o disminuida para reaccionar a la substancia. En la actualidad, la palabra "alergia" carece de significación precisa; en realidad, tiene tan poco significado que se ha degradado al punto en que se usa por igual para denotar sensibilidad a las frases o a las suegras. La presuposición equivocada de que los sujetos normales, de quienes se suponía no habían tenido contacto con un antígeno, siempre producían una respuesta basal baja a dosis moderadas de antígenos, (respuesta normérgica) motivó el advenimiento de los nombres "normérgico", "hiperérgico", "hipoérgico" y "anérgico", para designar, respectivamente, reacción normal, aumentada, disminuida o nula a los antígenos. Los empeños para mejorar la nomenclatura al introducir los nombres "hipersensible" e "hiposensible" han aumentado más aún la confusión. Los prefijos "hiper-" e "hipo-" son superfluos. En el caso de substancias innocuas los dos sencillos nombres "no sensible" y "sensible" son adecuadamente descriptivos, pues la persona normal "no sensible" no reacciona a dosis de una substancia que produce reacción en sujetos "sensibles". En la actualidad, la palabra "alergia" suele utilizarse para designar estados clínicos de mayor capacidad específica para reaccionar, sobre todo estados en los cuales participa anticuerpo P-K (reagina), y es sinónimo, en esencia, según el uso corriente, de "hipersensible".

En el caso de substancias tóxicas a menudo se observa que, si bien la reacción tisular dependiente de toxicidad natural del agente puede ser inhibida en el sujeto inmune por anticuerpo, puede sobrevenir "reacción sensible" inflamatoria dependiente de unión de antígeno y anticuerpo. En consecuencia, un sujeto puede ser inmune a una toxina y, al propio tiempo, "alérgico" a ella.

Es patente que, dado que los seres humanos suelen presentar capacidad específica aumentada para reaccionar "alérgicamente" a todo tipo de agentes infecciosos para los cuales, al propio tiempo, pueden ser específicamente inmunes, es "normal" tornase "alérgico" en el proceso de convertirse en "inmune". Cabe la alternativa de ser alérgico a un microorganismo dado por poseer anticuerpos contra algunos de sus antígenos y, al propio tiempo, carecer de inmunidad porque los anticuerpos están dirigidos contra antígenos "no inmunógenos".

En la medida de lo posible, los nombres deben ser expresivos y definitivos. Además, el significado de cualquier nombre adecuado que se idee para designar lesión tisular dependiente de interacción antígeno-anticuerpo no debe conllevar nada implícito respecto a beneficio o perjuicio para el huésped, pues, considerando los conocimiento actuales, no se justifica ningún intento para identificar la inmunidad o la susceptibilidad a agentes perjudiciales con la alergia. En esencia, contra toda afirmación de que la alergia contribuye a la inmunidad puede argüirse que es independiente de la inmunidad o la disminuye.

De acuerdo con las nociones expresadas en los capítulos 10 y 11 parece importante insistir de nuevo en que, respecto a las actividades biológicas de los anticuerpos, la atención debe enfocarse en clases individuales de anticuerpos. En lo que se refiere a los fenómenos inmunológicos naturales, las actividades de anticuerpos transferidos pasivamente a través de barreras de especie (anticuerpos xenógenos) carecen de significado, en esencia, y es casi imposible interpretarlos.

Por ejemplo: los anticuerpos γ_2 del cobayo, que no son anafilactógenos en este animal, producen anafilaxia pasiva en la rata. En consecuencia, las explicaciones ulteriores en cuanto a los anticuerpos transferidos pasivamente y a su papel en la sensibilidad en la inmunidad se limitarán, principalmente, a anticuerpos autólogos y a anticuerpos transferidos entre miembros de la misma especie.

Se ha ensayado muchas veces clasificar las sensibilidades y relacionarlas con la clase particular de anticuerpos que participan. Un sistema corriente para clasificar las sensibilidades ha consistido en las llamadas "inmediatas" y "tardías", fundándose en el tiempo necesario para desencadenar las respuestas respectivas. Por ejemplo: la sensibilidad P-K (de tipo fiebre del heno), la anafilaxia aguda, la anafilaxia cutánea pasiva (ACP) y la sensibilidad de Arthus se han llamado sensibilidades de tipo inmediato; en cambio, la sensibilidad de tipo tuberculina y las sensibilidades dérmicas por contacto se han denominado sensibilidades de tipo tardío. En este sentido, la sensibilidad de Arthus no es verdaderamente inmediata, porque se necesitan al menos 6 a 12 horas para que la reacción alcance el máximo; tampoco es sensibilidad verdadera de tipo tardío. Según esta clasificación, la sensibilidad de Arthus debiera llamarse de tipo intermedio.

Con el advenimiento de nuevos conocimientos acerca de las propiedades biológicas que poseen las diversas clases de inmunoglobulinas, en la actualidad

Cuadro 13-1

ESTADOS NATURALES DE SENSIBILIDAD EN EL SER HUMANO

Estado de sensibilidad	*Tipo de sensibilidad*	*Inmunoglobulina causal*	*Transferencia pasiva posible con:*	*Modelos en animales*
Fiebre del heno Asma Urticaria Anafilaxia aguda	Inmediata (Prausnitz-Küstner)	IgE	Suero	Perro, mono, vaca, cobayo
Reacción de Arthus Anafilaxia duradera	Intermedia (Arthus)	IgG o IgM (fijadoras de C′)	Suero	Conejo, cobayo
Sensibilidad de tipo tuberculina Sensibilidad por contacto (a hiedra venenosa, colorantes, metales pesados, etc.)	Tardía	Se desconoce	Células linfoides (vivas y biosintéticamente activas)	Cobayo, vaca

pueden clasificarse las distintas sensibilidades fundándose en los anticuerpos que son mediadores de las respuestas.

En el cuadro 13-1 presentamos un sistema para clasificar las sensibilidades humanas que se funda en los conocimientos hoy disponibles acerca de las diversas clases de inmunoglobulinas.

Debe destacarse que los estados de sensibilidad enumerados a menudo resultan de la actividad de una clase de anticuerpos. En muchos casos, varias inmunoglobulinas contribuyen a una respuesta inflamatoria determinada. Ello se aplica en especial a enfermedades infecciosas, en las cuales suelen participar varios tipos de sensibilidad.

Bibliografía

FLOREY, H. W.: General Pathology, 3a. ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1962.
GELL, P. G. H. Y COOMBS, R. R. A. (dirs.): Clinical Aspects of Immunology. Philadelphia, F. A. Davis Co., 1963.
LAWRENCE, H. S. (dir.): Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. New York, Paul B. Hoeber, 1959.
SAMTER, M. (dir.): Inmunological Diseases. Boston, Little, Brown & Co., 1965.
SHAFFER, J. H., LOGRIPPO, G. A. y CHASE, M. W: (dirs.): International Symposium: Mechanisms of Hypersensitivity. Boston, Little, Brown & Co., 1959.

CAPITULO **14**

Sensibilidad de tipo Arthus

A. Reacción local de Arthus
B. Reacción general de Arthus (anafilaxia duradera)
C. Fenómeno de Shwartzman

En 1903, Arthus provocó reacción local de sensibilidad en conejos al administrar varias dosis subcutáneas de proteína extraña en un periodo de una a dos semanas. Las primeras dosis de proteína fueron innocuas, pero las ulteriores produjeron reacciones inflamatorias locales de intensidad creciente hasta que, por último, resultó necrosis masiva. La sensibilidad de Arthus puede provocarse en muchos animales, que incluyen conejos, cobayos y ratones (figura 14-1).

A. *Reacción local de Arthus*

La reacción de "Arthus" se produce fácilmente en el conejo, y puede causarse en muchos sitios del cuerpo. Se observa con mayor facilidad cuando el antígeno se inyecta en la piel. La reacción resulta de precipitados de antígeno y anticuerpo que fijan C′. Producen esta respuesta los anticuerpos IgG e IgM. Sin embargo, en el cobayo se ha comprobado que los anticuerpos γ_2 7S que fijan C′ son eficaces para producir la reacción de Arthus, pero los anticuerpos γ_1 que no fijan C′ son ineficaces y sólo causan edema pasajero. Cabe suponer que las reacciones de Arthus y de anafilaxia cutánea pasiva (ACP) en el ratón dependan de distintas subclases de anticuerpos.

A diferencia de la reacción de anafilaxia cutánea pasiva (ver cap. 16), la reacción de Arthus no requiere "fijación tisular" de anticuerpo. La transferencia pasiva de sensibilidad no exige periodo de incubación, no hay desgranulación primaria de las células cebadas, y la reacción no es inhibida por antihistamínicos.



FIG. 14-1. Reacción de Arthus a las 24 horas producida en un ratón sensibilizado con albúmina plasmática bovina. (Según A. Benedict y R. I. Tips.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *87*:618, 1954.)

El fenómeno de Arthus se caracteriza por constricción local de arteriolas, retardo del flujo sanguíneo venoso y capilar, conglomeración y adherencia de leucocitos y plaquetas a las paredes vasculares, exudado de plasma, formación de trombos leucocitarios, lesión y destrucción del endotelio y las paredes capilares, hemorragia y necrosis. La observación de que los animales en los que se ha causado leucopenia valiéndose de mostaza nitrogenada no presentan reacción pasiva de Arthus apoya la noción de que los leucocitos polimorfonucleares que presentan quimiotaxia positiva por C′ en el complejo antígeno-anticuerpo son la causa principal de la lesión tisular que participa.

La reacción comienza en término de una hora y alcanza el máximo en seis a 12 horas. El sitio de precipitación de antígeno y anticuerpo es intravascular, extravascular o en las paredes de los vasos, según el tamaño molecular del antígeno y el anticuerpo. Los complejos antígeno-anticuerpo fijan y activan C′, el cual atrae leucocitos polimorfonucleares que invaden las paredes vasculares y fagocitan los complejos. Las enzimas proteolíticas, catepsina D y catepsina E, liberados por los leucocitos en proceso de morir, contribuyen a causar la necrosis de las paredes vasculares (fig. 14-2). Se ha propuesto que quizá contribuya a que ceda la reacción un inhibidor especial de proteasas.

La reacción de Arthus puede producirse pasivamente de varias maneras. La reacción pasiva directa de Arthus (RPDA) se produce al inyectar antígeno localmente y anticuerpo por vía intravenosa. La reacción pasiva invertida de Arthus (RPIA) se causa al inyectar anticuerpo por vía intracutánea y antígeno por vía intravenosa. Pueden producirse reacciones puras de Arthus valiéndose de anticuerpos γ^2 purificados de cobayo; sin embargo, el antisuero

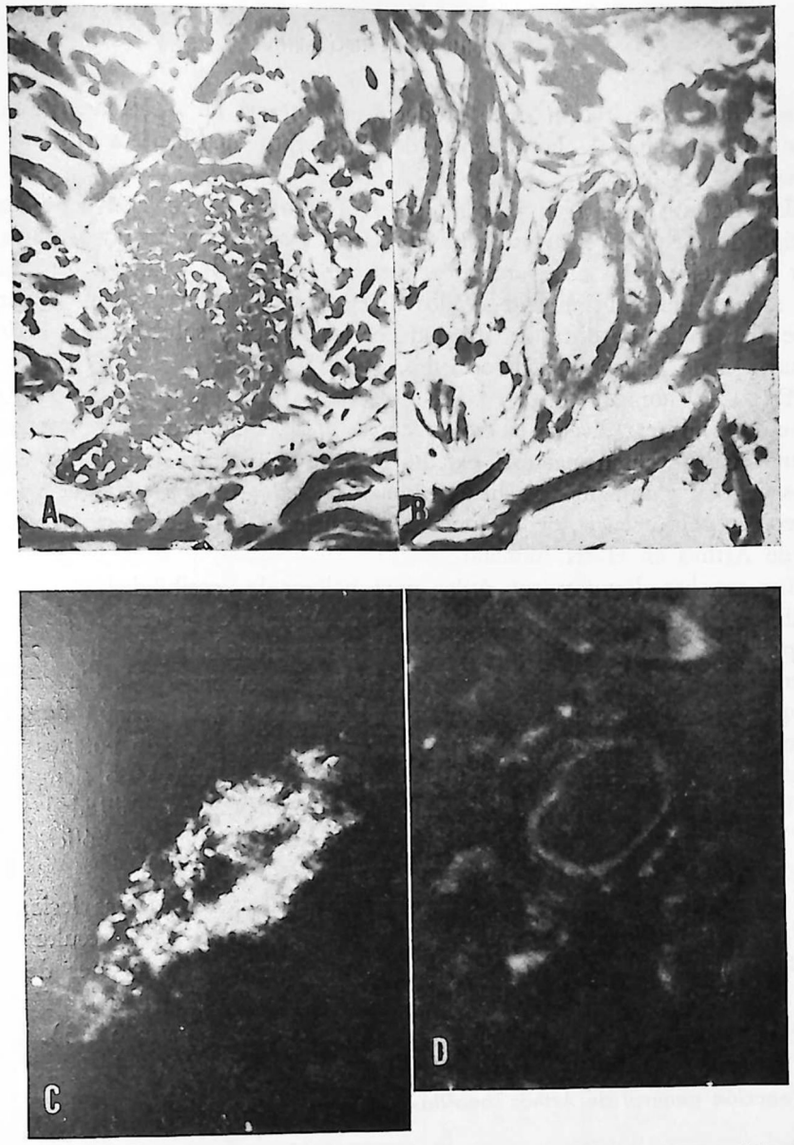


FIG. 14-2. Angiítis de Arthus. *A,* Microfotografía de un vaso en un sitio de reacción de Arthus a las tres horas, tomada de una rata que produce seroalbúmina antibovina precipitante. Se advierte patentemente reacción vascular inflamatoria aguda, con acumulación de leucocitos polimorfonucleares. Coloración con hematoxilina y eosina (× 300). *B,* Microfotografía de un vaso en un sitio de reacción de Arthus a las tres horas tomada de una rata que produce seroalbúmina antibovina hemaglutinante, pero no precipitante; se advierte que no hay acumulación de leucocitos polimorfonucleares ni inflamación vascular. Coloración con hematoxilina y eosina (× 350). *C,* Microfotografía fluorescente de un vaso semejante al que se muestra en *A.* El corte se trató con seroalbúmina antibovina marcada con fluoresceína, y se advierte depósito intenso del antígeno de seroalbúmina bovina en la pared vascular (× 320). *D,* Microfotografía con microscopio fluorescente de un vaso semejante al mostrado en la figura *B,* tratado con seroalbúmina antibovina fluorescente. No se advierte depósito vascular de seroalbúmina bovina (× 320). (Según H. Levenson y C. G. Cochrane: J. Immunology, *92:* 122, 123, 1964.)

no sometido a separación suele producir una mezcla de reacciones de Arthus y de ACP a causa de la presencia de anticuerpos anafilácticos citófilos para las células cebadas.

Los factores que rigen la cantidad y el sitio en el cual se depositan los precipitados causales; esto es: intravasculares, vasculares y extravasculares, son muy complejos y las reacciones dependen no sólo de la cantidad de reactivos que se presentan inicialmente en los diversos sitios, sino también de tamaño molecular, índice de difusión, afinidad por los tejidos y solubilidad e índice de depuración de los complejos formados.

En el ser humano pueden ocurrir reacciones benignas y graves de Arthus después de inyectar diversos sueros, vacunas, antibióticos y otras substancias. En algunos casos causan necrosis extensa y esfacelo de los tejidos de grandes áreas de piel y músculo. Se ha informado de casos de gangrena de todo un glúteo. En consecuencia, deben tomarse precauciones para evitar reacciones graves de Arthus en el ser humano.

Las pruebas dérmicas son útiles para valorar la sensibilidad de pacientes a substancias extrañas de la índole de suero. Además de reacciones de Arthus, las pruebas dérmicas pueden producir reacciones inmediatas de tipo roncha y eritema en término de minutos, si también hay anticuerpos P-K. Sin embargo, cualquier tipo de respuesta de sensibilidad cutánea a la inyección de prueba del material extraño debe considerarse advertencia de un estado potencialmente peligroso de sensibilidad. Por desgracia, las pruebas dérmicas no siempre son fidedignas porque los antígenos que causan la aparición de sensibilidad pueden ser "antígenos derivados", que resultan de la degradación metabólica de los antígenos originales que llegan al paciente.

La reacción de Arthus probablemente contribuya a causar las lesiones de muchas enfermedades del ser humano; una de ellas, que quizá resulte exclusivamente de fenómeno de Arthus, es la "enfermedad de criadores de palomas". Es probable que las angiitis por administración de suero y fármacos extraños dependan de reacción de Arthus (ver cap. 22, apartado A3).

B. *Reacción general de Arthus (anafilaxia duradera)*

Tiene interés singular que cuando a cobayos que poseen abundantes anticuerpos circulantes se administran grandes dosis de antígeno específico por vías que facilitan la absorción lenta, a menudo mueren después de un periodo de varias horas, o más, por la llamada "anafilaxia duradera" o tardía sin manifestaciones de cambios patológicos, características de anafilaxia verdadera, de la índole de enfisema (cuadro 14-1). En cambio, presentan congestión de los vasos cutáneos e insuficiencia circulatoria; otros cambios incluyen hipotensión, leucopenia, trombocitopenia y falta de coagulabilidad de la sangre. La necropsia suele descubrir aumento de líquido en la cavidad peritoneal, estasis circulatoria en el sistema portal y petequias en varias mucosas, serosas y pulmones. La concentración sérica de C′ está disminuida y a menudo hay hemorragia masiva en el aparato gastrointestinal, sobre todo en estómago y ciego. Dado que los

Cuadro 14-1

CARACTERES DE LA REACCIÓN DE ARTHUS

Tipo de reacción	*Mecanismo para producir la reacción*	*Manifestaciones de la reacción*	*Anticuerpo que causa la reacción*	*Probable mecanismo*
Local de Arthus	Inyectar Ag en la piel del receptor sensibilizado	Enrojecimiento, tumefacción en el sitio de inyección en una hora, que alcanza el máximo en seis a 12 horas	IgG o IgM (fijadores de C′)	Precipitación Ag-Ac en los vasos o alrededor de los mismos, fijación de C′ por complejos Ag-Ac, fagocitosis de complejos Ag:Ac:C′ por polimorfonucleares, y liberación de catepsinas por estos mismos, que causan necrosis
Pasiva directa de Arthus	Inyectar Ag en la piel del receptor no sensibilizado, después Ac por vía intravenosa			
Pasiva invertida de Arthus	Inyectar Ac en la piel del receptor no sensibilizado, y después Ag por vía intravenosa			
General de Arthus (anafilaxia duradera)	Inyectar por vía subcutánea una dosis grande de Ag en el receptor hiperinmune	Congestión de vasos cutáneos e insuficiencia circulatoria en término de horas; el individuo puede morir después de varias horas	IgG o IgM (fijadores de C′)	Igual que para la reacción local de Arthus

antihistamínicos tienden a proteger selectivamente contra la anafilaxia aguda, pero no la duradera en el cobayo, es patente que esta última entraña patogenia que no guarda relación con el mecanismo que causa la anafilaxia aguda verdadera. Los anticuerpos γ_2 que activan C′, de los cuales depende la reacción local de Arthus, son patentemente la causa de la anafilaxia tardía en el cobayo. En consecuencia, la anafilaxia tardía duradera en este animal puede considerarse una reacción general de Arthus y no anafilaxia verdadera (ver cap. 16).

C. *Fenómeno de Shwartzman*

La reacción de Shwartzman, producida experimentalmente con endotoxinas de bacterias gramnegativas, se caracteriza por angiítis y necrosis hemorrágica. Las lesiones son semejantes a las de la reacción de Arthus. El fenómeno no tiene carácter inmunológico, al parecer.

Bibliografía

ARTHUS, M.: Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. Compt. rend. Soc. de Biol., *55:*817, 1903.

COCHRANE, C. G. Y AIKIN, B. S.: Polymorphonuclear leukocytes in immunologic reactions. J. Exp. Med., *124:*733, 1966.

LEVINE, B. B.: The nature of the antigen antibody complexes which initiate anaphylactic reactions. II. The effect of molecular size on the abilities of homologous multivalent benzylpenicilloyl haptens to evoke PCA and passive Arthus reactions in the guinea pig. J. Immunol., *94:*121, 1965.

MCCAMISH, J.: A heat-labile skin sensitizing activity of mouse serum. Nature, *214:* 1228, 1967.

MCCAMISH, J. Y BENEDICT, A. A.: Studies on immediate cutaneous hypersensitivity in mice I. Active cutaneous hypersensitivity. J. Immunol., *91:*651, 1963.

SHWARTZMAN, G.: Phenomenon of local tissue reactivity and its immunological, pathological, and clinical significance. New York, Paul B. Hoeber, 1937.

TADA, T. E ISHIZAKA, K.: Arthus type inflammation with rabbit γM antibody. J. Immunol., *96:*112, 1966.

URIUHARA, T. Y MOVAT, H. Z.: The role of PMN-leukocyte lysosomes in tissue injury, inflammation and hypersensitivity. I. The vascular changes and the role of PMN-leukocytes in the reversed passive Arthus reaction. Exp. Molec. Path., *5:*539, 1966.

VAN DEN BERG, C., OORT, J. y VAN RIJSSEL, T. G.: Fluorescent protein tracer studies in allergic reactions. III. Distinguishing characteristics of direct and reversed passive Arthus reactions: The influence of size of antigen and of animal species. Immunol., *10:*1, 1966.

WILLIAMSON, R.: Late deaths occurring in active anaphylaxis. J. Hyg., *36:*588, 1936.

CAPITULO **15**

Sensibilidad de tipo Prausnitz-Küstner (P-K)

A. Carácter y formación de los anticuerpos P-K
B. Reacciones generales
C. Reacciones cutáneas
D. Tratamiento por desensibilización
E. Anticuerpos de Prausnitz-Küstner en animales
F. Alergenos
G. Mecanismos

A. *Carácter y formación de los anticuerpos P-K* *

Los anticuerpos de los cuales dependen las sensibilidades de tipo P-K, los llamados anticuerpos P-K o "reaginas", han sido misterio desde hace largo tiempo respecto a su formación y propiedades químicas y biológicas. En consecuencia, se acostumbra explicarlos y la sensibilidad que producen, aparte de otros anticuerpos y sensibilidades.

Dado que los anticuerpos P-K producen efectos clínicos en el hombre diferentes de la anafilaxia, parecería inadecuado llamarlos "anticuerpos anafilácticos", a pesar de que probablemente sean la causa exclusiva de la anafilaxia en el ser humano (ver cap. 16). Son los agentes principales de los cuales dependen fiebre del heno, sensibilidad alimentaria, asma alérgica, anafilaxia, algunas manifestaciones de sensibilidad medicamentosa, y así sucesivamente.

---

* Conviene el nombre "anticuerpos de Prausnitz-Küstner" (anticuerpos P-K) dado que honra a los descubridores de este anticuerpo, Prausnitz y Küstner; además, el nombre alternativo "reagina" causa confusión porque también designa un anticuerpo que se presenta en la sífilis. Los anticuerpos de Prausnitz-Küstner a veces también se han llamado anticuerpos "dermosensibilizantes", lo cual es lamentable porque también pueden producir anafilaxia general en el ser humano.

Pertenecen a la clase molecular IgE y producen reacciones inmediatas de roncha y eritema en la piel de seres humanos sensibilizados a quienes se inyecta por vía intradérmica el antígeno. Los anticuerpos de Prausnitz-Küstner se presentan en cantidades insignificantes en el suero y tienen actividad biológica intensa, posiblemente porque ésta resulta en gran medida, si no exclusivamente, de su afinidad por las células cebadas. Se considera que la actividad de precipitación o aglutinación es escasa o nula. Sin embargo, ésta pudiera ser suposición equivocada, probablemente a causa de su baja concentración en el suero, pues se ha comprobado que las fracciones IgE concentradas de pacientes de fiebre del heno producen hemaglutinación pasiva. Se caracterizan por labilidad a 56°C, susceptibilidad a los reactivos sulfidrílicos, persistencia duradera en los tejidos (posiblemente fijos a células, que incluyen las cebadas) durante semanas a meses, e incapacidad para atravesar la placenta. Se cuentan entre las globulinas electroforéticamente "de movimiento rápido", y no hay datos de que su actividad dependa de C'. No se ha dilucidado el sitio de formación. Se considera que los anticuerpos de Prausnitz-Küstner se forman en etapa temprana de la respuesta de anticuerpos, y se ha informado que ocurre reacción anamnésica.

La observación de que los anticuerpos P-K se forman más fácilmente en algunos sujetos que en otros, y que es difícil producirlos por inyección de alergenos, a pesar de que se forman como respuesta a alergenos que ingresan de manera natural en la economía por las mucosas, ha sido enigma desde hace largo tiempo.

Los anticuerpos de tipo P-K se descubrieron en el ser humano. Algunas de las alergias dependientes de anticuerpos P-K se llamaron en etapa inicial alergias "atópicas" (desplazadas) porque se consideró equivocadamente que la etiología dependía de influencias hereditarias y no guardaba relación con anticuerpos. Muchas substancias (incluidos haptenos) que pueden ser ingeridas o inhaladas tienen la facultad de actuar como "alergenos" y causar alergia de tipo P-K. La sintomatología y los órganos y tejidos blancos suelen guardar relación con aparato respiratorio, gastrointestinal, circulatorio y piel; sin embargo, han participado otros órganos y tejidos de choque. Si bien los síntomas clínicos siempre dependen de la reacción de antígeno con anticuerpo, en ocasiones tienen papel importante en su aparición muchos factores contribuyentes inespecíficos, de la índole de balance hormonal y factores psicosomáticos.

B. *Reacciones generales*

La reacción general causada por anticuerpos P-K se llama anafilaxia; tiene gran importancia clínica y se explica en detalle en el capítulo 16.

C. *Reacciones cutáneas*

Las reacciones cutáneas son útiles para precisar la sensibilidad P-K a varios alergenos. La prueba suele hacerse por escarificación o inyección del alergeno

sospechoso en las capas superficiales de la piel y vigilar la reacción de roncha y eritema, que suele aparecer en término de minutos, alcanza el máximo en 20 minutos, aproximadamente, y cede en una a tres horas. Las pruebas dérmicas deben hacerse con prudencia porque pueden ocurrir reacciones que amenazan la vida en sujetos muy susceptibles (ver cap. 16). Por este motivo, como procedimiento de selección antes de la prueba intradérmica, se efectúa la de escarificación, menos sensible.

La dermorreacción de transferencia pasiva de Prausnitz-Küstner (prueba P-K) se ha utilizado mucho para estimar anticuerpos P-K en el suero de pacientes alérgicos. Para efectuar la prueba, se inyectan dosis variables del suero del sujeto sensible en la piel de un ser humano normal no sensible. Después de un intervalo adecuado de horas, los sitios de inyección se someten a la acción de antígeno y se vigila la reacción característica de roncha y eritema. Por motivos desconocidos, los lactantes presentan reacciones pasivas P-K menos intensas que los adultos. Los monos y otros primates aceptan la transferencia pasiva con anticuerpos P-K humanos y pueden utilizarse como sujetos de prueba.

D. *Tratamiento por desensibilización*

El "tratamiento por desensibilización" de pacientes alérgicos, valiéndose de dosis pequeñas seriadas del alergeno atacante, de la índole de polen, a menudo origina estado rebelde que puede persistir semanas o meses. Aunque el tratamiento frecuentemente no modifica de manera notable la concentración sérica de anticuerpos P-K, aparece un anticuerpo termostable de la clase molecular IgG ("anticuerpo bloqueador"); este anticuerpo puede combinarse de manera más efectiva con el alergeno que el anticuerpo P-K, y de esta manera "bloquea" por competencia la reacción entre alergeno y anticuerpo P-K. Se discute el mecanismo que participa en el "tratamiento por desensibilización". El concepto predominante es que los anticuerpos bloqueadores formados desvían el antígeno impidiéndole reaccionar con anticuerpo P-K fijo en los tejidos. La frecuente falta de relación entre el título de anticuerpos bloqueadores y el grado de desensibilización lograda puede explicarse fácilmente por el hecho de que pueden participar muchos sistemas de antígeno-anticuerpo que impiden el análisis cuantitativo exacto de los diversos anticuerpos que ocurren. Es discutible que el estado de desensibilización guarde relación alguna con la observación de que la capacidad de la piel para reacción en el sitio local puede agotarse por varios días tras la reacción de P-K. Este estado rebelde, de carácter inespecífico, se considera dependiente, al menos en parte, de pérdida local de mediadores y de otros posibles efectos. La noción de que el agotamiento de mediadores explica la desensibilización no goza de gran favor, porque el estado desensibilizado dura largo tiempo, y el de falta de reacción local en la piel dura unos días.

La mayoría de los seres humanos tienen mayor o menor capacidad para producir anticuerpos P-K. Se ha afirmado que todos los sujetos pueden presen-

Cuadro 15-1

CARACTERES DE LOS ANTICUERPOS P-K EN DISTINTAS ESPECIES

Especie	*Sensibilidad al calor (56°C)*	*Inactivación por reducción de los enlaces de disulfuro*	*Movilidad electroforética*	*Persistencia en el sitio dérmico de transferencia pasiva (días)*
Ser humano	+	+	$\gamma 1$	> 28
Cobayo	±	±	$\gamma 1$	> 7
Perro	+	+	$\gamma 1$	> 14
Ratón	+	+	$\gamma 1$	?
Conejo	+	+	$\gamma 1$	> 17
Rata	+	+	$\gamma 1$	> 30

Es probable que los anticuerpos P-K de los animales sean el equivalente de IgE del ser humano. En las especies estudiadas, los anticuerpos P-K no fijan complemento y tienen constante de sedimentación de aproximadamente 8S. (Adaptado, en parte, de K. J. Bloch: Progr. Allerg., *10*:84, 1967.)

+ = Positivo; ± = débilmente positivo o dudoso; ? = se carece de datos.

tar en un momento o en otro por lo menos síntomas benignos de alergia P-K, aunque relativamente pocas personas consideran que los síntomas tienen gravedad suficiente para acudir al médico.

E. *Anticuerpos de Prausnitz-Küstner en animales*

En etapa inicial, se consideró que los anticuerpos de tipo P-K eran peculiares del ser humano; sin embargo, se ha informado de casos de alergia espontánea de tipo P-K en algunas razas y cepas de perros y reses. Un informe de esta índole de sensibilidad a la ambrosía en el perro incluyó estudios minuciosos acerca del carácter del anticuerpo que participaba; tenía todas las propiedades y actividades biológicas del anticuerpo humano P-K. En pruebas de transferencia pasiva produjo asma al inhalar el antígeno, y anafilaxia canina característica al administrar el antígeno por inyección intravenosa. Calentar el suero a 56°C anuló su actividad biológica. Cabe suponer que en la mayor parte de los estudios en animales los síntomas y el carácter de los anticuerpos que participan han sido semejantes a los del ser humano. Se ha informado en animales de fiebre del heno, urticaria y asma dependientes de pólenes y alimentos.

Se han provocado en el cobayo anticuerpos semejantes a los P-K del ser humano. Es probable que, en última instancia, se descubran anticuerpos semejantes en otras especies de animales y, además, que resulten ser la causa de la "anafilaxia verdadera" en las especies (cuadro 15-1).

F. *Alergenos*

Los alergenos naturales, desencadenantes de alergia, suelen ser "antígenos completos" y tienen la facultad de estimular anticuerpos de la clase IgG al igual que IgE. Sin embargo, observaciones efectuadas con la técnica delicada de Boyden, la prueba de antígeno ligado a eritrocitos, han comprobado que no suele haber anticuerpos IgG e IgM a alergenos de la índole de pólenes en sujetos no alérgicos, y que sólo se presentan en título bajo en algunos individuos alérgicos.

Los anticuerpos de Prausnitz-Küstner por lo regular se producen como reacción a infecciones causadas por animales parásitos y pueden ser importantes en la inmunidad a estos agentes.

G. *Mecanismos*

La alergia de tipo P-K ocurre por mediación de anticuerpos de la clase IgE: 1) logran la transferencia local pasiva por la prueba de transferencia pasiva de P-K, y producen una reacción dérmica típica de carácter histamínico; 2) producen transferencia pasiva general que origina asma y urticaria características, y otras manifestaciones; 3) casi siempre se descubren en el suero del sujeto alérgico, y 4) la concentración sérica de anticuerpos P-K probablemente

guarde relación con el grado de sensibilidad. Algunos informes de que no se ha advertido relación entre el título sérico de anticuerpos P-K con los síntomas clínicos, pudieran depender de varias causas; a saber: 1) cabe que participen varios sistemas de antígeno-anticuerpo; 2) es posible que haya variaciones inespecíficas en la reserva o las reservas de mediadores de anticuerpos fijos en tejidos y órganos "de choque", y 3) la "reactividad" de tejidos, o factores psicosomáticos y hormonas, pueden variar en distintos sujetos. *Es probable que los ataques alérgicos a menudo dependan del efecto de suma que resulta de exposición simultánea a varios alergenos a los cuales el paciente pueda ser susceptible.* La observación de que se necesitan cantidades muy pequeñas de anticuerpo P-K y alergeno para producir reacciones parece depender del grado extraordinario de actividad biológica que posee el anticuerpo P-K.

La fijación de anticuerpo P-K a los tejidos ocurre después de la transferencia general y de la local con suero que posee anticuerpo. Ello puede demostrarse después de transfusión sanguínea, en la cual los anticuerpos P-K transfundidos desaparecen rápidamente de la circulación del receptor. Cabe suponer que se fijan en los tejidos, pues los pulmones y la piel se tornan sensibles al alergeno.

Lo anterior apoya la noción de que gran parte de los anticuerpos P-K producidos por el sujeto sensible se fijan en los tejidos, incluidas las células cebadas, y que el resto en el suero corresponde a "excedente". La afinidad tisular intensa del anticuerpo P-K puede demostrarse por transferencia pasiva de P-K, en la cual los sitios locales donde se deposita anticuerpo siguen siendo susceptibles al antígeno durante semanas. Estudios con marcadores para vigilar el destino de anticuerpos P-K inyectados no han dado resultados fidedignos a causa de la impureza de los preparados.

Se supone que la histamina es el único mediador vasoactivo que participa en la reacción dérmica P-K en el ser humano. La reacción puede amortiguarse notablemente por tratamiento con antihistamínicos, y reproducirse por inyección de histamina pura. Se supone que la histamina liberada por las células cebadas sea la causa, en gran medida, de la reacción dérmica. La cantidad de histamina liberada de glóbulos sanguíneos enteros y lavados (la mayor parte de la cual es liberada por los basófilos), al añadir antígeno guarda relación adecuada con la extensión de la reacción dérmica en distintos sujetos. Además, los anticuerpos bloqueadores producidos por desensibilización inhiben la reacción de histamina en la sangre por acción del antígeno. La observación de que las células cebadas lavadas de sujetos sensibles y las células cebadas normales expuestas al suero de pacientes alérgicos liberan histamina al exponerse al antígeno indica que las células cebadas adquieren sensibilización natural de manera pasiva por los anticuerpos séricos.

Los casos de asma alérgica que se supone entrañan anticuerpos P-K no pueden aliviarse efectivamente por antihistamínicos. En cambio, la rinitis y la urticaria alérgicas suelen mejorar con este tipo de medicamentos. Aunque no se ha dilucidado cabalmente la patogenia, probablemente participen en el asma alérgica otros mediadores aparte de la histamina.

Bibliografía

COCA, A. F. Y COOKE, R. A.: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J. Immunol., *8:*163, 1923.

FRICK, O. L.: The atopic state—A particular kind of immune reaction—a review. Ann. Allergy, *24:*95, 1966.

ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. Y HORNBROOK, M. M.: Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J. Immunol., *97:*75, 1966.

KING, T. P., NORMAN, P. S. Y CONNELL, J. T.: Isolation and characterization of allergens from ragweed pollen. II. Biochemistry, *3:*458, 1964.

MCCAMISH, J.: A heat-labile skin sensitizing activity of mouse serum. Nature, *214:* 1228, 1967.

OSLER, A. G., LICHTENSTEIN, L. M. Y LEVY, D. A.: *In vitro* studies of human reaginic allergy. Advances Immunol., *8:*183, 1968.

PATTERSON, R. Y SPARKS, D. B.: The passive transfer to normal dogs of skin reactivity, asthma and anaphylaxis from a dog with spontaneous ragweed pollen hypersensitivity. J. Immunol., *88:*262, 1962.

PRAUSNITZ, C. Y KÜSTNER, H.: Studien über die Ueberempfindlichkeit. Centralbl. f. Bakteriol., *86:*160, 1924.

STANWORTH, D. R., HUMPHREY, J. H., BENNICH, H. Y JOHANSSON, S. G. O.: Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. Lancet, *2:*330, 1967.

VAN ARSDEL, P. P., JR. Y SELLS, C. J.: Antigenic histamine release from passively sensitized human leukocytes. Science, *141:*1190, 1963.

CAPITULO **16**

Anafilaxia

A. Anafilaxia general
   1. Anafilaxia en el cobayo
      a) Anafilaxia activa
      b) Anafilaxia pasiva
      c) Anafilaxia pasiva invertida
      d) Estados refractarios
   2. Anafilaxia en el ratón
   3. Anafilaxia en otros animales
   4. Cambios sanguíneos corrientes en la anafilaxia en varias especies
   5. Estados de resistencia inespecífica a la anafilaxia
   6. Choque producido por complejos solubles antígeno-anticuerpo
   7. Choque de tipo Forssman
   8. Choque anafilactoide
   9. Anafilaxia in vitro (reacción de Schultz-Dale)
   10. Patogenia de la anafilaxia
   11. Anafilaxia en el ser humano

B. Anafilaxia cutánea

A. *Anafilaxia general*

Una reacción de sensibilidad de choque general agudo y a menudo mortal se advirtió en animales de laboratorio en fecha muy temprana. La primera observación de la reacción probablemente fuese la de Magendie (1837), quien advirtió que los perros a los que se había inyectado previamente suero extraño a menudo presentaban choque grave o mortal al inyectar el mismo suero días después. Magendie no se percató de la importancia de esta observación, y correspondió a investigadores ulteriores redescubrir el fenómeno en los primeros años del siglo XX. Richet y Smith volvieron a descubrir el fenómeno independientemente, pero el nombre "anafilaxia", adoptado para describir la reacción,

fue ideado por Richet. Ehrlich originalmente llamó a la reacción "fenómeno de Theobald Smith".

Anafilaxia proviene de las palabras griegas *ana* (invertir) y *phylaxis* (proteger), y es la antítesis de profilaxia. Richet observó que algunos perros que sobrevivían a la dosis inicial de toxina obtenida de los tentáculos de *Actinaria* (anémona de mar) no presentaban inmunidad a la toxina administrada varios días o semanas después, como era lógico esperar. En cambio, mostraban mayor susceptibilidad a la segunda dosis de toxina, y muchos animales morían por choque agudo en término de minutos. Las investigaciones de Richet introdujeron un modelo para el estudio de enfermedades alérgicas que sigue siendo uno de los más informativos descubiertos hasta la fecha, y motivó que se le concediera el Premio Nobel.

Se ha descrito anafilaxia en muchos animales, incluidos los del orden más bajo que elaboran anticuerpos, los peces. Las manifestaciones principales de anafilaxia en todas las especies de animales estudiadas hasta hoy resultan principalmente de contracción de músculo liso y lesión del endotelio vascular. Sin embargo, la intensidad de la reacción difiere notablemente en distintas especies, lo cual parece resultar de diferencias en la susceptibilidad de especies a mediadores, sitios y reserva de mediadores y distribución de músculo liso en órganos de choque, y así sucesivamente.

Es probable que en los estados de choque llamados "anafilaxia" participen distintas clases moleculares de anticuerpos incluso dentro de una especie animal, y es lógico suponer que *únicamente valiéndose de preparados purificados de diversas clases y subclases de anticuerpos singénicos o alógenos podrán obtenerse conocimientos precisos acerca de la patogenia de la "anafilaxia verdadera" en cada especie de animales.*

A la luz de conocimientos recientes, parece probable que en las reacciones de choque llamadas anafilaxia participe más de un mecanismo esencial.

También es discutible si todas las formas de choque que actualmente se clasifican como anafilaxia general puedan compararse con la "anafilaxia cutánea" respecto a los anticuerpos causales. En algunas especies, como el conejo, hay motivo para suponer que más de una clase de anticuerpo contribuye a causar el choque general.

Aunque el choque general dependiente de anticuerpos de clase IgG puede producirse en la mayor parte de las especies de animales, en algunas suele ser benigno. Los anticuerpos fijadores de complemento en la fracción γ_2 del suero del cobayo se combinan con antígeno y C′ y producen reacción general de Arthus. En la anafilaxia en el conejo también pudiera participar un componente importante de tipo Arthus. Las reacciones de Arthus pudieran agravar el choque anafiláctico clásico agudo al causar obstrucción vascular y aumento de la permeabilidad de los vasos.

Los principales "anticuerpos anafilácticos" de los animales tienen propiedades biológicas semejantes a los anticuerpos IgE del ser humano. Entre estas propiedades se cuentan incapacidad patente para fijar C′, labilidad al calor, citofilia hacia la serie granulocítica (principalmente hacia células cebadas y basófilos) y capacidad para producir anafilaxia cutánea pasiva (ACP). Estas observaciones han motivado la proposición de que el nombre "anticuerpos anafilácticos" se reserve para tales anticuerpos, y que las reacciones producidas por ellos se llamen anafilaxia "verdadera" o "clásica".

En resumen: la anafilaxia general, según se define actualmente, incluye estados de choque que resultan de un mecanismo inmunopatogénico o de combinación de los mismos, mediados por una clase de anticuerpos o combinación de clases de anticuerpos. Desde el punto de vista conceptual, si la "anafilaxia verdadera" o la "anafilaxia clásica" se considera como choque dependiente de anticuerpos que guardan semejanza con los anticuerpos IgE del ser humano, se justifica el nombre de "anticuerpos anafilácticos".

1. *Anafilaxia en el cobayo*

a) **Anafilaxia activa.** El cobayo es animal magnífico de laboratorio para estudiar la anafilaxia. Si se administra un antígeno innocuo, de la índole de albúmina de huevo al cobayo, y se deja transcurrir un intervalo adecuado de dos o tres semanas antes de administrar otra dosis de la misma substancia, el animal por lo regular responde con síntomas respiratorios violentos y muere en término de minutos. Es notable que el antígeno, completamente innocuo en la primera inyección, incluso en grandes dosis, tenga efecto tan intensamente tóxico para el animal en la segunda inyección.

Al modificar la magnitud de las dosis sensibilizante y de choque del antígeno, el periodo de incubación entre las dosis "sensibilizante" y de "choque" del antígeno, y el carácter del antígeno administrado, se advierten patentemente los siguientes hechos: 1) La dosis sensibilizante mínima del antígeno es muy pequeña (1 μg para la albúmina de huevo). 2) Las dosis sensibilizantes grandes o repetidas del antígeno alargan el tiempo de incubación antes que ocurra sensibilización o no sensibilizan al animal. 3) El periodo más breve de incubación suele ser de seis a ocho días. 4) Una vez que se ha establecido, la sensibilidad puede persistir semanas, meses, incluso años. 5) La dosis de "choque" de antígeno necesaria para matar al animal es grande en comparación con la necesaria para producir sensibilización, y tiene efecto mayor al administrarla por vía intravenosa. 6) La reacción es muy específica y es producida únicamente con el antígeno utilizado para la sensibilización, o con algún antígeno íntimamente relacionado. 7) Los síntomas y los cambios anatomopatológicos son característicos para la especie, sea cual sea el antígeno usado.

Después de inyectar la dosis de choque de antígeno, el animal suele permanecer inmóvil con el lomo encorvado. El comienzo de los síntomas suele ser anunciado en menos de un minuto por erección del pelo en el cuello y rascadura de la nariz; rápidamente sobrevienen arqueamiento del cuello, jadeo inspiratorio violento e hipo que terminan en saltos convulsivos, postración y micción. El examen inmediato de necropsia revela pulmones pálidos y notablemente enfisematosos que llenan por completo la cavidad torácica, flotan en el agua y no se colapsan incluso al cortarlos. El corazón sigue latiendo

unos minutos y hay congestión de mucosas y serosas, con alguna que otra petequias, particularmente en la superficie inferior del diafragma.

La presión arterial, que en etapa inicial se eleva, disminuye constantemente hasta la muerte. La sangre extraída del corazón que aún late revela leucopenia, trombocitopenia, aumento de la concentración de heparina y alargamiento del tiempo de coagulación.

Los síntomas y la muerte en la anafilaxia aguda en el cobayo pueden explicarse principalmente por la teoría de que se libera histamina en sitios locales del pulmón donde actúa sobre el músculo liso. Los cortes histológicos muestran que los músculos lisos muy desarrollados de los bronquiolos secundarios y terciarios se contraen y producen pliegues en la mucosa que casi obstruyen el interior de los conductos. La obstrucción parece aumentar por edema de la submucosa y mayor secreción de moco. En los capilares pulmonares se advierten abundantes leucocitos y plaquetas. Dado que el flujo aéreo producido por los movimientos inspiratorios es más eficaz que el causado por espiración, la obstrucción parcial de los bronquiolos produce rápidamente enfisema e insuficiencia respiratoria.

Hay datos de que en el cobayo, la reacción de antígeno con anticuerpo fijo a células (principalmente células cebadas en el tejido peribronquial) desencadena la liberación local de histamina y posiblemente de otros mediadores que causan contracción del músculo liso de los bronquiolos. Si el cobayo sensible se le administran antihistamínicos para protegerlo contra la muerte por anafilaxia aguda verdadera, el animal a menudo muere ulteriormente por "anafilaxia tardía" o duradera, la cual es una reacción general de Arthus (ver cap. 14). Dale comprobó que los pulmones extirpados del cobayo sensibilizado presentan espasmo bronquiolar al someterlos a perfusión con el antígeno específico. También se ha comprobado que el pulmón picado de cobayos normales, sensibilizado in vitro con anticuerpos, libera histamina. Además, los antihistamínicos, que anulan la acción de la histamina, protegen contra la anafilaxia aguda.

b) **Anafilaxia pasiva.** Que la sensibilidad anafiláctica en el cobayo depende de anticuerpos humorales se demuestra fácilmente por la transferencia pasiva de sensibilidad específica con suero que posee anticuerpos (anafilaxia pasiva). Si se utilizan anticuerpos xenógenos para transferencia pasiva, deben ser "compatibles de especie"; esto es: citófilos para las células cebadas. Por ejemplo: los anticuerpos de cobayo, conejo o ser humano sensibilizan pasivamente al cobayo, pero son ineficaces en este sentido los anticuerpos de pollo y caballo. No se han dilucidado los caracteres de los anticuerpos xenógenos, singénicos o alógenos que rigen su capacidad para sensibilizar a animales de una especie determinada.

Se ha descubierto que la fracción γ_1 del suero del cobayo posee "anticuerpos anafilácticos", pero la fracción γ_2 carece de esta propiedad. Datos recientes hacen pensar que la anafilactogenicidad de la fracción γ_1 depende de una inmunoglobulina que pudiera ser equivalente del anticuerpo IgE del ser humano.

Es importante destacar que las reacciones dependientes de respuestas de células cebadas son las más delicadamente desencadenadas de las reacciones de sensibilidad, y que la cantidad de anticuerpo necesaria para sensibilizar de manera eficaz a las células cebadas es muy pequeña. Resulta de interés particular que los anticuerpos del cobayo en la fracción γ_1 del suero no fijen C′ cuando reaccionan in vitro con el antígeno correspondiente; ello hace pensar que en la anafilaxia del cobayo no participe C′.

La anafilaxia pasiva es semejante a la activa. Después de la transferencia pasiva de suero que posee anticuerpos, suele necesitarse un periodo de incubación de 6 a 24 horas para lograr sensibilización máxima. Se supone que el periodo de incubación corresponde al tiempo necesario para que los anticuerpos difundan a sitios extravasculares y se "fijen a las células.

c) **Anafilaxia pasiva invertida.** La anafilaxia pasiva invertida, que puede producirse al administrar antígeno antes de dar una dosis de choque de anticuerpo, exige grandes dosis de este último. Para obtener sensibilidad máxima se necesita un periodo de incubación después de administrar el antígeno. Además, el antígeno debe ser una globulina gamma que tenga la facultad de fijarse a las células del animal, posiblemente porque en esta situación invertida el "reactivo citófilo" sea el antígeno y no el anticuerpo.

d) **Estados refractarios.** Se han advertido en el cobayo estados refractarios a la anafilaxia. Uno de ellos, llamado "desensibilización específica", puede producirse fácilmente al administrar una o más dosis subletales de antígeno específico con intervalos pequeños. También puede lograrse desensibilización con haptenos, aunque el hapteno puede no causar choque. Se ha supuesto que la resistencia completa del animal desensibilizado a grandes dosis de antígeno resulta de saturación completa de los anticuerpos. Dado que los animales sometidos a sensibilización activa son estimulados para elaborar anticuerpos por el antígeno utilizado para la desensibilización, por lo regular logran eliminar el exceso de antígeno introducido en término de unos días y, en consecuencia, vuelven al estado de sensibilización. La resistencia o carácter refractario a la anafilaxia consecutiva a tratamiento por desensibilización con antígeno específico puede entrañar un segundo mecanismo inespecífico que mencionaremos más adelante.

Otro tipo de carácter refractario a la anafilaxia aguda, que se ha llamado "antianafilaxia", se observa de cuando en cuando. Se considera que resulta de exceso de anticuerpos circulantes libres.

Se supone que cuando hay exceso de anticuerpo circulante, el antígeno inyectado forma complejos de manera tan eficaz dentro de la circulación que no llega a los "anticuerpos anafilácticos" críticos fijos en los tejidos pulmonares.

2. *Anafilaxia en el ratón*

El mediador principal de la anafilaxia en el ratón probablemente sea la serotonina, la cual, como respuesta al antígeno, se libera en abundancia, especialmente en las células cromafines del aparato gastrointestinal.

Cuadro 16-1

COMPARACIÓN DE LA ANAFILAXIA AGUDA EN ANIMALES Y EN EL SER HUMANO

Especie	*Tiempo aproximado del comienzo (C) y de la muerte (M)*	*Mediador o mediadores principales*	*Organo o tejido principal de choque*	*Síntomas principales*	*Patología principal*
Ser humano *	C (seg) M (10 a 15 min)	Histamina SRL-A ¿Cininas?	Aparato respiratorio	Hormigueo y enrojecimiento de la piel, edema de lengua y garganta, disnea y colapso	Edema obstructivo de vías respiratorias altas, hipotensión, enfisema (variable)
Cobayo	C (1 a 2 min) M (3 a 6 min)	Histamina ¿Cininas?	Bronquiolos	Tos, cianosis, disnea espiratoria, convulsiones y colapso	Enfisema, obstrucción bronquiolar, hipotensión, pancitopenia
Perro	C (10 seg) M (1 hora)	Histamina ¿Cininas?	Venas hepáticas	Vómitos, diarrea, hipotermia, disnea y colapso	Congestión del sistema portal, hipotensión, hemorragias viscerales
Ratón	C (5 a 10 min) M (10 a 40 min)	Serotonina ¿Cininas?	Vasos ¿Pulmones? ¿Intestinos?	Cianosis, disnea, hipotermia, parálisis de las extremidades y colapso	Lisis de células cromafines en el intestino; hipovolemia
Conejo	C (10 a 15 seg) M (2 a 3 min)	Histamina Serotonina SRL-A	Arterias y arteriolas pulmonares	Algo de respiración difícil, cianosis, convulsiones y colapso	Trombos en arterias y arteriolas pulmonares, dilatación de hemicardio derecho
Rata	C (5 a 10 min) M (30 min a 5 horas)	Serotonina ¿Cininas? Histamina	Vasos Intestinos	Dificultad respiratoria, cianosis, rascadura, convulsiones y colapso	Hipovolemia, hemorragia en íleon y otros sitios, desgranulación de células cebadas

* El ser humano es peculiar en su reactividad anafiláctica, y puede ocurrir la muerte con dosis pequeñísimas de antígeno; por ejemplo: las que pueden absorberse de los sitios de pruebas dérmicas para alergia.

La muerte suele ocurrir después de un intervalo de 15 minutos a una hora, con síntomas que parecen relacionados en gran medida con insuficiencia circulatoria, entre los cuales se cuentan cianosis, debilidad muscular, paresias y disminución del volumen sanguíneo. El valor hematócrito suele ser de 60 a 70. El volumen sanguíneo disminuido pudiera resultar de aumento generalizado de la permeabilidad de los vasos de pequeño calibre y de escape de plasma a sitios extravasculares. El enrojecimiento segmentario intermitente peculiar de vasos de pequeño calibre en las orejas y la tumefacción de las patas y el hocico pudieran guardar relación con liberación local de serotonina por células cebadas perivasculares.

Los anticuerpos anafilácticos del ratón se presentan en la fracción IgG γ_1 del suero. No se ha dilucidado si los anticuerpos de la subclase γ_1 o de la clase IgE son la causa de anafilaxia cutánea pasiva y anafilaxia general verdadera en el ratón.

Es posible que en el ratón puedan producirse dos tipos de choque general, uno de los cuales sería anafilaxia verdadera, y el segundo reacción general de Arthus que entraña anticuerpo no citófilo que activa C'. Como antes señalamos, grandes cantidades de complejos solubles Ag:Ab:C' pueden producir choque general por su capacidad para fomentar la formación de trombos, lesionar macrófagos, producir efectos vasculares, y así sucesivamente. Es probable que haya habido abundancia de anticuerpos que activan el complemento en el suero entero utilizado para estudios pasados acerca de la sensibilización pasiva. Es patente que deben hacerse investigaciones ulteriores con subclases muy purificadas de anticuerpo.

El choque anafiláctico subleral va seguido de un estado de resistencia inespecífica que dura varios días. Más adelante lo explicaremos.

3. *Anafilaxia en otros animales*

La patogenia, los órganos de choque, la sintomatología y otros factores de la anafilaxia en distintas especies animales varían mucho. No consideramos que tengan valor suficiente para el estudiante de medicina hacer una descripción minuciosa de la anafilaxia en otros animales. En el cuadro 16-1 se muestran los caracteres principales de la anafilaxia en varias especies, y en el cuadro 16-2 se da un resumen de las concentraciones tisulares comparadas y las susceptibilidades a la histamina y la serotonina.

4. *Cambios sanguíneos corrientes en la anafilaxia en varias especies*

Se advierten determinados cambios sanguíneos en la anafilaxia comunes a varias especies de animales. La disminución de la coagulabilidad y el aumento del tiempo de coagulación resultan de aumento de la heparina liberada por las células cebadas, de la trombocitopenia, o de ambos factores. La trombocitopenia depende de conglomeración y adherencia de las plaquetas a los capilares de los pulmones (conejo) y del hígado (perro).

Cuadro 16-2

CONCENTRACIÓN TISULAR Y SUSCEPTIBILIDADES DE VARIAS ESPECIES DE ANIMALES A HISTAMINA Y SEROTONINA

	Concentración pulmonar (μg/g)		*Sensibilidad bronquiolar (dosis farmacológica mínima en μg)*	
Especie	*Histamina*	*Serotonina*	*Histamina*	*Serotonina*
Ser humano	2-20	<0.3	0.2	>20
Cobayo	5-25	<0.2	0.4	0.4
Rata	5	2.3	>5	0.01
Conejo	4	2.1	0.5	> 8
Perro	25	<0.1	0.3	0.05

Fundado en datos expuestos por K. F. Austen y J. H. Humphrey: Advances Immunol. 3:1, 1963.

La leucopenia depende de adherencia de los leucocitos a los capilares de varios órganos de la índole de pulmones.

5. *Estados de resistencia inespecífica a la anafilaxia*

Hace muchos años, se observó que, en cobayos que habían sido sensibilizados a dos antígenos no relacionados, las dosis subletales de uno de ellos podían causar aparición de estado refractario al otro antígeno; esto es: un estado de "resistencia inespecífica producida inmunológicamente".

En ratones, este fenómeno puede demostrarse en término de 10 minutos de la dosis desencadenante, y puede persistir incluso 10 días. Se ha sugerido que depende de depleción de algún componente o algunos componentes indispensables para el choque, que gradualmente presentan reabastecimiento con recuperación ulterior de la sensibilidad. Debe investigarse el posible papel de enzimas que destruyen mediadores, pues el aumento de la concentración sérica de heparina en el cobayo produce liberación de histamina por el hígado. Este fenómeno importante de resistencia inespecífica, que no se ha apreciado ni estudiado cabalmente, merece investigación por el conocimiento que pudiera brindar acerca de los mecanismos y por su potencial aplicación al tratamiento de las alergias humanas.

6. *Choque producido por complejos solubles antígeno-anticuerpo*

Una observación de interés particular es que puede producirse choque en algunos animales, como el ratón, al inyectar complejos solubles de antígeno-anticuerpo.

La observación de que los complejos de antígeno-anticuerpo formados en las regiones de gran exceso de antígeno (que no fija C′) son menos eficaces

para producir choque en el ratón que los formados cuando hay exceso pequeño o moderado de antígeno (que fija C′) sugiere que pudiera necesitarse C′ para el choque producido por complejos. Sin embargo, es probable que esta índole de choque no sea "anafilaxia verdadera".

7. *Choque de tipo Forssman*

El choque de tipo Forssman, reacción general poco estudiada, se produce al inyectar anticuerpo anti-Forssman xenógeno en animales que poseen antígeno de tipo Forssman. Por ejemplo, puede producirse choque de tipo Frossman en el cobayo valiéndose de anticuerpo anti-Forssman originado en el conejo. Aunque a menudo se intenta equiparar el choque Forssman con la anafilaxia, merece consideración por separado. Dado que el antígeno de tipo Forssman es intrínseco a muchas de las células y tejidos del animal de prueba, es lógico esperar que las lesiones que acompañan al choque sean diferentes en clase y ocurran en distintos sitios de las que sobrevienen en la anafilaxia clásica.

8. *Choque anafilactoide*

El choque general que a veces resulta al inyectar substancias extrañas, pero que no se ha comprobado dependa de reacción de antígeno-anticuerpo se llama "choque anafilactoide". No se han dilucidado los mecanismos que participan ni la relación que guardan estos estados de choque con la anafilaxia. Cabe suponer que algunas substancias extrañas pudieran reaccionar fortuitamente de manera directa con las membranas de las células cebadas y desencadenar liberación de mediadores.

9. *Anafilaxia in vitro (reacción de Schultz-Dale)*

El denominador común principal de la respuesta anafiláctica en varias especies de animales es la contracción de músculo liso. Resulta de varios mediadores que tienen acción variable en distintos músculos lisos del mismo animal y en el mismo músculo liso de distintos animales. Por ejemplo: la histamina produce contracción del músculo liso del útero en el cobayo, y relajación en el de la rata.

La contracción de músculo liso en un animal anafilácticamente sensible después de estimulación con antígeno específico in vitro se llama reacción de Schultz-Dale. La prueba suele efectuarse al unir tejidos de músculo liso que se contraen de un animal sensible, como el útero del cobayo, a un quimógrafo y colocar el órgano en un baño adecuado al cual se añade antígeno. Si el antígeno es soluble y el peso molecular lo suficientemente bajo para permitir difusión a través de la serosa de revestimiento, en término de segundos hay contracción del músculo. No se ha dilucidado el sitio en el cual el antígeno reacciona con anticuerpo para estimular la contracción sincrónica del músculo uterino considerado globalmente. Cabe suponer que el estímulo en un foco

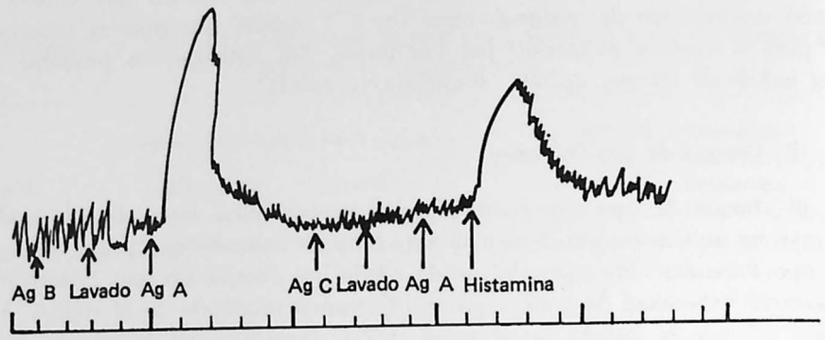


FIG. 16-1. Reacción de Schultz-Dale. Se muestra la contracción del útero de un cobayo hembra virgen sensibilizado con antígeno A. Las flechas indican el momento en que se añadieron diversas substancias al baño. Primero se añadió antígeno B, y luego se hizo lavado. El antígeno A añadido ulteriormente produjo contracción enérgica. Al añadir ulteriormente antígenos C y A no se produjo respuesta, aunque una reacción ulterior a la histamina indicó que el músculo no estaba agotado. Las marcas del tiempo son de intervalos de 60 segundos.

pequeño pueda bastar; es suficiente la pequeña dosis de 0.01 μg de nitrógeno de anticuerpo inyectada por vía intravenosa para sensibilizar al cobayo a la reacción de Schultz-Dale (fig. 16-1).

Muchas de las observaciones que se relacionan con la anafilaxia activa y pasiva en el animal intacto pueden duplicarse in vitro por la técnica de Schultz-Dale. Por ejemplo: cabe lograr sensibilización pasiva directa, sensibilización pasiva invertida y desensibilización. Se necesitan periodos de latencia para la sensibilización pasiva, que puede lograrse por el simple expediente de suspender el útero en un baño que posea anticuerpo.

Se acepta, en general, que los anticuerpos sensibilizantes se "fijan" en el útero, pero no se han dilucidado el tipo o los tipos de células sobre los cuales se unen el antígeno y el anticuerpo para causar contracción del músculo liso. Sin embargo, las células cebadas de tejido conectivo del útero pueden ser el sitio crítico de la interacción antígeno-anticuerpo. En este sentido, es interesante que el anticuerpo de tipo Forssman contra antígeno Forssman que se ha comprobado se presenta en el endotelio vascular no causa contracción uterina.

10. *Patogenia de la anafilaxia*

En la mayor parte de las especies de animales, la anafilaxia resulta principalmente de la liberación y la acción de mediadores en sitios locales dentro del órgano de choque. Además, la histamina parece ser el mediador principal en la mayor parte de las especies. Las células cebadas y las plaquetas a menudo llevan abundante histamina y serotonina, según la especie. La liberación de mediadores de estas células explica por completo la anafilaxia en algunas especies; así ocurre, por ejemplo, en cuanto a las células cebadas del hígado del perro. En algunas especies, cabe suponer que mediadores importantes del choque son transportados y liberados por otras células, entre las cuales se incluyen tipos desconocidos.

No se ha dilucidado el mecanismo por virtud del cual la unión de antígeno-anticuerpo desencadena la liberación de mediadores por parte de las células. Es probable que cuando el antígeno reacciona con anticuerpos citófilos ligados a células, de la índole de las células cebadas, se produzca excitación de la membrana que desencadena la activación de enzimas celulares de las cuales depende la liberación de mediadores.

La presencia de enzimas que destruyen mediadores en la sangre impide la acumulación y la persistencia de toda concentración grande de mediador en la circulación general. Por este motivo, los mediadores de la índole de serotonina e histamina tienen mayor oportunidad de actuar sobre los tejidos en sitios locales de liberación que, si son muy susceptibles a causa de poseer músculo liso, pueden causar reacciones graves. La depleción notable de mediadores en un sitio de la índole del pulmón del cobayo después del choque subletal es lógico que resulte en un estado rebelde inespecífico, por más que sea pasajero.

Como era lógico suponer, los órganos choque aislados de animales sensibilizados pueden reaccionar in vitro a la perfusión de materiales que poseen antígeno. Por ejemplo: el pulmón perfundido del cobayo libera histamina y se contraen los músculos lisos bronquiolares. La perfusión del pulmón aislado de conejo valiéndose de sangre de conejo que posee antígeno y plaquetas sensibilizadas ricas en histamina y serotonina revela que las plaquetas se alojan en las arteriolas pulmonares, donde, por acción de anticuerpos y antígenos dependientes de C′, liberan estos mediadores y causan contracción arteriolar. Es discutible que esta sea la causa exclusiva de la reacción, porque las células cebadas pierden los gránulos y en los vasos pulmonares se presentan trombos además de contracción. El choque en el conejo, como suele producirse, probablemente entrañe varias clases de anticuerpo. No se ha dilucidado si puede producirse "anafilaxia verdadera" valiéndose de "anticuerpo sensibilizante de células cebadas" puro. Aunque las plaquetas del cobayo también poseen abundante histamina, probablemente no contribuyan a causar la anafilaxia en esta especie.

Cabe que C′ no tenga papel importante en la "anafilaxia verdadera" en ninguna especie. En cambio, la reacción general de Arthus exige C′. Los antihistamínicos inhiben de manera notable la anafilaxia en muchas especies y brindan datos importantes en apoyo de la noción de que la histamina tiene papel principal en la anafilaxia en estos animales. Que no inhiban por completo el choque general o la reacción de Schultz-Dale pudiera guardar relación con la incapacidad para llegar a todos los sitios de liberación de histamina, con participación de otros mediadores en la anafilaxia, o con ambas cosas.

Es casi indudable que la histamina no es el único mediador de la anafilaxia incluso en las especies más susceptibles a esta substancia y, además, que probablemente no sea el mediador principal en determinadas especies, como el ratón.

Otro mediador que probablemente tenga papel importante en la anafilaxia en determinadas especies (que incluyen el ser humano) es la substancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), que se descubrió en el líquido de perfusión de los pulmones de cobayos sensibilizados tratados con antígeno. La substancia se libera tardíamente después de la aparición de la histamina y causa contracción y relajación de tipo lento del músculo liso. No se presenta en estado natural en los tejidos sino, en cambio, parece formarse después de la reacción antígeno-anticuerpo.

No hay pruebas convincentes de que tengan papel importante en la anafilaxia otros mediadores conocidos.

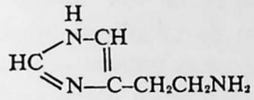
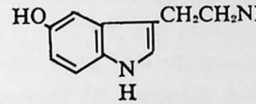
En lo pasado, se interpretaron en exceso las respuestas semejantes a la anafiláctica o la falta de la misma en varios animales después de la inyección de mediadores. Debe insistirse en que la inyección de mediadores quizá no estimule de manera alguna los fenómenos naturales que conducen a la anafilaxia. En ralidad, en la mayor parte de los casos la eficacia de mediadores liberados de manera natural probablemente dependa, en gran medida, de su liberación en gran concentración en sitios donde están en libertad para actuar en células blanco y, al mismo tiempo, están a cubierto de la exposición a enzimas destructoras y antagonistas, que abundan en la sangre circulante. Es acontecimiento fortuito que la inyección de un mediador en la circulación general produzca reacción semejante a la anafilaxia.

Los sitios en los cuales se unen antígeno y anticuerpo para causar anafilaxia pueden ser intravasculares o extravasculares. Por ejemplo: en la anafilaxia pasiva en el conejo no se necesita periodo de incubación después de la transferencia de anticuerpo, y puede producirse choque al inyectar antígeno inmediatamente después del anticuerpo. Ello indica que la unión antígeno-anticuerpo ocurre en sitio intravascular, pero no significa que sea obligado que el anticuerpo, el antígeno, o el complejo de ambos se "fijen" a las células. En realidad, es probable que esta fijación ocurra sobre las plaquetas y los leucocitos y, además, que para causar choque, el anticuerpo deba ser "fijado" de una manera particular; esto es: por virtud de sitios citófilos.

En otros animales, de la índole del cobayo, el antígeno y el anticuerpo parecen presentar reacción mutua en sitios extravasculares. Sin embargo, cabe suponer que el anticuerpo debe "fijarse" a células, porque la sensibilización pasiva directa o la sensibilización pasiva invertida exigen un periodo de incubación de horas. La sensibilización pasiva de tejidos que poseen músculo liso para la reacción de Schultz-Dale (sensibilizados in vivo o in vitro), también exige un periodo de incubación de horas. En el cuadro 16-3 se presenta un resumen de posibles mediadores de la anafilaxia.

Cuadro 16-3

POSIBLES MEDIADORES DE LA ANAFILAXIA

Mediador	*Estructura*	*Fuente*	*Caracteres*
Histamina		Células cebadas, basófilos, plaquetas	Contracción de músculo liso, bloqueada por antihistamínicos
Serotonina		Células cebadas, basófilos, plaquetas, células enterocromafines	Contracción de músculo liso, bloqueada por ácido lisérgico
Bradicinina	Arg-pro-pro-gli-fen | ser | pro | fen | arg	Deriva de globulina γ_2 en el plasma	Contracción de músculo liso; destruida por peptidasas
SRL-A (substancia de reacción lenta)	¿Líquidos?	¿Liberada de productos de degradación de los tejidos?	Contracción del íleon del cobayo, pero no del útero de la rata; no es bloqueada por antihistamínicos

11. *Anafilaxia en el ser humano*

Hay datos crecientes que apoyan la noción de que los anticuerpos P-K que caracterizan a la fiebre del heno y pertenecen a la clase IgE, son la única clase molecular de anticuerpos anafilactógenos para el hombre. Es probable que en otros animales se presenten anticuerpos anafilácticos semejantes. Por ejemplo: se han descrito anticuerpos de esta índole en perro, vaca, rata, conejo, cobayo y mono. Poseen propiedades peculiares y producen diversas otras reacciones de sensibilidad que se explican en el capítulo 15.

El choque anafiláctico en el ser humano suele ser acontecimiento anormal. Los métodos actualmente muy difundidos de inyectar fármacos, vacunas, antisueros, antibióticos, y así sucesivamente, están produciendo número creciente de casos de anafilaxia grave y muerte en el ser humano. Dado que las reacciones pueden tener gravedad imposible de predecir la anafilaxia en el ser humano, no se presta a la experimentación, y no se han estudiado a fondo los mecanismos que participan. Guarda semejanza más íntima con la anafilaxia aguda en el cobayo. Los síntomas suelen comenzar con prurito en cuero cabelludo,

rubor cutáneo, cefalalgia, dificultad para respirar, edema de la glotis, hipotensión rápida e inconsciencia.

El ser humano puede tornarse sensibilizado de manera natural y artificial por muchas maneras, muy diversas vías y por multitud de substancias. La anafilaxia ocurre cuando menos se espera, y a menudo en sujetos que han experimentado sensibilización natural. Ejemplos de este último grupo son los pacientes que se tornan sensibles al suero de caballo al inhalar la caspa de caballo, o a antibióticos al beber leche de vacas tratadas con estas substancias.

Después del advenimiento y el uso extenso de un nuevo antibiótico, número creciente de sujetos dentro de la población se tornan susceptibles a la substancia con el tiempo y a las dosis estimulantes que reciben. Por ejemplo: se informa que después de una serie de tratamiento con penicilina, 20 por 100, o más, de los sujetos adquieren sensibilidad peligrosa al fármaco. Por desgracia, las reacciones negativas a las pruebas dérmicas no brindan datos fidedignos de que no hay sensibilidad a la penicilina, y el antecedente de tolerancia previa al fármaco carece de validez.

Respecto a las precauciones contra la anafilaxia, el médico debe recordar siempre la posibilidad de una reacción cuando va a inyectar cualquier substancia extraña. Además, deberá tomar debidamente nota de todo antecedente de alergia o de observaciones del paciente acerca de alergia sospechada a substancias particulares. Los sujetos con tendencia asmática corren el riesgo mayor de reacciones mortales. También es importante recordar que pueden resultar reacciones mortales por dosis muy pequeñas de antígeno que ingresan por cualquiera de muchas vías, entre ellas ingestión, y que la exposición previa a antígenos predispone a reacciones ulteriores de sensibilidad. Son particularmente peligrosas las inyecciones intravenosas de substancias extrañas, cuando se utiliza esta vía, o accidentalmente al emplear la intramuscular.

Cuando se sospecha sensibilidad y se planea inyectar una substancia, se acostumbra efectuar pruebas cutáneas previas con material diluido. Deberán hacerse con prudencia, de preferencia en el antebrazo, para poder aplicar un torniquete en caso de ocurrir reacción general. Deberán tenerse a mano equipo y fármacos para emprender medidas terapéuticas. Los sitios dérmicos de prueba se observan durante dos a tres horas para considerar que la reacción es negativa. Como precaución adicional, deberá hacerse ensayo por vía intravenosa con una dosis muy pequeña de material antes de inyectar la dosis completa de cualquier substancia acuosa. Ello se hace porque pueden ocurrir reacciones generales sin que se presenten resultados positivos en las pruebas dérmicas.

Relataremos dos casos clínicos que ilustran la gravedad de la anafilaxia aguda en el hombre y algunas de las circunstancias en las cuales puede ocurrir.

Caso 1. Un empleado de laboratorio de raza blanca, de 25 años de edad, acudió al trabajo con faringitis y se le inyectaron 500 000 unidades de penicilina en el deltoides izquierdo. Aunque no había antecedentes de haber sido tratado por penicilina, en término de dos o tres minutos se tornó aprensivo y se quejó de sensaciones de escozor y hormigueo en cuero cabelludo, "opresión" de tórax y garganta, dificultad para respirar y cefalalgia. Comenzó a sudar en abundancia, rápidamente presentó edema peri-

ocular, peribucal y faríngeo y sufrió colapso. Había cianosis intensa y no pudieron palparse el pulso ni estimarse la presión arterial. Se practicó traqueotomía, se aplicó respiración artificial y se administraron por inyección intracardiaca aminofilina (0.5 g) y adrenalina (1 ml al 1:1 000). Se dio oxígeno por sonda. Reapareció el pulso, pudo precisarse la presión arterial y se reanudó la respiración. El paciente permaneció inconsciente durante 12 horas. El restablecimiento cursó ulteriormente sin incidentes. El interrogatorio reveló que había trabajado en un laboratorio de cultivo de tejidos manejando medios que poseían antibióticos, entre ellos penicilina, y había sufrido ataques alérgicos durante la estación de polinización. Se le indicó que ulteriormente usara una medalla de identificación donde se indicara que era peligrosamente sensible a la penicilina.

Caso 2. Un granjero de raza blanca, de 30 años de edad que sufría asma alérgica y fiebre del heno ingresó a una clínica de alergia. En la primera ocasión, se efectuó prueba de escarificación en los brazos con cierto número de pólenes que predominaban en la región, y los resultados fueron negativos. Al día siguiente, se efectuaron en la piel de la espalda pruebas intracutáneas para sensibilidad a diversos alimentos. Después de practicar varias pruebas, el paciente bruscamente se quejó de dificultad para respirar y se desvaneció. A pesar de administrarle por inyección intravenosa aminofilina y sulfato de atropina, y por inyección intracardiaca adrenalina y darle respiración artificial, murió en término de 15 minutos. La necropsia reveló congestión visceral, edema de tráquea y epiglotis, hemorragias subpleurales en el lóbulo superior derecho y enfisema pulmonar intenso bilateral.

La sensibilidad anafiláctica a la penicilina no es estado poco frecuente en pacientes que han recibido varias series del fármaco y tienen antecedente de sensibilidad P-K a otros alergenos. Dado que la penicilina es patentemente inestable, la susceptibilidad puede ser hacia el radical peniciloilo que deriva del ácido penicilénico. La penicilina y el ácido penicilénico tienen la facultad de conjugarse con las proteínas del huésped y producir sensibilización. La sensibilidad de tipo Prausnitz-Küstner (P-K) probablemente sea el estado más corriente de susceptibilidad producido por la penicilina.

Las reacciones a la penicilina y sus derivados que son importantes en la sensibilización se ilustran en la figura 16-2.

En fecha reciente, se ha sugerido que algunos de los casos de muerte inesperada en lactantes, llamados "muertes en la cuna", dependen de anafilaxia. En Inglaterra, se estima que las muertes en la cuna por anafilaxia alcanzan 2 000 al año. Aunque se ha puesto en duda esta noción, no puede descartarse la posibilidad de que sea valedera. La historia corriente es que un niño aparentemente sano, de seis a nueve meses de edad, recibe su alimento y se acuesta en la cuna.

Tiempo después, se descubre que el niño murió sin causa patente. Se afirma que las muertes en la cuna con cambios patológicos característicos de anafilaxia ocurren en niños alimentados con biberón, pero no en los amamantados. Se supone que la reacción ocurre como resultado de la inhalación de la leche de vaca regurgitada durante el sueño. Cabe suponer que el niño somnoliento muere rápida y silenciosamente por anafilaxia.

Los cobayos sensibles sometidos a anestesia parcial también mueren con síntomas semejantes y estado patológico igual al permitir que inhalen leche de vaca.

Está comprobado que muchos niños alimentados con biberón adquieren título importante de anticuerpos específicos para antígeno de la leche de vaca en término de una a dos semanas de nacer.

Por el temor de juicios por tratamiento erróneo, muchos médicos son renuentes a atribuir reacciones casi mortales o muertes a la anafilaxia, o a informar de ellas, incluso aunque haya datos indiscutibles. Encuestas anónimas efectuadas entre médicos indican que las reacciones anafilácticas graves y mortales entre pacientes exceden, con mucho, del número informado. En realidad, son pocos los médicos que no han tenido una experiencia de esta índole. El número de muertes por anafilaxia en Estados Unidos de Norteamérica al año se ha calculado en centenas.

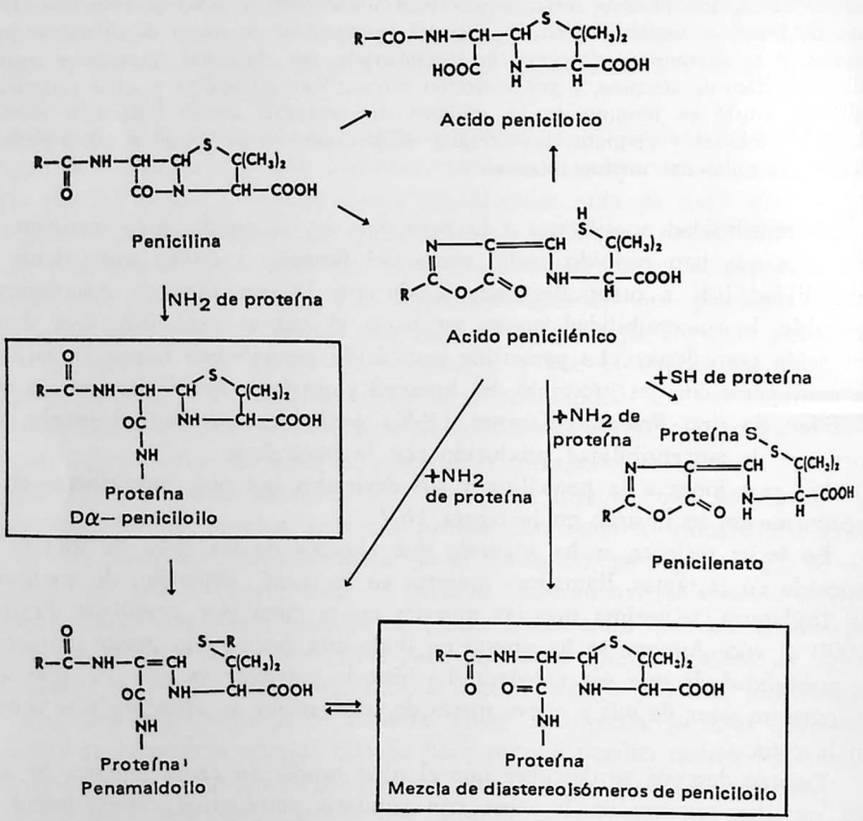


FIG. 16-2. Algunos derivados hapténicos de la penicilina. El grupo R es diferente en distintas penicilinas. En la penicilina G el grupo R es bencil  CH_2—. Los anticuerpos que más a menudo guardan relación con sensibilidad en pacientes tratados con penicilina son específicos para los grupos peniciloilo. Estos grupos se muestran dentro de cuadrados en el esquema. (Tomado de C. W. Parker: En *Immunological Diseases* [M. Samter, dir.] Boston, Little, Brown & Co., 1965.)

B. *Anafilaxia cutánea*

Se considera que los anticuerpos que causan la "anafilaxia cutánea" son idénticos en caracteres moleculares a los que producen la anafilaxia verdadera. La anafilaxia cutánea se desarrolla más rápidamente que la reacción de Arthus y no presenta el carácter hemorrágico de esta última. Las reacciones muestran eritema y edema máximos en término de 20 minutos, y desaparecen rápidamente. La histopatología de las reacciones de la anafilaxia cutánea pasiva (ACP) producidas en animales valiéndose de sueros varía mucho, probablemente porque también varían la clase y la cantidad de anticuerpos. Cabe suponer que el anticuerpo γ_2 de cobayo en dosis suficiente puede producir reacción dérmica pasiva, pero difiere de la reacción ACP "verdadera". No es bloqueado por antihistamínicos y no se presenta en animales neutropénicos. Se considera que resulta de lisosomas liberados de los polimorfonucleares que engloban complejos Ag:Ac:C′. El pulmón del cobayo sensibilizado con la fracción de suero rica en anticuerpo γ_1 libera histamina y substancia de reacción lenta de la anafilaxia al ponerse en contacto con antígeno; en cambio, los pulmones sensibilizados con anticuerpo γ_2 no reaccionan. Cuando se produce la reacción ACP en el cobayo valiéndose de anticuerpos purificados "semejantes a IgE" del cobayo, se advierte una reacción de roncha extensa y eritema mínimo semejante a la del ser humano. Los anticuerpos causales de la anafilaxia cutánea pasiva se presentan en la fracción del suero de cobayo rica en IgGγ_1.

La prueba ACP suele efectuarse al inyectar por vía intracutánea anticuerpo diluido, y, después de un periodo de incubación adecuado de 12 horas, aproximadamente, se practica inyección intravenosa de antígeno mezclado con azul de Evans, colorante de peso molecular alto que se combina con la albúmina sérica. Dado que la reacción se caracteriza por aumento de la permeabilidad de los vasos de pequeño calibre de la piel, el escape del complejo de colorante y albúmina a través de los vasos lesionados hace netamente visible el contorno del sitio de reacción, sobre todo si el animal se mata y se separa la piel. La reacción aparecen término de minutos, alcanza el máximo de eritema y edema en 20 minutos, aproximadamente, y cede con rapidez. Esta técnica brinda un método delicado de análisis cuantitativo de anticuerpos anafilácticos, y permite descubrir 0.003 μg, o menos, de N-Ac en 0.1 de mililitro. La sensibilidad puede persistir en el foco dérmico cinco a 10 días, pero los sitios de la piel que han reaccionado se tornan inespecíficamente rebeldes a la resensibilización incluso durante siete días.

Cabe suponer que la reacción depende de liberación local de mediadores, posiblemente a partir de las células cebadas, y se supone que el restablecimiento de la capacidad de sensibilizar resulta de que se restablecen las reservas de mediadores. Ello se apoya en la observación de que la reacción ACP es inhibida por varios antimediadores; por ejemplo: antihistamínicos en el cobayo y agentes anti-5TH en la rata.

Al inyectar células linfoides singénicas de un animal susceptible en la piel de un animal normal y administrar por inyección intravenosa antígeno específico varios días después, se produce una reacción local que se llama "anafilaxia cutánea adoptiva".

Bibliografía

AUSTEN, K. F. Y HUMPHREY, J. H.: *In vitro* studies of the mechanism of anaphylaxis. Advances Immunol., *3:*1, 1963.

BLOCH, K. J.: The anaphylactic antibodies of mammals including man. Progr. Allerg., *10:*84, 1967.

BLOCH, K. J., LANE, J. M. Y AUSTEN, K. F.: Effect of hypothermia on systemic anaphylaxis: limitations of cold protection. J. Immunol., *95:*621, 1965.

BROCKLEHURST, W. E.: Slow reacting substance and related compounds. Progr. Allergy., *6:*539, 1962.

CARPENTER, R. G. Y SHADDICK, C. W.: Role of infection, suffocation, and bottle feeding in cot death. Brit. J. Prev. Soc. Med., *19:*1, 1965.

CHASE, M. W.: The allergic state. *En* Bacterial and Mycotic Infections of Man, 4a. ed., Dubos y Hirsch (dirs.). Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1965:

DIXON, F. J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lectures, *58:*21, 1963.

FELLNER, M. J.: An immunologic study of selected penicillin reactions involving the skin. Arch. Derm., *97:*503, 1968.

KABAT, E. A.: Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry. New York, Holt, Rinehart & Winston, 1968.

LEVINE, B. B.: Immunochemical mechanisms of drug allergy. Ann. Rev. Med,, *17:*23, 1966.

MOVAT, H. Z., DI LORENZO, N. L., TAICHMAN, N. S., BERGER, S. Y STEIN, H.: Suppression by antihistamine of passive cutaneous anaphylaxis produced with anaphylactic antibody in the guinea pig. J. Immunol., *98:*230, 1967.

SPEAR, G. S. Y KIHARA, I.: Forssman antigen in the guinea pig desensitized to Forssman antibody: a immunofluorescent study. Bull. Johns Hopkins Hosp., *112:*270, 1963.

STECHCHULTE, D. J., AUSTEN, K. F. Y BLOCH, K. J.: Antibodies involved in antigen-induced release of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) in the guinea pig. and rat. J. Exp. Med., *125:*127, 1967.

VALDES-DAPENA, M. A.: Sudden and unexpected death in infancy: a review of the world literature. Pediatrics, *39:*123, 1967.

WEDGWOOD, R. J. Y BENDITT, E. P.: Sudden Death in Infants. U.S: Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, Md., Public Health Service Publication núm. 1412, 1963.

CAPITULO **17**

Sensibilidad de tipo tardío

A. Carácter de las sensibilidades tardías
B. Reacciones in vivo de sensibilidades tardías
   1. Reacción general a la tuberculina
   2. Reacción cutánea a la tuberculina
   3. Reacción corneal a la tuberculina
   4. Reacción de tuberculina en varias especies de animales
   5. Transferencia pasiva de la sensibilidad a la tuberculina
   6. Resistencia a la reacción de tuberculina
   7. Sensibilidad de tipo contacto
C. Reacciones in vitro de sensibilidades tardías
D. Factores que participan en la producción de sensibilidades tardías
E. Mecanismos básicos que intervienen en diversas reacciones de sensibilidad tardía
F. Relación que guardan los tipos tardío e inmediato de sensibilidades
G. Sensibilidades de Jones-Mote

A. *Carácter de las sensibilidades tardías*

La sensibilidad tardía suele provocarse con agentes infecciosos, algunas substancias químicas y células extrañas de animales. Las reacciones desencadenadas en animales con sensibilidad tardía necesitan horas para desarrollarse y persisten días después de aplicar el antígeno de prueba. La palabra "sensibilidad tardía" significa que el comienzo de reacción se retarda en comparación con las reacciones de otras sensibilidades, en las cuales el comienzo es más temprano.

En la actualidad, nada se sabe acerca de los anticuerpos hipotéticos que se supone sean la causa de la sensibilidad tardía. Sin embargo, es casi seguro que estos anticuerpos existen sobre las células o en las mismas, pues la sensibilidad es específica y puede transferirse pasivamente con células vivientes, pero no con el suero de animales susceptibles.

Aunque no se ha dilucidado el tema del origen de los anticuerpos de las sensibilidades tardías, pueden ser formados por células distintas de las plasmáticas, pues el paciente agammaglobulinémico, que presenta deficiencia en las células de la serie plasmacítica, puede manifestar grado importante de sensibilidad a la tuberculina. Quizá los anticuerpos de las sensibilidades tardías sean formados por células de la serie linfocítica.

B. *Reacciones in vivo de sensibilidades tardías*

1. *Reacción general a la tuberculina*

La sensibilidad o hipersusceptibilidad de un animal tuberculoso a la tuberculina, el prototipo de la sensibilidad tardía, fue descubierta por Robert Koch en 1890. Al inyectar en el peritoneo de un cobayo tuberculoso una dosis grande de tuberculina, derivado proteínico extraído de bacilos de la tuberculosis, comienza a manifestarse después de un lapso aproximado de tres a seis horas un estado de choque general (choque tuberculínico general). El choque aumenta de intensidad y, si es grave, suele conducir a la muerte en término de 16 a 20 horas. El estado de choque se caracteriza por debilidad muscular, dolor a la palpación en abdomen, disminución del volumen sanguíneo con aumento del valor hematócrito, hipotermia e insuficiencia circulatoria. El examen de necropsia suele revelar cantidad importante de líquido seroso sanguinolento en el peritoneo, y congestión intensa y zonas de hemorragia e infiltración celular alrededor de los tubérculos (reacción focal), donde se supone que abundan las células sensibles. Parece probable que el aumento de la permeabilidad vascular, que puede demostrarse en los sitios locales de reacción, sea la causa principal del choque. Sin embargo, no se han dilucidado los mecanismos causales. Cabe suponer que la histamina no sea mediadora de la reacción, por lo menos en el cobayo. Pudieran participar linfocitos y macrófagos, pues el "suero antilinfocito" (SAL) disminuye la intensidad de la respuesta. Merece la pena señalar que un cobayo tuberculoso posee susceptibilidad a la tuberculoproteína, pero sensibilidad anafiláctica a polisacáridos de bacilos de la tuberculosis. En consecuencia, los animales que sobreviven a dosis subletales de tuberculina morirán por anafilaxia aguda cuando se administra una dosis intravenosa de polisacárido.

Se ha informado que seres humanos sensibles a quienes se administra por vía general tuberculina presentan disminución importante de los trombocitos circulantes. Ello puede incluso ocurrir después de la prueba cutánea con tuberculina. Dosis grandes de tuberculina pueden ser mortales para sujetos sensibles.

2. *Reacción cutánea a la tuberculina*

El comienzo de la reacción inflamatoria y endurecida visible macroscópicamente de la piel del ser humano o del cobayo a la inyección intradérmica

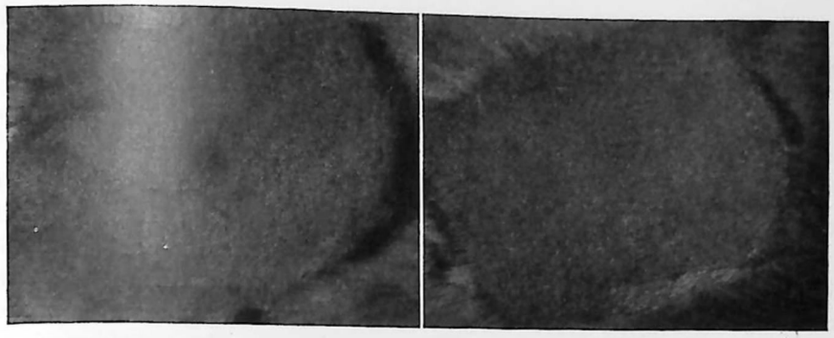


FIG. 17-1. Inhibición de la reacción cutánea a la tuberculina valiéndose de suero antilinfocito (SAL). La fotografía en la izquierda muestra una reacción a la tuberculina 4+ a las 24 horas, con necrosis central, producida por 10 μg de derivado proteínico purificado (PPD) en un cobayo sensibilizado por BCG. La fotografía de la derecha muestra reacción tuberculina ± en un animal semejante tratado con suero antilinfocito obtenido de conejo uno y dos días antes de efectuar la prueba dérmica con PPD. (Cortesía del Dr. Eugene Heise.)

de tuberculina es de tipo tardío. Suele aparecer después de seis a 12 horas, alcanza intensidad máxima en término de 24 a 48 horas y cede lentamente en un periodo que puede abarcar varios días. Si el sujeto es muy sensible y la dosis de tuberculina inyectada es grande, el sitio de reacción presentará una zona central de isquemia notable que ulteriormente avanza a necrosis. Las reacciones menos intensas que no llegan a la necrosis se caracterizan por disminución benigna del riego sanguíneo en la porción central, y zona periférica netamente circunscrita de eritema y engrosamiento de la piel, con dureza al tacto.

La histopatología de la reacción cutánea de la tuberculina difiere de manera importante de la observada en la reacción de Arthus, sobre todo en sus etapas avanzadas, y se caracteriza por edema menos intenso y mayor porcentaje de macrófagos y linfocitos grandes en el infiltrado. La epidermis experimenta hiperplasia y puede aumentar en grosor dos o tres veces. Es probable que muchos de los macrófagos en la reacción a la tuberculina provengan de la sangre, y que proliferen localmente. Algunos de los linfocitos grandes en el sitio de prueba probablemente correspondan a los descendientes de los linfocitos sensibles que han experimentado transformación en leucoblastos, pero no se ha dilucidado si contribuyen directamente a causar la reacción inflamatoria. El llamado "suero antilinfocito" inhibe por completo la reacción dérmica a la tuberculina en el cobayo y el ser humano (fig. 17-1). No se ha dilucidado el mecanismo de acción.

Hay superposición importante en las relaciones cronológicas de las reacciones a la tuberculina y de Arthus. Las recciones de Arthus a menudo presentan comienzo que se retarda varias horas y, cuando son intensas, pueden persistir largo tiempo y avanzar hasta la necrosis. Las reacciones mixtas de Arthus y

tardías, que probablemente sean más frecuentes de lo que se sospecha, se interpretan equivocadamente con facilidad.

3. *Reacción corneal a la tuberculina*

La reacción corneal a la tuberculina que se produce en el cobayo tiene interés particular porque la córnea es un tejido avascular y, en consecuencia, no suele responder con reacciones de sensibilidad mediadas por anticuerpos séricos. A diferencia de las reacciones de sensibilidad inmediata, las tardías pueden expresarse, en parte por lo menos, en tejidos avasculares. La reacción corneal a la tuberculina es tardía y se caracteriza por edema, infiltración de leucocitos, en especial granulocitos, y necrosis del epitelio. La reacción comienza en el centro de la córnea y difunde para afectar toda la misma. Se ha destacado la prueba corneal por su valor para diferenciar entre la sensibilidad a la tuberculina y la de otros tipos.

Puede producirse una reacción corneal que difiere de la causada por la tuberculina en animales que poseen título alto de anticuerpos precipitantes. Esta reacción se caracteriza por un anillo periférico blanco cerca del limbo esclerocorneal, que consiste en precipitados de antígeno-anticuerpo y leucocitos.

4. *Reacción de tuberculina en varias especies de animales*

Hay notables variaciones según la especie en la respuesta de animales tuberculosos a pruebas con tuberculina. El ser humano y el cobayo presentan la reacción más intensa, y ratones y ratas respuestas muy débiles. Se supone que la incapacidad de ratas y ratones para reaccionar fuertemente no depende de insuficiencia de los animales para presentar los tipos de anticuerpos necesarios para producir la reacción, sino de diferencias fisiológicas entre las especies.

5. *Transferencia pasiva de la sensibilidad a la tuberculina*

Cuando células linfoides vivientes obtenidas de cobayos tuberculosos se transfieren pasivamente a la corriente circulatoria o el peritoneo de un cobayo alógeno normal, el receptor se torna susceptible a las pruebas cutánea, general y corneal con tuberculina en término de cinco días de la transferencia. También puede lograrse reacción local de transferencia por inyección local de células sensibles mezcladas con tuberculina, o de células administradas localmente seguidas de tuberculina por vía general. Si tanto el donador como el receptor son de la misma cepa endogámica, se evita el rechazo de aloinjerto de las células del donador, y la sensibilidad, que se presenta en término de horas, persiste dos a tres semanas, o más. Es interesante que la transferencia pasiva sólo pueda lograrse entre animales de la misma especie. La sensibilidad a la tuberculina del cobayo puede transferirse pasivamente con linfocitos y, al parecer, en grado limitado, con macrófagos. La noción de que los macrófagos tienen papel importante en la reacción a la tuberculina se apoya en la observación de que las

células peritoneales ricas en macrófagos son más eficaces para la transferencia pasiva general que las de bazo o ganglios linfáticos que poseen menos macrófagos. Además, cabe lograr transferencia pasiva local por células peritoneales, pero no por células de ganglios linfáticos.

Se ha informado en el ser humano que puede extraerse un "factor de transferencia" de las células de la capa de linfocitos y plaquetas de la sangre centrifugada de sujetos sensibles, que transfiere pasivamente la sensibilidad a la tuberculina a receptores no susceptibles. No se han dilucidado el carácter del material activo ni su mecanismo de acción.

6. *Resistencia a la reacción tuberculínica*

En animales tuberculosos puede establecerse un estado refractario o de resistencia de "desensibilización específica" por inyección de dosis subletales repetidas de tuberculina. Es difícil lograr la desensibilización completa, y el estado de susceptibilidad reaparece en término de unos días de suspender las "dosis desensibilizantes" de tuberculina. Aunque no se ha dilucidado el mecanismo de la desensibilización, cabe que resulte de la destrucción o el "bloqueo" de células tuberculinosensibles por algún mecanismo desconocido. Ello es compatible con la observación de que la desensibilización de un animal destruye la capacidad de sus células para transferir pasivamente la susceptibilidad a la tuberculina a otro animal.

Otro estado de resistencia a la sensibilidad tardía a una proteína soluble, de la índole de seroalbúmina bovina, llamada "desviación inmunitaria", puede producirse al administrar antígeno soluble en solución salina a un cobayo simultáneamente con la inyección, o cerca de la misma, de antígeno en mezcla coadyuvante completa de Freund usada para suscitar sensibilidad. Se considera que el antígeno en solución salina actúa directamente sobre las células que de lo contrario estarían destinadas a producir sensibilidad tardía al antígeno.

El carácter refractario de la reacción a la tuberculina puede producirse inespecíficamente al causar reacciones tardías con otros antígenos. La resistencia también puede inducirse por cortisona y endotoxina bacteriana.

La resistencia inespecífica natural a la reacción tuberculínica en el ser humano puede ocurrir en el curso de diversas enfermedades infecciosas agudas, sobre todo el sarampión, y en otros padecimientos, de la índole de sarcoidosis y enfermedad de Hodkin, en los cuales ocurren alteraciones de las células linfoides. La observación de que la vacuna antisarampionosa y el suero antilinfocito bloquean la reacción tuberculínica tiene interés particular, pues su acción pudiera consistir en bloquear o destruir los linfocitos susceptibles circulantes.

7. *Sensibilidad de tipo contacto*

Esta clase de sensibilidad tardía suele adquirirse por contacto de la piel con agentes sensibilizantes (alergenos), muchos de los cuales son haptenos. La sensibilidad por contacto suele manifestarse en diversos tipos de dermatitis

alérgica por contacto que a menudo se llaman "eccema" o "dermatitis eccematosa por contacto". Algunas substancias químicas sencillas de origen vegetal son alergenos potentes y explican algunos de los casos de sensibilidad por contacto a alergenos naturales. La sensibilidad a la hiedra venenosa, el ejemplo de este tipo, es causada por urishiol, una mezcla de tres catecoles substituidos de la hiedra venenosa. La mayoría de los sujetos expuestos adquieren sensibilidad; los que no han experimentado exposición natural a la hiedra venenosa, por ejemplo, esquimales y lactantes, son insensibles. La exposición a alergenos potentes, de la índole de la bellorita, también origina aparición de susceptibilidad específica en gran porcentaje de sujetos. La sensibilidad tiende a persistir muchos años después del contacto.

Aunque la sensibilidad de tipo de contacto guarda íntima semejanza con la de tipo tuberculina, hay datos diferenciales en la evolución y el carácter de las reacciones producidas. Estas diferencias quizá dependan principalmente del grado de solubilidad en agua del alergeno y de la necesidad de conjugarse con portadores en la economía, y no exclusivamente del carácter de los anticuerpos causales.

Es necesario emplear la prueba del parche para descubrir sensibilización por contacto. Para efectuarla, se fija un parche que posee alergenos a la piel durante uno a cuatro días, y se observa con intervalos. El tiempo de comienzo de la reacción por contacto es aún más tardío que el de la reacción por tuberculina, y ninguna prueba debe descalificarse de negativa hasta que el parche haya estado puesto por lo menos dos días, o más. Dado que la penetración del material de prueba del parche en la piel y la conjugación ulterior con proteínas portadoras puede necesitar tiempo, la larga dilación en el comienzo de la reacción puede explicarse, en parte, con este fundamento. Las reacciones positivas se caracterizan por enrojecimiento y exudado de la piel, hiperplasia, formación de ampollas y vejigas y descamación epidérmicas. Se consideraba que la epidermis era el único sitio de reacción, pero la porción superior de la dermis presenta respuesta inflamatoria caracterizada por infiltración perivascular de células mononucleares. Las reacciones de sensibilidad por contacto no se complican de componente de Arthus.

Los alergenos que participan a menudo actúan como haptenos. Algunas proteínas de la piel parecen tener la facultad especial de conjugarse con haptenos; ello pudiera explicar la mayor facilidad con la cual puede producirse sensibilización valiéndose de alergenos cuando se aplican a la piel que cuando se administran por otra vía. También explicaría que la piel fuese el sitio principal de las lesiones naturales y el lugar más adecuado para efectuar pruebas.

No se han dilucidado los tipos que pudieran corresponder a las "células sensibles" de las que resulta la reacción dérmica. Tampoco se ha precisado si el hapteno puede actuar directamente sobre las células sensibles para producir la reacción, o si debe conjugarse con un portador en la piel antes de actuar. Sin embargo, se supone que las células sensibles pertenecen a la serie linfocítica, dado que únicamente con ellas se logra transferencia pasiva de la sensibilidad. La observación de que el llamado suero antilinfocito inhibe la capacidad del cobayo sensibilizado para presentar reacción cutánea positiva apoya el concepto de que los linfocitos son las células sensibles.

La sensibilidad de tipo de contacto puede transferirse en animales con células vivientes, pero no con suero ni extractos celulares. No puede lograrse transferencia pasiva a través de barreras de especies.

No se ha dilucidado si se logra transferencia pasiva de sensibilidad al contacto en el ser humano. Sin embargo, se han advertido en el hombre estados refractarios naturales a las reacciones de sensibilidad por contacto, y se informa que se ha producido desensibilización. No se conoce a fondo la base de estos estados refractarios.

C. *Reacciones in vitro de sensibilidades tardías*

La migración in vitro de algunas células móviles, sobre todo macrófagos obtenidos de animales con sensibilidad tardía, se inhibe específicamente por antígeno. Este fenómeno de inhibición de la migración de células es característico de la sensibilidad de tipo tardío. Se consideró que todas las células del animal tuberculoso eran sensibles a la tuberculina; sin embargo, en la actualidad se acepta, en general, que sólo lo son los leucocitos, particularmente los de tipo mononuclear.

La inhibición de la migración, que se ha estudiado más o fondo en el sistema de la tuberculina, suele efectuarse al añadir tuberculina a cultivos de células peritoneales dentro de tubos capilares de extremo abierto. Las células de animales sensibles a la tuberculina presentan inhibición de la migración en estos tubos; en cambio, no la presentan las células de animales insensibles. Cabe suponer que las células no mueren por acción de la tuberculina, sino únicamente se dificulta la migración.

La inhibición de la migración de suspensiones puras de macrófagos por antígeno específico parece depender de anticuerpos citófilos, a juzgar por las siguientes observaciones: 1) el tratamiento con tripsina, que se supone destruye los anticuerpos citófilos sobre la superficie de macrófagos sensibles, anula su reactividad a la prueba de inhibición de la migración; 2) la reactividad de las células tratadas con tripsina puede restablecerse por exposición a anticuerpos que se han separado por elución de macrófagos sensibles valiéndose de calor; 3) las células sometidas a la acción de tripsina de animales normales o sensibles a otros antígenos, como los animales susceptibles al alergeno brucelósico, pueden sensibilizarse específicamente con anticuerpos antituberculina obtenidos por elución de macrófagos de animales tuberculosos (fig. 17-2).

Se ha informado que, al mezclar macrófagos normales con linfocitos sensibles, se inhibe la migración de los primeros al añadir tuberculina. También se descubrió que los macrófagos normales presentan inhibición por el líquido que sobrenada obtenido de linfocitos sensibles incubados con tuberculina. El principio activo liberado de los linfocitos parece ser una citotoxina. En consecuencia, la inhibición de la migración de macrófagos por tuberculina en cultivos

celulares mixtos pudiera resultar de anticuerpos citófilos y de citotoxina producida por los linfocitos sensibles.

D. *Factores que participan en la producción de sensibilidades tardías*

Causar sensibilidad tardía presenta varios caracteres peculiares; a saber: 1) se facilita al utilizar coadyuvantes como el de Freund; 2) los polisacáridos son ineficaces como antígenos desencadenantes, y 3) se necesitan grupos determinantes de antígeno mayores que en otros tipos de sensibilidad.

La capacidad notable de muchos microorganismos de producir sensibilidad tardía, la "alergia tardía de la infección", puede depender principalmente de

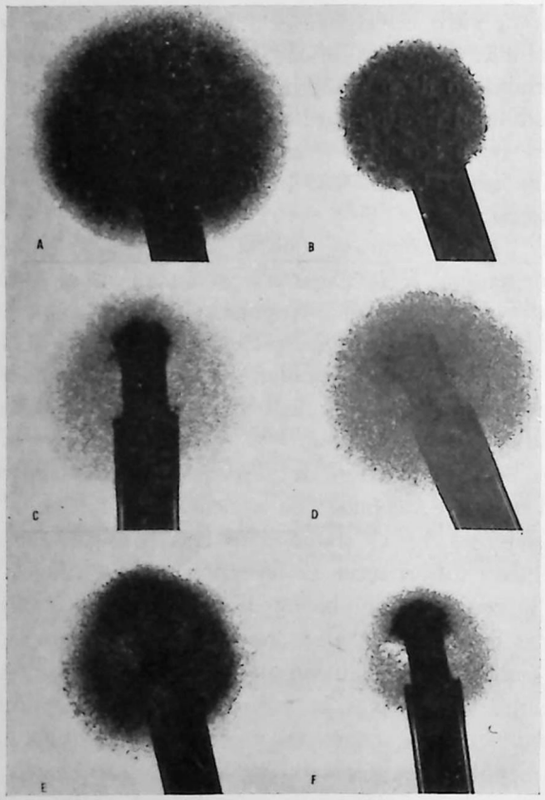


FIG. 17-2. Papel del anticuerpo citófilo en la inhibición de la migración de macrófagos purificados por antígeno específico. Los macrófagos alveolares purificados de cobayos sensibles a la tuberculina se "desarmaron" al separar los anticuerpos citófilos valiéndose de tripsina, y se "rearmaron" al exponerlos a anticuerpos eluidos por calor de macrófagos sensibles. Los cultivos de la columna derecha estuvieron expuestos a 20 μg PPD por mililitro. *A* y *B* corresponden a macrófagos sensibles testigo. *C* y *D* representan "macrófagos desarmados". *E* y *F* representan "macrófagos rearmados". (Cortesía del Dr. Eugene Heise.)

"coadyuvantes naturales" y "substancias directivas" en estos microorganismos. *Mycobacterium tuberculosis* es ejemplo claro. La capacidad de bacilos de la tuberculosis para dirigir la respuesta de proteína asociada hacia la aparición de sensibilidad tardía fue descrito por Dienes y Schoenheit en 1926. Los bacilos de la tuberculosis poseen un peptidoglucolípido (cera D), que consiste en ácido micólico y un polisacárido nitrogenado, que parece tener "efecto directivo" potente sobre la tuberculoproteína asociada. Este efecto directivo facilita la aparición de sensibilidad inmediata. El efecto directivo de la "cera D" actúa en otras proteínas cuando se mezcla con ellas antes de inyectarlas. El componente activo de la "cera D" es un filamento sedimentable, de 70 Å de ancho, que puede ser inactivado por acetilación. Cabe que otras bacterias y materiales biológicos también tengan "efecto directivo".

La necesidad de coadyuvantes y "substancias directivas" para producir sensibilidad tardía experimental a proteínas varía mucho según la especie. En animales se emplean mezclas coadyuvantes que poseen micobacterias como agentes eficaces para producir enfermedades autoinmunitarias experimentales que afectan varios órganos y tejidos.

No se han dilucidado los mecanismos que participan en la acción de coadyuvantes y agentes directivos. Si los anticuerpos de afinidad citófila alta contribuyen a las sensibilidades tardías, uno de los efectos de los coadyuvantes y substancias directivas pudiera consistir en causar inducción preferencial de tales anticuerpos. Estas substancias podrían poner en marcha actividades especiales por parte de las células, de la índole de macrófagos y linfocitos, que contribuirían a la formación de anticuerpos.

El carácter de los antígenos que producen sensibilidades tardías y causan reacciones tardías es tema de interés singular. Los componentes macromoleculares originales de microorganismos, que consisten en carbohidratos conjugados a polipéptidos, suscitan sensibilidad tardía dirigida contra determinantes de antígeno sobre el polipéptido. Los complejos de síntesis de carbohidratos y proteínas probablemente se comporten de la misma manera; esto es: la sensibilidad tardía se dirige al determinante antigénico nativo sobre la proteína, o a un determinante sobre la proteína modificado por el carbohidrato hapteno, y no contra el carbohidrato mismo. La diferencia en la respuesta inmunitaria al carbohidrato y a la proteína pudiera guardar relación en cierta forma con la manera en la cual estas substancias son metabolizadas por el aparato elaborador de anticuerpos, o por los tipos de células productoras de anticuerpos susceptibles de responder.

Es motivo de preocupación que, en el caso de otros haptenos, de la índole de substancias químicas sencillas conjugadas a proteínas portadoras, los anticuerpos de las sensibilidades tardías suelen estar dirigidos contra una parte adyacente de la proteína portadora y también contra el hapteno. Lo anterior rara vez se aplica a los anticuerpos que causan otras sensibilidades, los cuales suelen estar dirigidos exclusivamente contra el hapteno. Cabe suponer que los anticuerpos de las sensibilidades tardías tienen reactividad cruzada extensa que pudiera resultar de los sitios grandes de reacción de anticuerpo.

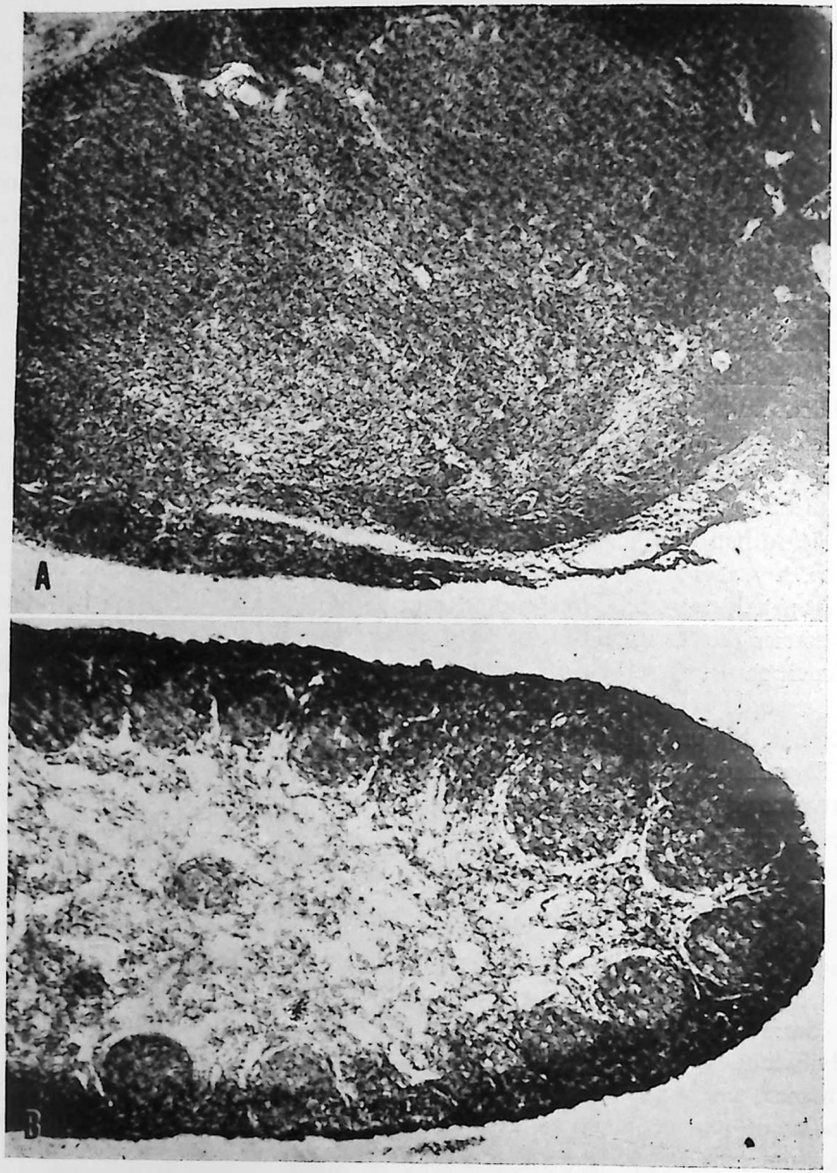


FIG. 17-3. Reacción de ganglio linfático en la sensibilidad tardía. *A,* Respuesta de ganglio linfático en la aparición de sensibilidad tardía por contacto. (Según J. Oort y J. L. Turk: Brit. J. Exp. Path. *46:*147, 1965.) *B,* Respuesta en la aparición de anticuerpos humorales. (Según J. L. Turk: *Delayed Hypersensibility*. New York, John Wiley & Sons, 1967.)

No hay certeza acerca de si los principios que participan en la inducción de sensibilidades tardías de tipo por contacto, respecto a antígenos, coadyuvantes y agentes directivos, son análogos a los que intervienen en la inducción de sensibilidad de tipo tuberculina.

En lo que se refiere a los cambios celulares en el tejido linfoide que acompañan a la aparición de sensibilidad por contacto, merece señalarse que, en término de cuatro días de aplicar el hapteno sensibilizante por contacto a la piel, aparecen abundantes linfocitos pequeños ricos en lisosomas en los ganglios linfáticos locales, simultáneamente con muchas células pironinófilas grandes. Esta respuesta no se observa en animales que se han tornado inmunológicamente tolerantes al agente. La respuesta de los ganglios linfáticos en la sensibilidad tardía entraña producción extensa de células pironinófilas grandes en la unión corticomedular, las cuales pueden ocupar gran parte del ganglio. En cambio, la producción de anticuerpos humorales guarda relación principal con hiperplasia de elementos foliculares secundarios y células plasmáticas (figura 17-3). Es atractivo suponer que, en el curso de la migración desde la sangre a través de los tejidos, los linfocitos adquieren complejos de hapteno y proteínas, y se transforman en células pironinófilas grandes que pueden elaborar anticuerpo y, con el tiempo, convertirse por nueva diferenciación en linfocitos pequeños.

E. *Mecanismos básicos que participan en diversas reacciones de sensibilidad tardía*

Aunque no se han dilucidado los mecanismos efectores que participan en las reacciones de sensibilidad tardía, es probable que el carácter peculiar de "tardanza en el comienzo" de la reacción dependa de algún fenómeno que exige tiempo y es común a todas estas reacciones. Dado que la reacción general es tardía, casi puede afirmarse que la dilación en el comienzo de la reacción cutánea local a la tuberculina no es de manera primaria manifestación del tiempo necesario para que se acumulen "células sensibles" circulantes en el sitio de prueba. Una alternativa más lógica es que se trata de reacción multifactorial, y que el componente principal en la dilación corresponde al tiempo necesario para que las células sensibles respondan al antígeno, y para que ocurran los acontecimientos que siguen. Estudios de transferencia pasiva han comprobado que las células efectoras, al igual que las transferidas, son indispensables para la reacción y forman la mayor parte de las células mononucleares que infiltran el sitio de la prueba. Esta observación tiene importancia teórica notable, pues indica que la reacción posee sensibilidad intensa, y que pueden necesitarse muy pocas células sensibles para desencadenar la participación de números mayores de células normales no sensibles del receptor.

La administración de suero antilinfocito o de rayos X antes de la transferencia pasiva de células sensibles elimina la reactividad de los receptores, posiblemente al actuar en los linfocitos, en los progenitores de macrófagos en la célula ósea, o en ambos.

La observación de que puede lograrse transferencia pasiva de sensibilidad tardía con linfocitos del conducto torácico de un animal sensible, sugiere netamente que el linfocito sensible puede comenzar por sí mismo la reacción tuberculínica.

Incluso es posible que escasos linfocitos circulantes sensibles que por azar lleguen al sitio de la prueba dérmica sean estimulados por antígeno para proliferar y liberar citotoxinas, agentes inflamatorios, anticuerpos citófilos y substancias quimiotácticas para macrófagos. Los linfocitos sensibles pueden reclutar linfocitos normales para desempeñar algunas de estas tareas. También cabe que los monocitos atraídos desde la sangre del receptor se armen con anticuerpos citófilos locales (o con complejos de antígeno-anticuerpo) y, en consecuencia, respondan al antígeno al proliferar y posiblemente al liberar agentes que lesionan los tejidos (ver cap. 12). Así, pues, en las reacciones de sensibilidad tardía pudieran participar los linfocitos y los macrófagos.

Hay la posibilidad de que el factor de ganglios linfáticos que aumenta la permeabilidad vascular (aislado inicialmente de ganglios linfáticos y llamado "factor de permeabilidad de ganglios linfáticos") represente un mediador de reacciones de sensibilidad tardía, pues su acumulación en los sitios de la prueba de la tuberculina guarda relación cronológica con la aparición tardía de la reacción. Se desconocen las células de origen y el carácter químico.

F. *Relación que guardan los tipos tardío e inmediato de sensibilidades*

Muchos de los datos que caracterizan la producción de anticuerpos humorales y sensibilidad de tipo inmediato también son característicos de la aparición de sensibilidad tardía; incluyen respuesta anamnésica, competencia de antígenos, tolerancia inmunológica, desensibilización específica, carácter refractario inespecífico y posiblemente inhibición por retroalimentación dependiente de anticuerpos.

Como antes indicamos, el hecho de que los polisacáridos no susciten sensibilidad tardía, y la eficacia preferente de los coadyuvantes y las "substancias directivas" para causar sensibilidad tardía son caracteres singulares que diferencian este tipo de otras sensibilidades.

No se ha dilucidado si los anticuerpos de las sensibilidades tardías son formados por células durante una etapa particular de la respuesta de anticuerpos, o por células de un tipo o una serie particulares diferentes de las que elaboran los anticuerpos causantes de las demás sensibilidades. Algunas observaciones sugieren la validez de esta última observación; a saber: 1) los agammaglobulinémicos con deficiencia de células plasmáticas presentan sensibilidades tardías; 2) aunque la aparición de sensibilidad tardía depende del timo, la evolución de sensibilidad inmediata depende, principalmente, de la bolsa de Fabricio o estructuras análogas; 3) la respuesta de ganglios linfáticos en la sensibilidad tardía es en la región paracortical, y en la inmediata es en los folículos linfoides, y 4) aunque la aparición de sensibilidad tardía guarda relación con hiperplasia limitada principalmente a células de la serie linfocítica, la evolución de sensibilidad inmediata se acompaña de hiperplasia que incluye muchas células de la serie plasmacítica.

Los mecanismos efectores de las reacciones de tipo tardío son, claro está, notablemente diferentes de los de las demás sensibilidades antes enumeradas.

G. *Sensibilidades de Jones-Mote*

Durante las primeras etapas de formación de anticuerpos humorales para antígenos proteínicos puede demostrarse reacción cutánea de sensibilidad con comienzo tardío que remeda una reacción tardía verdadera. Esta respuesta fue descrita inicialmente por Jones y Mote, y Raffel y colaboradores la llamaron reacción de Jones-Mote. La respuesta parece ser mediada por la primera célula productora de anticuerpos, el linfocito, y antes que puedan descubrirse anticuerpos en el suero; sin embargo, esta sensibilidad es pasajera, y suele ser substituida por otra de tipo Arthus en término de 10 a 14 días de administrar el antígeno, lo cual coincide con la aparición de anticuerpos IgG en el suero. Dado que la sensibilidad de Jones-Mote puede transferirse con células, pero no con suero, algunos investigadores suponen que corresponde a sensibilidad tardía verdadera. Sin embargo, la reacción de Jones-Mote difiere de la reacción tardía verdadera por lo siguiente: 1) no hay endurecimientos, 2) tiene carácter benigno y 3) hay acumulación local tardía de células plasmáticas.

Bibliografía

BENNETT, B. Y BLOOM, B. R.: Reactions *in vivo* and *in vitro* produced by a soluble substance associated with delayed-type hypersensitivity. Proc. Nat. Acad. Sci., *59:* 756, 1968.

BLOOM, B. R. Y CHASE, M. W.: Transfer of delayed-type hipersensitivity. A critical review and experimental study in the guinea pig. Progr. Allerg., *10:*151, 1967.

CARPENTER, R. R.: *In vitro* studies of cellular hypersensitivity. I. Specific inhibition of migration of cells from adjuvant-immunized animals by purified protein derivative and other protein antigens. J. Immunol., *91:*803, 1963.

CHASE, M. W.: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *59:*134, 1945.

DAVID, J. R., AL-ASKARI, S., LAWRENCE, H. S. Y THOMAS, L.: Delayed hypersensitivity *in vitro*. I. The specificity of inhibition of cell migration by antigens. J. Immunol., *93:*264, 1964.

DIENES, L. Y SCHOENHEIT, E. W.: The reproduction of tuberculin hypersensitiveness in guinea pigs with various protein substances. Amer. Rev. Tub., *20:*92, 1929.

HILDRETH, E. A., FREDERIC, M. W. Y RANDALL, P.: Alterations in delayed hypersensitivity produced by live attenuated measles virus in man. Trans. Amer. Clin. Climat. Ass., *75:*37, 1964.

LAWRENCE, H. S.: The transfer of generalized cutaneous hypersensitivity of the delayed tuberculin type in man by means of constituents of disrupted leucocytes. J. Clin. Invest., *33:*951, 1954.

MARTINS, A. B. Y RAFFEL, S.: Cellular activities in hypersensitive reactions. I. Comparative cytology of delayed, "Jones-Mote" and Arthus reactions, II. Plasmopoiesis in delayed and "Jones-Mote" reactions sites. J. Immunol., *93:*937, 1964.
MOSCHOS, T. D. Y SERRI, F.: Passive transfer of allergic eczematous contact-type sensitivity. Acta Allerg., *18:*156, 1963.
RAFFEL, S. Y FORNEY, J. E.: The role of the "wax" of the tubercle bacillus in establishing delayed hypersensitivity. J. Exp. Med., *88:*485, 1948.
TURK, J. L.: Delayed Hypersensitivity. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1967.
TURK, J. L.: Delayed hypersensitivity. Brit. Med. Bull., *23:*3, 1967

CAPITULO **18**

Injerto artificial de tejidos y órganos

A. Algunos aspectos históricos
B. Principios y definiciones
C. Comportamiento de autoinjertos e injertos singénicos
D. Comportamiento de aloinjertos primarios
E. Comportamiento de xenoinjertos primarios
F. "Rechazo de segundo orden" de aloinjertos y xenoinjertos
G. Cambios de los ganglios linfáticos en la respuesta inmunitaria a aloinjertos
H. Antígeno de trasplante en aloinjertos y respuesta inmunitaria
I. Transferencia pasiva de inmunidad a aloinjertos y xenoinjertos
J. Comparación entre la inmunidad a aloinjertos y xenoinjertos
K. Carácter de inmunidad a aloinjertos
   1. Inmunidad humoral
   2. Inmunidad celular
L. Base genética del rechazo de injertos
M. Injertos y sitios de injerto "privilegiados"
N. Reacción injerto contra huésped (ICH)
   1. Enfermedad alógena crónica
   2. Enfermedad alógena aguda
   3. Reacciones locales de aloinjerto (reacciones de transferencia)
   4. Aloparabiosis
   5. Xenoparabiosis
   6. Injertos alógenos de médula ósea
O. Inhibición inespecífica de la inmunidad de trasplantes
   1. Estados naturales de inhibición de la inmunidad de trasplantes
   2. Estados provocados de inhibición de la inmunidad de trasplantes
P. Estados específicos de inhibición de inmunidad de trasplantes
   1. Estados adquiridos naturalmente y provocados artificialmente de tolerancia inmunológica y quimerismo
   2. Tolerancia genética
   3. Acrecentamiento
Q. Posibilidades para lograr aloinjertos permanentes de tejidos y órganos humanos
R. El feto de mamíferos como aloinjerto
S. Injertos como arma de investigación

Las bases principales que limitan el éxito de injertar la mayor parte de órganos y tejidos tienen carácter inmunológico. La inmunología y los trasplantes han aportado mucho mutuamente en lo que se refiere a comprender mecanismos básicos.

A. *Algunos aspectos históricos*

Los enormes beneficios que pueden obtenerse de trasplantar con éxito tejidos y órganos son tan patentes que no es menester destacarlos, y deben haber sido manifiestos para el hombre civilizado en etapa temprana de su evolución.

Los primeros registros históricos de trasplantes de tejidos que tuvieron éxito indican que, centenares de años antes de Jesucristo, los cirujanos hindúes emplearon una técnica para construir una nariz falsa por transposición de colgajos fijos de la piel de la frente con riego sanguíneo parcialmente intacto, técnica llamada de "injerto pediculado". Además, los hindúes probablemente empleaban autoinjertos de "piel libre".

Los primeros ensayos con autoinjertos de partes corporales amputadas, de la índole de nariz, orejas y dedos, se acompañaron de éxito de cuando en cuando. En 1870, Reverdin inició procedimientos de injerto de piel libre que tuvieron éxito, pues injertó pequeños islotes de piel (autoinjertos de pellizco) sobre



FIG. 18-1. *A,* Cabeza de perro aproximadamente 90 minutos después de trasplantarse al perro *B.* Los movimientos voluntarios y reflejos eran buenos. (Según B. O. Rogers y C. C. Guthrie: Plastic Reconstr. Surg., *24:*380, 1959; tomado de J.A.M.A., *51:*1658, 1908.)

heridas extensas en granulación para lograr que se epitelizaran. El crecimiento epitelial a partir de autoinjertos de pellizco se extendía lateralmente para cubrir con rapidez las zonas entre los islotes injertados. Este tipo de injerto cutáneo permite epitelizar grandes zonas cruentas sin disminuir mucho la cantidad limitada de piel intacta que pueda permanecer. La nueva "piel" no es, desde luego, tan satisfactoria como la piel completa, pues se trata únicamente de un revestimiento epitelial que carece de glándulas y pelo. La limitación del método es que exige mucho tiempo, durante el cual el paciente puede morir por pérdida de líquidos e infección.

Después de los trabajos de Reverdin, se utilizaron ampliamente segmentos grandes de piel intacta de un sujeto que no era el que recibía el injerto (aloinjerto). Aunque funcionan únicamente como revestimiento temporal, siguen empleándose para cubrir áreas cruentas extensas con el propósito de impedir la pérdida de líquidos y la infección hasta que pueda lograrse epitelización valiéndose de autoinjertos de piel indemne residual del paciente.

El entusiasmo desmedido que siguió al éxito de los trabajos de Reverdin hizo que muchos clínicos ensayaran ampliamente con injertos dérmicos de toda clase de animales (xenoinjertos) y también con aloinjertos. Pronto se advirtió que eran falsas las muchas afirmaciones de que podían lograrse aloinjertos y xenoinjertos permanentes, y el entusiasmo disminuyó en consecuencia. El optimismo de la época acerca del éxito de los aloinjertos se expresa vívidamente en el siguiente relato del difunto Sir Winston Churchill. Al describir cómo había donado un injerto de piel a un oficial herido en Egipto en 1889, escribió lo siguiente: "Me las arreglé para soportar hasta que había cortado un pedazo hermoso de piel con una capa delgada de carne unida al mismo. Este fragmento precioso se injertó en la herida de mi amigo. Está en su sitio en la actualidad, y le hizo bien duradero de muchas maneras."

Es probable que los autoinjertos libres incipientes de partes anatómicas, especialmente orejas y nariz, a menudo tuvieran éxito. Se afirma que en India, donde el castigo para crímenes menores en cierta época era cortar la nariz, se ordenaba a los verdugos arrojar la nariz amputada al fuego, pues de otra manera el delincuente podría hacer que un cirujano se la injertara.

Respecto a las técnicas de injertos de extremidades y órganos, no tienen paralelo las investigaciones de Carrel y del brillante cirujano estadounidense Guthrie. Los trabajos amplios y meticulosos de Guthrie, que comenzaron a principios del siglo XX, alcanzaron el clímax con la operación del perro de dos cabezas en 1908 (fig. 18-1). Los cirujanos actuales han vencido en gran medida las dificultades técnicas de trasplantar muchos tejidos, extremidades y órganos. Se han practicado experimentalmente separación y colocación ulterior de autoinjertos de riñón, corazón, pulmón, hígado, intestino incluso de piernas, brazos y manos, aunque no siempre se haya logrado función cabal (fig. 18-2).

En los primeros años, la experiencia y las realizaciones mayores en lo que se refiere a autoinjertos de partes anatómicas, especialmente de labios y narices, se atribuyen a Hoffacker (1787-1844), de la Universidad de Heidelberg, quien en 24 años actuó como cirujano en 20 000 duelos.

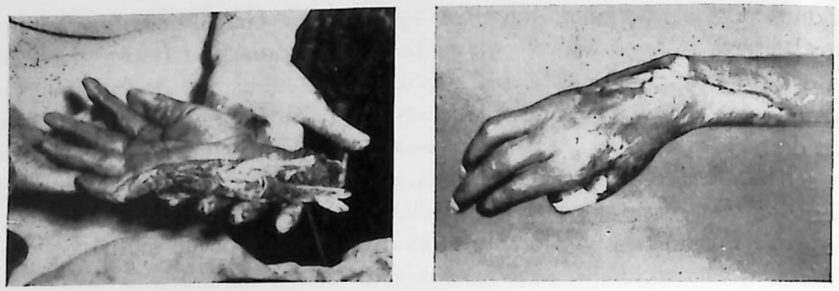


FIG. 18-2. Autoinjerto de una mano seccionada. La mano derecha fue cortada por una sierra eléctrica. Se espera que se restablezca 60 por 100 de la función original de la mano. (Cortesía del Dr. Jesse H. Meredith.)

Aunque no había acuerdo entre los primeros investigadores respecto al posible mecanismo de rechazo de aloinjertos, muchos consideraban que dependía de diferencias genéticas entre los tejidos injertados y del huésped. Sin embargo, considerando la opinión manifestada por varios investigadores de que el rechazo de aloinjerto tiene base inmunológica, y las muchas orientaciones que apoyaron este concepto y se publicaron en los 50 años últimos, es sorprendente que el reconocimiento completo del rechazo de aloinjertos como fenómeno inmunológico sólo ocurriera en el quinto decenio del siglo XX, con las investigaciones clásicas de Medawar que le hicieron ganar el Premio Nobel.

El descubrimiento de Medawar resultó de interés decidido en los injertos de piel de pacientes quemados en la segunda guerra mundial. Su concepto de que el rechazo de aloinjertos tenía base inmunológica surgió de sus observaciones de un paciente injertado con un primer grupo de autoinjertos y aloinjertos colocados en el día primero, y un segundo grupo de aloinjertos del mismo donador que se colocaron en el día 16. Los injertos curaron y los autoinjertos se retuvieron, ambos grupos de aloinjertos se rechazaron aproximadamente en la misma fecha durante la cuarta semana, y no de manera paulatina. Ello sugirió a Medawar que el rechazo resultaba de la aparición de algún agente general después de un periodo de incubación característico de la reacción de anticuerpos, y que no era sencillamente resultado de diferencias genéticas entre los tejidos injertados y del huésped. Antes de ello, nadie se había tomado la molestia de hacer tal comparación.

En los primeros años, no reconocer que el rechazo de aloinjertos tenía base inmunológica resultó, en parte, de que los anticuerpos séricos eran los únicos agentes comúnmente identificados como portadores de la inmunidad. En consecuencia, los primeros ensayos para transferir inmunidad a aloinjertos con suero (que por lo regular fracasaban) motivaron el convencimiento de que el rechazo de aloinjertos no era fenómeno inmunitario. Considerando las cosas retrospectivamente, es patente que los primeros investigadores tenían limitaciones graves porque no se disponía de animales de cepas endogámicas.

La distribución al azar de grupos de antígenos de trasplante entre animales exogámicos, y la capacidad de los receptores para rechazar células linfoides

alógenas inmunes hace prácticamente imposible demostrar inmunidad pasiva con células alógenas.

Los primeros estudios de aloinjertos con animales endogámicos se efectuaron con tumores y no con tejidos normales. En consecuencia, los estudios oncológicos contribuyeron de manera importante a comprender los mecanismos que participan en el rechazo de injertos de tejidos y órganos normales. Un tumor espontáneo suele desarrollarse en huéspedes de la cepa endogámica de la cual se originó, porque los antígenos de "histocompatibilidad" de tales huéspedes también se presentan en el tumor. En cambio, el tumor es rechazado por animales de cepas genéticamente diferentes porque los antígenos de histocompatibilidad en los tumores son extraños al receptor.

Conviene hacer una advertencia a todos aquellos que se dediquen a trabajar con aloinjertos en animales endogámicos; a saber: conservar la homogeneidad genética de los animales utilizados es importantísimo y exige gran cuidado. A causa de mutaciones, en animales endogámicos aparecen espontáneamente diferencias genéticas y antigénicas. En consecuencia, la semejanza antigénica íntima sólo puede conservarse en animales endogámicos por apareamiento frecuente de hermanos.

B. *Principios y definiciones*

Con la salvedad de la infección y de defectos técnicos, la causa de rechazo de injertos trasplantados entre individuos de una especie es la respuesta inmunológica del receptor contra los antígenos del injerto extraños al mismo (antígenos de "histocompatibilidad" o "de trasplante") que sirven como "blanco" para la respuesta inmunitaria. En consecuencia, los injertos permanentes pueden conseguirse fácilmente sólo con tejidos obtenidos del mismo animal (autoinjertos), de un gemelo idéntico o de un animal casi idéntico de la misma cepa endogámica (injertos singénicos).

La intensidad de la reacción inmunitaria a un injerto extraño está en razón directa de la extensión de la diversidad genética y antigénica entre donador y receptor. Incluso diferencias menores entre el grupo de antígenos de "histocompatibilidad" de donador y receptor pueden causar rechazo de injerto. En realidad, el intercambio de injertos dérmicos entre animales endogámicos es uno de los métodos óptimos para precisar la "pureza" genética de la cepa. Incluso entre ratones de cepas muy endogámicas en las cuales no puede descubrirse incompatibilidad de injerto entre animales del mismo sexo, hay "incompatibilidad intersexual" a causa de antígenos débiles de histocompatibilidad regidos por el cromosoma masculino y (efecto de Eichcwald-Silmser). Las hembras, que carecen de "antígenos masculinos", reaccionan inmunológicamente a injertos de machos de la misma cepa endogámica. Por ejemplo: las hembras de la cepa negra C57 rechazan de manera regular injertos dérmicos de macho de la misma cepa, aunque en etapa tardía.

Una excepción muy interesante del rechazo que normalmente presentan los aloinjertos es aquella que puede demostrarse valiéndose de receptores híbridos F_1

genéticamente tolerantes que se produce al aparear animales de dos cepas endogámicas. Dado que los híbridos F_1 heredan la mitad de la dosis de material genético de cada progenitor y, en consecuencia, los antígenos de cada uno de ellos, poseen tolerancia inmunológica heredada a los tejidos de ambos progenitores y aceptan injertos de las cepas de los mismos sin oposición inmunológica.

Dado que la intensidad del rechazo de injertos está en razón directa de la diversidad antigénica entre donador y receptor, es patente que los injertos intercambiados entre individuos de la misma especie (xenoinjertos) deben ser rechazados más fácilmente que los que se recambian entre individuos apareados al azar de la misma especie.

Como hay confusión entre la nomenclatura antigua utilizada en injertos de tejidos y la usada en grupos sanguíneos, Gorer, Loutit y Micklem propusieron una nueva nomenclatura para injertos de tejidos que ha ganado gran aceptación. Propusieron que el nombre "injerto xenógeno" (xenoinjerto) substituya al nombre "heteroinjerto" para designar injertos intercambiados entre individuos de distintas especies; que el nombre "injerto alógeno" (aloinjerto) substituya a "homoinjerto" para designar injertos intercambiados entre individuos de distintas cepas de una especie, y que el nombre "injerto singénico" substituya al de "isoinjerto" para designar injertos intercambiados entre individuos de un cepa endogámica.

Los cambios propuestos en la nomenclatura de trasplante de tejidos se presentan en el cuadro 18-1. Los nombres de uso actual que se relacionan con las nuevas palabras son "anticuerpo alógeno" o "aloanticuerpo", "inmunidad alógena" o "aloinmunidad", "aloantígenos" y "anticuerpo xenógeno". Otros nombres y sus definiciones son como sigue: *injertos ortotópicos* son aquellos colocados en sus sitios anatómicos naturales; *injertos heterotópicos* son aquellos colocados en posiciones anatómicas no naturales. Los *injertos homovitales* consisten en tejido viable; los *injertos homostáticos* consisten en tejido no viable. Estos últimos a menudo se utilizan como estructuras pasajeras que por último son substituidas por elementos vivientes del receptor. Son ejemplos hueso y vasos sanguíneos.

Cuadro 18-1

NOMENCLATURA UTILIZADA EN INJERTOS DE TEJIDOS

Nombre antiguo	*Adjetivo antiguo*	*Nombre actual*	*Adjetivo actual*	*Definición*
Autoinjerto	Autólogo	Ninguno	Ninguno	El receptor recibe injerto de sus propios tejidos
Isoinjerto	Isólogo	Injerto singénico	Singénico	El receptor recibe injerto de un donador genéticamente idéntico o casi idéntico de la misma especie (gemelos idénticos o animales endogámicos)
Homo-injerto	Homólogo	Aloinjerto	Alógeno	El receptor recibe injerto de un donador genéticamente diferente de la misma especie
Hetero-injerto	Heterólogo	Xeno-injerto	Xenógeno	El receptor recibe injerto de un donador de otra especie

C. *Comportamiento de autoinjertos e injertos singénicos*

Los autoinjertos son muy útiles para reparar defectos y se emplean mucho en cirugía plástica y reconstructiva. Dado que los injertos son "propios", en estado normal no desencadenan reacción inmunológica y, por ello, no son rechazados.

El trasplante de piel ha sido uno de los modelos experimentales más valiosos para estudiar injertos de tejidos y se utilizará para las explicaciones que siguen.

En la curación de autoinjertos cutáneos de espesor completo, los vasos sanguíneos de pequeño calibre del receptor y del injerto crecen y se anastomosan entre sí para restablecer la circulación de sangre y linfa dentro del injerto. Ello ocurre aproximadamente en el tercer día y es indispensable para que sobreviva el injerto. Concomitantemente con lo anterior, el injerto adquiere color rosado dependiente del restablecimiento de la circulación sanguínea, y hay actividad mitótica intensa de las células epidérmicas. Antes de esta fecha el injerto, que se torna "edematoso" poco después de colocarlo, es nutrido por difusión de líquidos del lecho donde se aloja. Las pocas células que infiltran el lecho del injerto son características de inflamación y resultan del traumatismo quirúrgico. Aunque algunas células superficiales de la epidermis pueden experimentar esfacelo, la capa basal permanece intacta; por último, crecen hacia el injerto nervios.

Los injertos dérmicos de espesor parcial que consisten principalmente de la porción epidérmica de la piel carecen de vasos sanguíneos, en esencia, pero sobreviven por difusión de líquidos y por el sostén que ulteriormente les brindan los vasos que penetran y provienen del receptor. Estos injertos son casi epidermis pura y no necesitan restablecimiento temprano de la circulación del injerto para la supervivencia permanente. Carecen de las glándulas que se presentan en los injertos de espesor completo.

Es posible que en casos poco frecuentes los individuos presenten autoinmunidad y rechacen los autoinjertos. No se han dilucidado los motivos de este fenómeno, pero es verosímil que resulte de sensibilización por antígenos extraños que presentan reacción cruzada con los antígenos propios del sujeto. En estados en los cuales la piel del receptor es patológica, como en el caso de hipervitaminosis A, los autoinjertos se rechazan.

Los injertos singénicos intercambiados entre gemelos idénticos y animales muy endogámicos se comportan como autoinjertos, con la condición, en este último caso, de que donador y receptor sean del mismo sexo.

D. *Comportamiento de aloinjertos primarios*

Los aloinjertos de piel son más susceptibles al rechazo que los injertos de la mayor parte de los demás tejidos y órganos. La cicatrización temprana de aloinjertos dérmicos primarios (de primer orden) de espesor completo y el restablecimiento de la circulación sanguínea y linfática en el injerto son semejantes a los que ocurren en el aloinjerto. Sin embargo, a diferencia, los aloinjertos pronto presentan infiltración intensa por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y células "linfoides voluminosas", sobre todo en áreas perivasculares y perifoliculares, y en la periferia. Es interesante que la infiltración perifolicular también sea notable durante el rechazo de injertos singénicos de piel de macho sobre hembra. En término de una semana, aproximadamente, cuando la respuesta inmunitaria eferente del receptor se torna activa, el injerto presenta congestión. Se obscurece y torna duro y grueso. El epitelio del injerto presenta degeneración focal temprana. En diez días a dos semanas, aproximadamente, el riego sanguíneo en el injerto bruscamente se torna lento y cesa; se forman trombos y ocurre hemorragia a partir de los vasos rotos. Las células del injerto y del huésped dentro del primero degeneran, y el injerto rápidamente se torna necrótico. Por último, se desprende en forma de una escara obscura y seca, y deja una solución de continuidad que ulteriormente es ocupada por tejido cicatrizal.

Cuando la diversidad genética entre donador y receptor es mínima, el rechazo de aloinjertos puede ser muy tardío, o el injerto puede persistir permanentemente, incluso aunque haya reacción crónica de rechazo. En términos generales, cuanto mayor sea el injerto, tanto más breve será el tiempo de rechazo, hasta que se llega a determinado tamaño que se acompaña de alargamiento del tiempo de expulsión. La supervivencia duradera de injertos extensos puede ocurrir porque las fuerzas inmunitarias son insuficientes para enfrentarse fácilmente al blanco grande o, como alternativa, porque los injertos grandes suscitan tolerancia. Cuando la retención es duradera a causa de diversidad antigénica menor entre huésped e injerto, el epitelio puede esfacelarse y dejar un "cojincillo colágeno" dérmico; este puede presentar esfacelo ulterior o ser cubierto por epitelio del huésped que se introduce en el mismo. En los trasplantes que persisten largo tiempo, el endotelio de los vasos del injerto a menudo es substituido por endotelio del huésped. Estos injertos pueden ser rechazados si vuelven a colocarse en los donadores originales, posiblemente porque el endotelio actúa como blanco extraño.

En aloinjertos cutáneos de espesor parcial, incluidos los que consisten en epidermis pura, ocurre rechazo aunque los injertos puedan permanecer sin vascularización. Las células de la capa basal de estos injertos en periodo de rechazo muestran degeneración más temprana que las células del epitelio suprayacente.

En casos poco frecuentes, sobre todo aquellos en los cuales el rechazo del injerto es tardío, pueden ocurrir varias manifestaciones de sensibilidad a antígenos del injerto, de la índole de dermatitis eccematosa generalizada. En el ser humano, a menudo aparecen en el suero anticuerpos heterófilos.

E. *Comportamiento de xenoinjertos primarios*

Aunque la diversidad antigénica entre donadores y receptores xenógenos es invariablemente grande y la reacción inmunitaria correspondientemente intensa, en etapa inicial la cicatrización y el restablecimiento de la circulación en el injerto suelen ser extensos a menos que el receptor posea xenoanticuerpos naturales. Como era lógico suponer, el rechazo de injertos suele ocurrir en etapa temprana y muy frecuentemente es completo para el periodo transcurrido entre el sexto y el décimo días.

F. *"Rechazo de segundo orden" de aloinjertos y xenoinjertos*

Cuando se coloca un aloinjerto del mismo donador en un animal receptor semanas o meses después del rechazo del primer injerto, suele ocurrir rechazo "apresurado" ("de segundo injerto" o "de segundo orden") que comienza bruscamente en la etapa en que se restablece la circulación del injerto. En algunos xenoinjertos secundarios, se impiden por completo los fenómenos iniciales de prender y de restablecimiento de la circulación; estos injertos son exangües y pálidos (injertos blancos).

El rechazo de aloinjerto secundario es específico y su intensidad parece depender de la fuerza de la inmunidad que existe en el momento del injerto y no de una respuesta anamnésica. Hay motivos para suponer que después del rechazo del injerto primario, persiste inmunidad máxima en los receptores sólo mientras dure el antígeno. El aspecto de los injertos, "blanco", "rojo" o "azul" corresponde directamente a la intensidad del rechazo y refleja los caracteres histopatológicos correspondientes; a saber: "avascular", "hemorrágico y necrótico" y "linfocítico e hiperplásico".

La respuesta más temprana a los aloinjertos y xenoinjertos secundarios que se presenta en dos o tres horas parece depender de anticuerpos humorales específicos para antígenos solubles en el injerto (suero, etc.); en cambio, las reacciones ulteriores (12 horas) dependen de anticuerpos citotóxicos humorales y de células inmunitarias dirigidas a los antígenos celulares del injerto. La muy temprana "reacción de injerto blanco" que se observa en algunos aloinjertos se considera dependiente de anticuerpos humorales que forman complejos con antígenos solubles en el injerto y causan reacciones de Arthus. Dado que la capacidad de presentar rechazo de injerto blanco en ocasiones se logra por transferencia pasiva con células inmunes, se ha propuesto que estas últimas pudieran actuar directamente para producir el rechazo del injerto blanco. Sin embargo, es difícil tener seguridad de lo anterior, por la posibilidad de que estas reacciones resulten de anticuerpos producidos por las células transferidas en el sitio del injerto. A diferencia de los aloinjertos primarios, en los cuales todo el injerto por último experimenta infiltración celular, la magnitud de esta última en el rechazo de aloinjertos secundarios se circunscribe principalmente a los bordes del injerto y del lecho en que se coloca, y guarda semejanza con el

infiltrado de la reacción tuberculínica (fig. 18-3). Se ha propuesto que los linfocitos longevos en la circulación actúan como células de memoria y rápidamente se activan para iniciar el rechazo de aloinjerto secundario.

G. *Cambios de los ganglios linfáticos en la respuesta inmunitaria a aloinjertos*

No se ha dilucidado la forma en la cual los antígenos de trasplante escapan o son liberados del injerto. Sin embargo, son transportados desde el injerto hasta los ganglios linfáticos de "drenaje", principalmente por los vasos linfáticos. Además, los leucocitos del huésped, que circulan por los vasos del injerto o invaden sitios extravasculares del mismo, pudieran "adquirir" antígenos de injerto por asociación íntima con las células de este último, y ulteriormente dejar al injerto por la sangre o los linfáticos.

La cantidad de antígeno que pasa del injerto al huésped durante las primeras horas de colocación del mismo es abundante, posiblemente a causa de la lesión celular concomitante con el traumatismo y la nutrición defectuosa. Suele bastar para establecer inmunidad susceptible de medirse. Los ganglios linfáticos que reciben el drenaje de la zona injertada son los sitios principales de depósito de antígenos de injerto y de la respuesta inmunitaria central. Ello puede demostrarse al comparar células de estos ganglios con las obtenidas de ganglios alejados en lo que se refiere a la capacidad para transferir la inmunidad. En injertos de piel, el drenaje linfático íntegro puede ser indispensable para inmunización eficaz del huésped, lo cual significa que los antígenos del injerto dejan la piel trasplantada principalmente por la vía linfática.

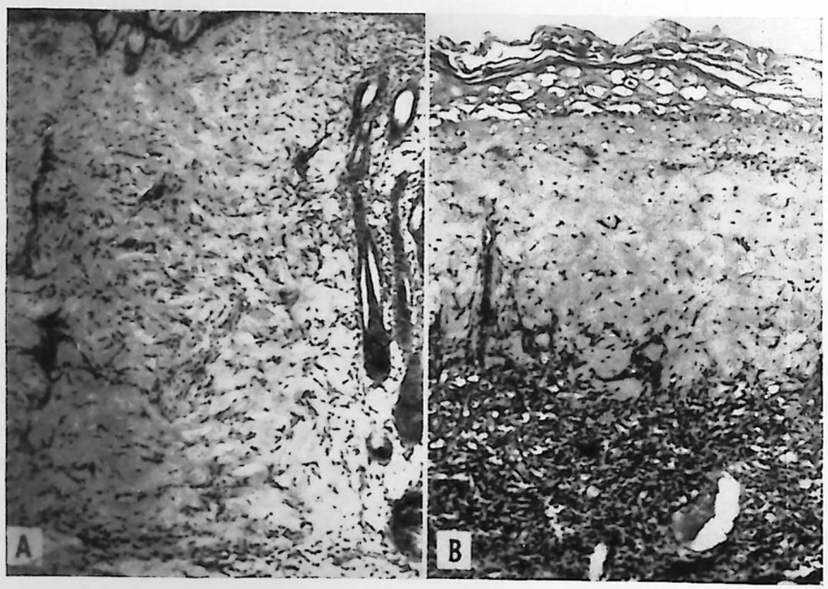


FIG. 18-3. Histopatología de aloinjertos dérmicos primario y secundario en la rata. *A,* Injerto primario después de siete días; se conserva bien la estructura general, pero hay infiltración moderada de células redondas en el injerto. *B,* Injerto secundario después de siete días; el trasplante está completamente necrótico; hay acumulación manifiesta de células redondas en el lecho del injerto, pero pocas en el trasplante. Hematoxilina y eosina (× 100). (Según M. F. A. Woodruff: *The Transplantation of Tissues and Organs.* Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1960, p. 72.)

En los ganglios linfáticos locales, en término de dos o tres días del injerto aparecen abundantes células "linfoides" pironinófilas de volumen mediano y grandes; probablemente muchas de ellas provengan de linfocitos pequeños y, a su vez, por último se transformen en estos últimos. Es notable que el rechazo de aloinjertos sea completo, en esencia, antes que se desarrollen centros germinativos y surjan células plasmáticas y anticuerpos humorales.

La respuesta inmunitaria al aloinjerto se acompaña de gran aumento de la capacidad fagocitaria del sistema reticuloendotelial.

H. *Antígenos de trasplante en aloinjertos y respuesta inmunitaria*

La mayor parte de los antígenos que tienen importancia en el rechazo de aloinjertos son componentes de la estructura celular; sin embargo, también pudieran tener importancia antígenos solubles producidos por las células injertadas.

El complemento genético de todas las células es idéntico; en consecuencia, se supone que cada célula somática es potencialmente capaz de producir todos los antígenos celulares intrínsecos del animal. Sin embargo, los antígenos de trasplante presentan cuadros variables de distribución cuantitativa en distintas células y tejidos y, además, los antígenos de células dadas pueden variar de tiempo en tiempo, según cambios en el micromedio. Considerando que los antígenos de trasplante son los productos metabólicos finales de acción genética, su presencia en una célula dada debe variar según las actividades metabólicas de la célula particular. Por ejemplo: la acción genética que motive producción de un antígeno puede actuar de manera completa en un tipo de célula y ser deficiente o nula en otro. Determinados tipos celulares, de la índole de linfocitos, poseen en abundancia la mayor parte o todos de los antígenos importantes de aloinjertos; otras células presentan deficiencia de los mismos.

Los antígenos potentes de trasplante de aloinjerto son más abundantes en leucocitos, células reticuloendoteliales, epitelio, piel y bazo, y menos abundantes en cartílago y tejido conectivo. Su presencia en los eritrocitos es fortuita.

Dado que el cuadro de distribución de los diversos antígenos de trasplante varía, y considerando que cualquier antígeno particular que se presente en concentración escasa o nula en un tejido tendría papel pequeño o sin importancia en el rechazo del mismo tejido, las variaciones en la intensidad del rechazo de aloinjertos de distintos tejidos y órganos son comprensibles.

Se sabe poco acerca del carácter químico de los antígenos regidos por los diversos loci de histocompatibilidad (H); sin embargo, se considera que los antígenos potentes del locus H-2 en el ratón son lipoproteínas. Se presentan en la membrana superficial de la célula y, en menor medida, en el retículo endoplás-

mico. Los antígenos de trasplante parecen estar conjugados a la membrana celular por un enlace complejo que puede romperse por acción combinada de tripsina y un agente de quelación. La molécula separada de antígeno posee muchos determinantes específicos que se considera son unidos por enlace peptídico. No se ha dilucidado el carácter de los determinantes de antígeno ni de las moléculas portadoras en los antígenos de aloinjertos.

Suele observarse que en sistemas alógenos los antígenos de células vivientes producen reacción inmunitaria más intensa que los de células muertas o extractos de células. Es posible que los antígenos de trasplante estén conjugados a portadores que contribuyan a la actividad de los determinantes de antígeno de los cuales depende la inmunidad celular, y que el tratamiento que mata a las células disocie los antígenos y los separe de los portadores. Los antígenos disociados pueden suscitar anticuerpos humorales, pero no producir inmunidad celular.

Algunos antígenos potentes de trasplante suscitan inmunidad celular y anticuerpos humorales; otros producen únicamente inmunidad celular. La actividad de hemaglutinación de estos antígenos depende de su carácter molecular y de la presencia de antígenos H en los eritrocitos.

La reacción inmunitaria a antígenos de histocompatibilidad en aloinjertos es acumulativa; los antígenos débiles que aisladamente no pueden estimular reacción inmunitaria suficiente para causar rechazo del injerto, son susceptibles de producir inmunidad máxima cuando actúan en combinación. Una vez que se ha logrado la respuesta máxima, añadir antígeno potente carece de efecto adicional.

I. *Transferencia pasiva de inmunidad a aloinjertos y xenoinjertos*

La transferencia pasiva de inmunidad con suero inmune se logra fácilmente en el caso de los xenoinjertos. Sin embargo, la inmunidad pasiva a aloinjertos excepcionalmente se alcanza con suero inmune a pesar de que éste a menudo causa linfocitopenia al inyectarlo al donador del injerto. La inmunidad a xenoinjertos y aloinjertos puede transferirse pasivamente valiéndose de células linfoides. La inmunidad transferida pasivamente entre animales singénicos con células inmunes puede persistir largo tiempo, posiblemente a causa de que la descendencia de las células transferidas conserva la inmunidad de sus progenitoras.

Se ha informado que de las células linfoides de seres humanos y animales inmunes pueden extraerse factores (factores de transferencia) que causan rechazo apresurado de aloinjertos. No se han dilucidado el carácter de estas substancias ni su posible relación con el "factor de transferencia" de la sensibilidad a la tuberculina en el ser humano.

J. *Comparación entre la inmunidad a aloinjertos y xenoinjertos*

Desde el punto de vista teórico, el rechazo de injertos depende del carácter de las "células blanco" y de los "antígenos blanco" dentro del injerto, y también del carácter y la potencia de las fuerzas inmunitarias que actúan sobre estos blancos. Es patente que los blancos dentro de diferentes injertos varían mucho según los tipos celulares que incluyen y el riego vascular.

Es probable que los anticuerpos humorales tengan el papel principal en el rechazo de xenoinjertos primarios; en el rechazo de aloinjertos primarios, la inmunidad celular parece tener el papel más destacado. En lo que se refiere a los xenoinjertos, es probable que la diferencia antigénica notable entre donador y receptor entrañe tantos antígenos potentes que se forman invariablemente anticuerpos humorales de acción citotóxica intensa para las células blanco del injerto. En cambio, la menor diferencia antigénica en sistemas alógenos limita la potencia y el número de antígenos blanco del injerto.

Los sueros antialoinjerto suelen tener acción citotóxica nula o débil, posiblemente porque las células del aloinjerto son blancos pobres. Las células de aloinjerto pudieran ser blancos malos para anticuerpos humorales porque los antígenos del injerto están limitados en número y cantidad, y tienen carácter y situación tales en la membrana celular que no reaccionan fácilmente con anticuerpo y C′ para producir lesión de las células. Por ejemplo: el suero antialoinjerto sólo es citotóxico para células blanco muy vulnerables, de la índole de células linfoides, y carece de efecto tóxico para otras. Esta vulnerabilidad notable de las células linfoides a los aloanticuerpos humorales parece depender de mayor cantidad, mayor número, o ambas cosas, de antígenos diferentes de histocompatibilidad sobre la superficie de estas células que en otros tipos celulares.

K. *Carácter de inmunidad a aloinjertos*

1. *Inmunidad humoral*

Los anticuerpos humorales son agentes más importantes del rechazo primario de aloinjertos en algunas especies que en otras. La variación en la eficacia de los anticuerpos humorales para causar expulsión de aloinjertos en distintas especies puede ser modificada por variaciones según la especie en la disponibilidad y la actividad de C′, al igual que del carácter de los anticuerpos y de los injertos blanco mismos. Por ejemplo: hay pruebas adecuadas de que C′ no contribuye de manera importante al rechazo de aloinjertos dérmicos en ratones.

Cabe suponer que la acción de los anticuerpos humorales no se limita al efecto tóxico sobre las células de aloinjerto, sino, además, entraña daño de este último resultante de reacción de Arthus en los vasos del trasplante.

La fecha de aparición y la concentración sérica de anticuerpos humorales por lo regular no guardan relación importante con el rechazo de aloinjerto. En consecuencia, excepcionalmente se logra transferencia de inmunidad con suero inmune. En realidad, se ha comprobado de manera constante que los anticuerpos humorales no tienen el papel más importante en el rechazo de aloinjertos *primarios* en ratones ni en seres humanos.

Siempre que coexisten inmunidad celular y anticuerpos humorales citotóxicos en un sistema de aloinjerto, pueden contribuir al rechazo primario del trasplante. En realidad, en ocasiones cabe que actúen sinérgicamente. Sin embargo, en la mayor parte de los sistemas alógenos, la diversidad antigénica es tan limitada que *la inmunidad celular parece ser el único mecanismo constantemente utilizable que tiene capacidad completa de asegurar el rechazo de aloinjertos primarios.*

En circunstancias especiales, los anticuerpos humorales del receptor se oponen en lugar de contribuir a la inmunidad de aloinjerto y, de esta manera, alargan la retención del trasplante. Este fenómeno, descubierto durante trabajos con aloinjertos tumorales, se llama "acrecentamiento inmunológico". El acrecentamiento de la supervivencia del injerto puede producirse por transferencia pasiva con suero que posea anticuerpos acrecentadores. Los anticuerpos humorales también pueden producir "acrecentamiento" al revestir y proteger las células del injerto contra el ataque por células inmunitarias o, como alternativa, al bloquear las respuestas aferentes y centrales inmunitarias de los receptores.

El anticuerpo acrecentador puede lograr esto último al "neutralizar" el antígeno, al desviarlo del sitio al que normalmente llega para estimular la reacción inmunitaria, o por supresión dependiente de retroalimentación de células inducibles. Los anticuerpos acrecentadores pueden pertenecer a una especie molecular particular. No se ha dilucidado la medida en que estos anticuerpos pueden influir en el rechazo de aloinjertos primarios.

Los anticuerpos humorales tienen papel más importante en el rechazo de aloinjertos secundarios que en el de primarios. En realidad, en casos excepcionales de "rechazos de segundo orden" de aloinjertos, los anticuerpos humorales tienen participación destacada.

Hay motivos para suponer que los aloinjertos vascularizados, sobre todo al estar prendiendo, son más susceptibles a la acción citotóxica de los anticuerpos humorales que los injertos no vascularizados, porque el endotelio en proliferación del injerto puede ser especialmente susceptible a los anticuerpos citotóxicos. Las células en división tienen membranas alteradas y se considera que son más susceptibles al rechazo de aloinjerto que las células que no están en división. Por ejemplo: en animales inmunológicamente tolerantes, los injertos recién colocados son más susceptibles a células inmunitarias transferidas pasivamente o a suero inmunitario que los aloinjertos que han cicatrizado bastante antes. La mayor resistencia de los injertos antiguos al rechazo pudiera depender de "endotelio maduro" más resistente originado en el injerto, o de substitución del endotelio de los vasos del trasplante por endotelio originado en el huésped.

2. *Inmunidad celular*

Además de los estudios de transferencia pasiva, la observación de que el feto de oveja, que tiene capacidad limitada para formar anticuerpos humorales, rechaza específicamente aloinjertos dérmicos in utero apoya netamente la noción de que basta la inmunidad celular para producir rechazo de aloinjertos.

Se supone que las células portadoras de anticuerpos del sistema linfoide (linfocitos, macrófagos, o ambos) son "células inmunitarias agresoras" que, por virtud de contacto o íntima relación con algunas "células blanco" del injerto, las destruyen de un modo desconocido. La muerte de células inmunitarias también puede ocurrir in vivo a consecuencia de interacción con células blanco o con antígeno libre de células blanco. Este concepto, del que no hay prueba definitiva, se ha llamado "muerte alérgica". Se ha enunciado la hipótesis de que algunos linfocitos pequeños que pasan desde los ganglios linfáticos "de drenaje" hacia la sangre representan las células inmunitarias de las cuales depende el rechazo de aloinjertos. Se postula que estas células llegan al injerto, donde se transforman en blastos, y contribuyen a destruir las células del injerto por contacto directo, al producir citotoxinas y anticuerpos citófilos para macrófagos, o por ambos mecanismos. Este concepto concuerda con los informes recientes de que los macrófagos inmunitarios portadores de anticuerpos citófilos contribuyen al rechazo de aloinjertos, y que los linfocitos inmunitarios en contacto con células blanco in vitro liberan citotoxinas. También es posible que los linfocitos inmunitarios al presentar acción mutua con el injerto recluten las actividades de los linfocitos no inmunitarios por algún mecanismo desconocido.

El concepto de que la inmunidad celular contribuye al rechazo de aloinjertos concuerda con la observación de que, al inyectar en el receptor inmune extractos tisulares que poseen antígenos específicos de aloinjerto del donador, se producen reacciones de sensibilidad de tipo tardío en la piel y la córnea.

L. *Base genética del rechazo de injertos*

Valiéndose de las técnicas de cruzar una y otra vez cepas endogámicas o ingénitas de ratones y estimar susceptibilidad a aloinjertos tumorales, se han identificado algunos loci genéticos que rigen la compatibilidad de trasplante de los tejidos de donador y receptor. Estos loci, llamados loci de "histocompatibilidad" (loci H), guardan relación principalmente con la inmunidad de aloinjertos en ratones. El locus de histocompatibilidad en el ratón que por lo regular rige los antígenos de trasplante de aloinjertos más potentes es el H-2. En realidad, corresponde a un segmento de un cromosoma y no a un locus. Los antígenos regidos por otros loci, aisladamente o en combinación, de cuando en cuando desencadenan reacciones inmunitarias intensas a aloinjertos. Hay gran número de loci H, cada uno de los cuales puede regir multitud de "antígenos de histocompatibilidad". Por ejemplo: en un estudio de dos cepas endogámicas de ratones, se advirtió que participaban por lo menos 15 loci para regir las diferencias de histocompatibilidad entre ambas. Es patente que el número de antígenos por el cual pueden diferir los animales es grande. Aunque ello brinda poca esperanza de lograr un método para estimación completa de histocompatibilidad entre donadores y receptores de aloinjertos, son posibi-

lidades patentes estimar el tipo y hacer reacciones cruzadas de antígenos mayores de histocompatibilidad. Los aloinjertos recíprocos entre dos animales no suelen ser rechazados con la misma intensidad por los dos receptores a causa de que excepcionalmente se advierten en injertos de cualquier par de animales antígenos en número y potencia iguales, extraños a los receptores respectivos.

M. *Injertos y sitios de injerto "privilegiados"*

Unos pocos tejidos extraños "privilegiados" pueden injertarse con éxito, y algunos sitios "privilegiados" pueden aceptar injertos extraños sin oposición inmunológica.

La resistencia al rechazo que presentan los injertos de cartílago tiene interés particular, pues parece depender de una cubierta protectora de sialomucina. Pudiera ser que esta substancia sea obstáculo para las fuerzas de inmunidad celular, pero no para las de inmunidad humoral, pues se rechazan xenoinjertos, pero no aloinjertos de cartílago. La observación de que aparecen infiltrados celulares en aloinjertos, pero no en injertos singénicos de cartílago, indica que en este último hay antígenos de aloinjerto que estimulan reacción inmunitaria aunque ineficaz.

Algunos sitios, de la índole de cerebro, córnea y cámara anterior del ojo, son sitios "privilegiados" para injerto que facilitan la persistencia de aloinjertos y xenoinjertos. Los caracteres que tornan privilegiados a diversos sitios son los siguientes: falta de vascularización, falta de tejido linfoide y presencia de barreras especiales para la salida de antígenos de trasplante y la entrada de células inmunitarias. Los sitios avasculares pueden ser privilegiados porque los agentes inmunitarios de la índole de linfocitos llegan a ellos con menor eficacia que a los lugares vascularizados. Los sitios que carecen de drenaje linfoide se suponen privilegiados porque el antígeno no escapa en cantidad suficiente para producir reacción inmunitaria eficaz. Cuando los caracteres de los cuales dependen los sitios privilegiados se anulan o modifican, desaparece el privilegio. Por ejemplo: al vascularizar la córnea, ocurre rechazo de aloinjertos.

Es notable el abazón del criceto, tejido muy vascularizado pero privilegiado, pues en este caso el privilegio parece depender de varios caracteres; a saber: en primer lugar, falta del drenaje linfático que bloquea el escape de antígeno y, de esta manera, limita la reacción inmunitaria central; en segundo lugar, una barrera fibrinoide especial de sialomucina que impide el ingreso de células inmunitarias. La carga negativa potente de la sialomucina puede repeler los linfocitos inmunitarios que también tienen carga negativa. Como prueba de que no salen antígenos se observa que, aunque puede establecerse circulación sanguínea en xenoinjertos dentro del abazón, estos injertos persisten a menos que el animal sea antigenizado por otros mecanismos.

El feto y las porciones fetales de la placenta también pueden considerarse injertos privilegiados. La persistencia de los productos de la concepción tiene interés teórico enorme, por lo cual lo explicaremos por separado en el apartado R de este capítulo.

N. *Reacción de injerto contra huésped (ICH)*

Las enfermedades de injerto contra huésped no sólo tienen interés en cuanto al trasplante, sino pueden ser modelos instructivos de enfermedades autoinmunitarias.

1. *Enfermedad alógena crónica*

Si un injerto de tejido extraño posee células inmunológicamente competentes, no sólo será atacado por la reacción huésped contra injerto (HCI), sino también producirá ataque inmunológico contra el huésped; esta última es la respuesta injerto contra huésped (ICH). La intensidad relativa de cada reacción dependerá, claro está, de la potencia de los antígenos extraños a las células linfoides respectivas del injerto o del huésped, del cociente de células inmunocompetentes de injerto y huésped, y de la presencia de células madre progenitoras. Cuando el huésped es maduro y posee competencia inmunológica completa y fondo común abundante de células madre, la reacción ICH suele fracasar y los injertos extraños son abrumados y rechazados sin lesión del huésped (respuesta HCI). Por otra parte, si el huésped presenta deficiencia o incompetencia inmunológicas por cualquier motivo y el injerto extraño es inmunológicamente competente, el huésped puede presentar lesión grave, incluso morir, por la reacción de injerto contra huésped. Por ejemplo: el neonato inmunológicamente inmaduro puede presentar retardo del crecimiento (desmedro), tal vez morir, después de la inyección de células linfoides alógenas de adulto (fig. 18-4). Se ha informado que ocurre desmedro en el ser humano en lactantes con deficiencias inmunológicas, de la índole de agammaglobulinemia de tipo suizo (alinfoplasia tímica) después de transfusión de sangre completa reciente.

Los animales adultos que se han tornado inmunológicamente incompetentes por aplicación de rayos X, fármacos inmunosupresores o al provocar tolerancia inmunológica, pueden presentar lesión grave por células injertadas inmunológicamente competentes, y manifestar un padecimiento que se ha llamado "enfermedad secundaria" o "enfermedad agotadora".

En la actualidad, parece conveniente limitar los nombres para describir las enfermedades alógenas generales producidas por injertos a las siguientes: "enfermedad alógena aguda" (EAA), "enfermedad alógena crónica" (EAC) y "desmedro", como formas especiales de enfermedades alógenas.

El híbrido F_1 derivado de progenitores ingénitos o endogámicos es un modelo excepcionalmente instructivo para estudios sobre enfermedades alógenas. Aunque, por *motivos genéticos,* el híbrido F_1 es incapaz de crear ataque inmunológico hacia las células de los progenitores, al propio tiempo es susceptible a ataque inmunológico por células linfoides paternas. Una observación notable de gran importancia es que el híbrido F_1 adulto es menos susceptible a los injertos paternos de células linfoides de lo que podría suponerse. Las células



FIG. 18-4. Desmedro alógeno crónico. Ratona madre A/Jax y camada de tres semanas. A los dos animales poco desarrollados se administró una dosis intraperitoneal de 15 × 10^6 células esplénicas aloinmunes C57 Bl/Ks a los cinco días de edad. Adviértanse el pequeño tamaño y el pelaje "aceitoso" en comparación con los hermanos. (Según J. W. Jutila y R. S. Weiser: J. Immunology, *88*:621, 1962.)

linfoides de los progenitores tienden a morir en el híbrido F_1. Como dato curioso, lo anterior se limita a las células linfoides, y los injertos de piel de los progenitores persisten en receptores F_1. Es patente que la muerte de células linfoides paternas injertadas no debe resultar de ataque inmunológico por el híbrido, sino pudiera resultar de inhibición alógena, destrucción alógena o interacción de célula inmunitaria y célula blanco.

Una observación interesante es que los híbridos F_1 que se restablecen de enfermedad alógena a menudo muestran resistencia al segundo ataque con células de los progenitores. Sorprendió descubrir que esta resistencia, que puede transferirse pasivamente por el suero, depende de *anticuerpos acrecentadores* producidos por las células injertadas, que se supone protegen a las células del huésped contra las fuerzas de la inmunidad celular desarrolladas por las células injertadas.

La enfermedad de injerto contra huésped no se produce fácilmente en neonatos valiéndose de xenoinjertos, ni tampoco con aloinjertos de células inmunocompetentes cuando la diferencia antigénica del donador del aloinjerto y el receptor es excesiva. Las células injertadas no persisten en estos huéspedes largo tiempo. Es posible que la gran diferencia genética obstaculice la persistencia de células injertadas a causa de las respuestas inmunitarias potentes que se producen.

En la enfermedad alógena los blancos principales de las células injertadas son los órganos ricos en células linfoides —timo, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos—, donde las células injertadas forman colonias y proliferan. La hipertrofia inicial de estos órganos, que a menudo entraña hiperplasia de células del receptor y del huésped, pronto cede el lugar a atrofia grave y ulteriormente a hiperplasia histiocítica y cicatrización. Se refuerza la actividad del sistema reticuloendotelial, sobre todo en etapa temprana del padecimiento. Hay inhibición de las inmunoglobulinas séricas y de la inmunidad antimicrobiana, y se presentan lesiones hepáticas, articulares, cardiacas y cutáneas que sugieren enfermedad por autoinmunidad. La infección puede contribuir a la muerte por enfermedad alógena, pero no es la causa necesaria ni principal del fallecimiento.

Los ratones que mueren a causa de enfermedad alógena presentan atrofia linfoide grave que afecta las células del donador y del receptor. Sin embargo, es probable que la muerte sea causada por otros efectos y no por la falta inmediata de tejido linfoide.

La destrucción de células linfoides en animales con enfermedad alógena crónica pudiera resultar de uno o varios mecanismos; a saber: acción de anticuerpo y C′, interacción de célula inmunitaria-célula blanco, inhibición alógena y muerte alérgica. La interacción célula inmunitaria-célula blanco causaría con toda seguridad la muerte de la célula agresora inmunitaria y también de la célula blanco.

Los linfocitos pequeños en las suspensiones de células alógenas injertadas se convierten en células pironinófilas grandes, que ulteriormente parecen volver a transformarse a linfocitos pequeños, y posiblemente a otros elementos celulares. No se han dilucidado cuáles de los descendientes de los linfocitos pequeños injertados causan EAC. Sin embargo, los linfocitos pequeños o sus descendientes no persisten largo tiempo en el huésped como células inmunocompetentes activas contra el mismo, y la transferencia seriada de enfermedad de injerto contra huésped nunca tiene éxito después de uno o dos pasos. En el desmedro producido al inyectar células alógenas adultas en el animal neonato, las células injertadas, que en etapa inicial se convierten en células pironinófilas grandes, experimentan hiperplasia intensa y se eliminan en gran medida en una semana. Es probable que el estímulo más intenso que origine autodestrucción de células del donador sea proporcionado por las células linfoides del huésped. La causa más verosímil de esta destrucción es la interacción célula inmunitaria-célula blanco, pero también cabe que las células linfoides del huésped y del donador tiendan a gastarse por actividades blastógenas de una contra otra.

2. *Enfermedad alógena aguda*

Esta enfermedad consiste en efectos graves de desarrollo rápido, por lo cual es adecuado el nombre de "enfermedad alógena aguda" (EAA). El padecimiento, que se produce al inyectar abundantes macrófagos peritoneales alo-

inmunes en la cavidad peritoneal, se acompaña de choque intenso, que surge en término de 12 a 24 horas, y por lo regular es mortal en término de 24 a 48 horas. Se caracteriza por necrosis extensa del páncreas, diarrea, acumulación de líquido en peritoneo, deshidratación, disminución notable del volumen sanguíneo e insuficiencia circulatoria. El aspecto más importante de la enfermedad es que parece resultar de la acción destructora de los macrófagos inmunitarios sobre las células blanco del huésped después de contacto celular.

3. *Reacciones locales de aloinjerto (reacciones de transferencia)*

Pueden producirse reacciones locales de aloinjerto por inyección local de células linfoides alógenas vivientes. La intensidad de las "reacciones de transferencia" está en razón directa de la diferencia antigénica entre donador y receptor.

La "reacción de transferencia de linfocitos normales" (reacción TLN) después de inyectar células linfoides alógenas no inmunitarias en la piel es una reacción de injerto contra huésped de tipo tardío que ocurre después de tres a cuatro días. Los linfocitos del progenitor tolerante no producen la reacción TLN corriente en un híbrido F_1.

Cuando se inyectan células linfoides alógenas específicamente inmunes en la piel de un animal normal, la reacción de injerto contra huésped ocurre en etapa más temprana y es más intensa que la reacción TLN.

Por otra parte, en caso de inyectar células linfoides alógenas normales en un animal específicamente inmune, sobreviene "reacción directa" que corresponde a reacción de huésped contra injerto.

El estímulo antigénico a las células linfoides del donador en la reacción TLN es proporcionado en gran medida por las células mononucleares del huésped que infiltran el sitio focal. En consecuencia, la aplicación de rayos X a receptores para destruir las células linfoides del huésped antes de la prueba inhibe la reacción de TLN al limitar el número de células mononucleares que llegan al sitio de inyección.

4. *Aloparabiosis*

Parabiosis denota el estado en el cual dos o más animales (por lo regular dos) se juntan por unión quirúrgica de varios tejidos. Los procedimientos utilizados en la parabiosis originan fusión de la circulación de los animales por anastomosis de vasos de pequeño calibre.

La aloparabiosis, que se efectúa al unir animales alógenos, produce efectos que difieren notablemente de los que resultan de los procedimientos corrientes de aloinjertos de órganos o pequeñas cantidades de tejido, por los motivos siguientes: en la parabiosis participan mayor número de sistemas antígeno-anticuerpo, que incluyen antígenos libres de células y celulares, y ambos animales tienen abundante reserva de tejidos productores de anticuerpos que permiten

el reabastecimiento continuado de anticuerpos y de células que los producen según puedan destruirse.

La aloparabiosis producida al unir piel y músculo puede seguir tres caminos, según el grado de diversidad antigénica de los parabiontes. Si la diferencia es grande, en etapa temprana se detiene la circulación en los vasos anastomosados y pueden resultar autoamputación y conservación de la vida. Por otra parte, si las diferencias son pequeñas, los animales pueden sobrevivir aunque presentan respuestas inmunitarias débiles, y por último adquieren grado variable de tolerancia mutua. Si la diversidad antigénica es moderada, resulta intoxicación parabiótica grave.

Dado que la extrañeza antigénica de los tejidos de cada animal para su parabionte excepcionalmente es igual, suele observarse que, en la intoxicación aloparabiótica, uno de los parabiontes por último domina y se torna pletórico, en tanto que el otro experimenta anemia y muere. Cuando los híbridos F_1 se unen en parabiosis a animales de la cepa original, son abrumados por estos últimos. Este mismo resultado unilateral se ha advertido en parabiontes singénicos de hembra y macho. Cabe suponer que el desplazamiento de la porción principal de la masa de eritrocitos al parabionte que se torna pletórico depende de fenómenos inmunológicos que afectan la circulación en los vasos sanguíneos en los sitios de anastomosis.

En la aloparabiosis participan fuerzas muy diversas y complejas, las de tolerancia y producción de anticuerpos contra muchos antígenos libres de células y celulares. En consecuencia, la tolerancia excepcionalmente o nunca es completa para todos los antígenos y las lesiones son muchas y variadas. Si bien puede adquirirse tolerancia a injertos de piel, pueden progresar simultáneamente estados patológicos en varios tejidos. Es patente que resultan de antígenos para los cuales no se adquiere tolerancia.

5. *Xenoparabiosis*

Xenoparabiosis denota un estado en el cual los animales unidos son de especie diferente. Cuando se efectúa al suturar músculos, no suele resultar intoxicación mortal porque la reacción inmunológica inicial en el sitio de anastomosis vasculares es tan enérgica que ocurren detención temprana de la circulación y amputación espontánea antes que sobrevenga intoxicación inmunológica grave. En cambio, cuando se produce al unir los peritoneos (celioanastomosis) para crear un "peritoneo común" resultan intoxicación grave, anemia hemolítica y muerte en breve plazo.

6. *Injertos alógenos de médula ósea*

El carácter mortal de dosis grandes de rayos X aplicadas a todo el cuerpo, que resulta principalmente de pérdida de elementos hemopoyéticos y linfoides, a menudo puede diferirse o evitarse al administrar preparados alógenos de médula ósea y linfocitos. Sin embargo, ello no asegura la supervivencia indefinida

y el resultado definitivo depende de cierto número de factores y fuerzas antagónicas. Si la dosis de rayos X es demasiado baja las células inmunocompetentes del receptor, que no han sido destruidas por completo, por último

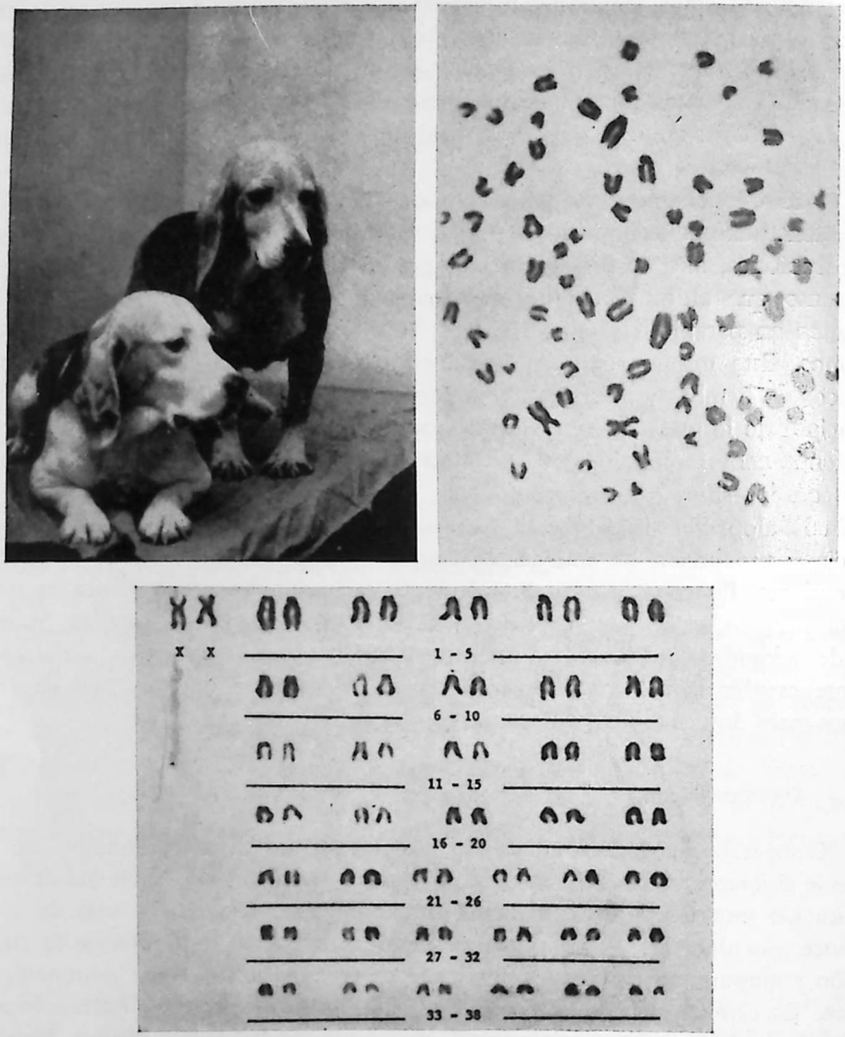


FIG. 18-5. Trasplante alógeno de substitución. Fotografía de dos perros macho sanos con quimerismo por radiación, cuyas células de médula ósea y linfoides provienen exclusivamente de donadores. Varios años antes, se administró a estos perros médula ósea de donadores hembra alógenos, después de dosis letal a todo el cuerpo de rayos X de 1 500 r; un frotis de cromosomas y un mapa cromosómico del perro núm. 977 (del lado derecho) tomado el 1o. de junio de 1968, cinco años después del trasplante, muestra el cariotipo femenino (XX) de todas las células de la médula ósea y de ganglios linfáticos. Esta es la primera demostración de quimeras completas y permanentes producidas en un animal adulto no roedor. (Cortesía del Dr. E. Donnall Thomas.)

degeneran y causan la muerte al destruir las células hemopoyéticas en proliferación del injerto. Como alternativa, las células linfoides del huésped pueden ser destruidas por completo, pero las células inmunocompetentes en el injerto son capaces de causar reacción de injerto contra huésped que origina enfermedad alógena mortal. En algunos casos, los receptores de médula ósea alógena, sobre todo si se estima la compatibilidad por clasificación del tipo de leucocitos, sobreviven indefinidamente en estado aparentemente bueno de salud con substitución completa del tejido hemopoyético y linfoide por células originadas del donador. En este caso, se supone que los elementos linfoides del donador se tornan tolerantes por los menos a los antígenos principales de histocompatibilidad del huésped, y funcionan para conservar las defensas del huésped contra la infección (fig. 18-5). Estos animales, que ya no presentan quimerismo en lo que se refiere a los elementos hemopoyéticos o linfoides, se comportan como si poseyeran tolerancia inmunológica completa para el tejido del donador y aceptan fácilmente injertos del mismo.

O. *Inhibición inespecífica de la inmunidad de trasplantes*

Los aspectos inmunitarios de trasplante pueden inhibirse en muchas distintas circunstancias que entrañan varias causas inespecíficas.

1. *Estados naturales de inhibición de la inmunidad de trasplantes*

Ya señalamos que los pacientes de deficiencia en inmunoglobulinas a menudo presentan disminución de la capacidad para expulsar aloinjertos. Ello se aplica a la agammaglobulinemia hereditaria ligada al sexo (ligada a X), en la cual los injertos a menudo persisten meses. Sin embargo, tiene interés particular que en estos pacientes la capacidad para presentar sensibilidad de tipo tardío parece ser menos deficiente que la facultad para producir anticuerpos humorales. La capacidad de los agammaglobulinémicos para rechazar aloinjertos, aunque menos fácilmente que los sujetos normales, se ha citado como prueba a favor de que la inmunidad celular es el agente principal de la expulsión de aloinjertos.

El rechazo de aloinjertos también se difiere algo durante la gestación, en estados de uremia y en circunstancias en las cuales hay deficiencia de tejido linfoide normal, de la índole de los estados malignos de leucemia y enfermedad de Hodgkin.

2. *Estados provocados de inhibición de la inmunidad de trasplantes*

Cualquier agente, de la índole de cortisona, fármacos inmunosupresores, rayos X, timectomía, drenaje crónico del conducto torácico y suero antilinfocito, que tienen la facultad de destruir, inhibir o eliminar células linfoides, inhiben la inmunidad de trasplante. Es interesante que, si bien suprime la reacción tuberculínica, la cortisona no anula la reacción de transferencia de linfocitos. No se ha dilucidado si ello denota diferencias básicas de las reac-

ciones. Los antimediadores de la índole de antihistamínicos, no inhiben la inmunidad de aloinjertos.

P. *Estados específicos de inhibición de inmunidad de trasplantes*

Los estados específicos de inhibición de la inmunidad de trasplantes, claro está, dependen de la especificidad de las reacciones de antígeno-anticuerpo y entrañan tolerancia inmunológica, acrecentamiento y desensibilización, fenómenos que se ha comprobado son experimentalmente practicables.

1. *Estados adquiridos naturalmente y provocados artificialmente de tolerancia inmunológica y quimerismo*

Según señalamos en el capítulo 7, la tolerancia inmunológica ocurre con mayor facilidad en la vida fetal o la neonatal incipiente antes que el animal se torne inmunológicamente competente. El ejemplo característico es la tolerancia mutua que presentan los gemelos dicigotos de reses (ver cap. 6, apartado I). Sin embargo, también puede producirse tolerancia en la vida adulta, sobre todo cuando el aparato inmunitario se inhibe por rayos X o fármacos inmunosupresores. Por desgracia, la tolerancia a los aloinjertos se provoca con mayor éxito valiéndose de inyección de células vivientes y no de extractos de células, que incluyen células de la índole de leucocitos, esplénicas, de ganglios linfáticos y de médula ósea, todas las cuales tienen la posibilidad de producir reacción de injerto contra huésped. Además, la tolerancia inmunológica importante de los injertos probablemente persista sólo mientras duren las células injertadas en el huésped.

En ratones de cepas endogámicas, la tolerancia a aloinjertos se produce con mayor facilidad y se evita el desmedro al inyectar al neonato con médula ósea alógena (que posee pocas células linfoides), células esplénicas de híbridos adultos F_1 o células esplénicas de donadores neonatos.

Cuanto mayor sea la diferencia genética entre donador y receptor, tanto más difícil será producir tolerancia duradera. La ineficacia relativa de antígeno extraído para producir tolerancia probablemente guarde relación con la escasez de antígeno original no desnaturalizado en estos preparados, y con incapacidad del antígeno para persistir.

2. *Tolerancia genética*

Ya destacamos que el híbrido F_1 es ejemplo de receptor alógeno que, por motivos genéticos, es inmunológicamente tolerante a injertos de los progenitores.

3. *Acrecentamiento*

El mecanismo de acrecentamiento también pudiera contribuir a disminuir la inmunidad específica de trasplantes. Los principios que participan se explican en el capítulo 7.

Q. *Posibilidades para lograr aloinjertos permanentes de tejidos y órganos humanos*

El éxito máximo de injertar órganos de la índole de riñón exige una precaución que no es necesaria al practicar trasplantes de piel; a saber: estimar la semejanza de los grupos principales de eritrocitos de receptor y donador. De lo contrario, a menudo ocurre expulsión rápida por trombosis de capilares y arteriolas en la corteza, posiblemente a causa de fijación de los anticuerpos principales de grupo sanguíneo del receptor por el endotelio del trasplante. En consecuencia, donador y receptor deben ser del mismo grupo sanguíneo principal. Como alternativa, un individuo de tipo Ab puede ser receptor universal, o un individuo tipo O puede ser donador universal. No se ha dilucidado si cualquier otro de los antígenos de grupo sanguíneo que pueda ser común a los eritrocitos y a los elementos vasculares tenga la facultad de reaccionar de manera análoga con anticuerpos producidos por el receptor y causar fenómenos vasculares que contribuyan al rechazo del injerto.

El éxito para lograr aloinjertos vivientes permanentes de tejidos y órganos, exige que la respuesta inmunitaria del receptor se evite o inhiba adecuadamente y, además, que se evite la reacción de injerto contra huésped. Un requisito adicional es conservar la capacidad inmunológica para resistir a microorganismos patógenos. Se han hecho ensayos para evitar la respuesta inmunitaria del receptor valiéndose de varios procedimientos de estimación de histocompatibilidad que incluyen reacciones de transferencia de linfocitos, clasificación de tipos de leucocitos con antisueros conocidos y transformación de linfocitos en cultivos mixtos de linfocitos de receptor y donador. El análisis más prometedor hasta la fecha es estimar el tipo de leucocitos.

En lo que se refiere a suprimir la respuesta inmunitaria del receptor, se han utilizado con éxito limitado tres procedimientos generales, aisladamente o en combinación; a saber: 1) tratamiento con fármacos inmunosupresores, de la índole de cortisona, metotrexato y 6-mercaptopurina; 2) aplicación de rayos X, y 3) tratamiento con suero antilinfocito.

A pesar de las incertidumbres que hoy predominan, también es posible que lleguen a descubrirse métodos adecuados para el establecimiento permanente y la conservación ininterrumpida de la tolerancia del receptor, del injerto, o de ambos. Son posibles enfoques para anular la respuesta inmunitaria del huésped producir tolerancia en el huésped a injertos por inyección de extractos de tejidos de varias fuentes que poseen antígenos de trasplante, y producir acrecentamiento con anticuerpos acrecentadores o fragmentos ligadores de anticuerpo.

En casos especiales, de la índole de leucemia, se han hecho ensayos para eliminar todos los elementos linfoides del huésped, incluidas las células leucémicas, con dosis letales de rayos X, para abrir el camino para la substitución con trasplantes de médula ósea alógena normal y elementos linfoides no tumorales. Disminuir la reacción injerto contra huésped y producir tolerancia

en las células linfoides injertadas se facilitan al administrar fármacos inmunosupresores y suero antilinfocito. Si dispusiéramos de trasplantes de médula ósea y tejido linfoide embrionario, teóricamente sería la mejor forma de lograr un estado en el cual el injerto fuese tolerante para el huésped.

Los grandes adelantos que se han hecho en la estimación del tipo de leucocitos en lo que se refiere antígenos principales de histocompatibilidad, y para suprimir la reacción inmunitaria, sobre todo valiéndose de suero antilinfocito, prometen que puedan llegarse a lograr aloinjertos permanentes. El valor importante de la estimación del tipo de leucocitos ya se ha comprobado. En el futuro cercano, se prevé gran éxito en el trasplante de tejidos y órganos.

R. *El feto de mamíferos como aloinjerto*

El feto y la placenta, como aloinjertos "parabióticamente unidos" con éxito a la madre inmunocompetente, y extraños a la misma por virtud de los antígenos heredados del padre, son uno de los enigmas más desorientadores e interesantes en la Naturaleza. Su solución promete aumentar mucho los conocimientos sobre trasplante y los aspectos inmunológicos de la reproducción.

La observación de que, en conejas, los anticuerpos citotóxicos maternos específicos para células blanco del feto atraviesan la placenta fácilmente, pero no producen lesión grave, sugiere que la barrera eficaz proporcionada por la placenta para proteger al feto contra la reacción inmunitaria materna actúa con el propósito de *prevenir el paso al feto de células inmunitarias maternas y no de anticuerpos humorales maternos.* Dado que la enfermedad alógena no ocurre en el feto normal, es obligado que no llegue número importante de células inmunocompetentes al feto, que las que pasen se tornen tolerantes o sean destruidas por mecanismos de la índole de reacción inmunitaria de desarrollo rápido del feto al nacer o poco antes del nacimiento, o ambas cosas. Apoya a esta última noción la observación de que se ha descubierto quimerismo linfoide maternofetal en neonatos con alinfoplasia tímica, en los cuales se supone que la insuficiencia de la diferenciación tímica y el desarrollo deficiente de la competencia inmunológica permiten a las células linfoides maternas que llegan al feto persistir y propagarse sin oposición inmunitaria.

Que las circulaciones fetal y materna estén separadas físicamente, y que el recambio de células entre feto y madre probablemente esté limitado, no explica por qué las *porciones fetales de la placenta* en contacto directo con elementos maternos no actúen en forma de blancos de aloinjerto. Al parecer, la pista más importante que se ha descubierto hasta la fecha para el enigma es la observación de que el trofoblasto fetal, que forma una capa ininterrumpida de células que separa otros elementos fetales de los tejidos maternos, no produce inmunización de la madre contra aloinjertos del padre ni sucumbe a un estado previo de inmunidad materna producido artificialmente contra el padre. Los blastocitos incipientes de ratones endogámicos no son "privilegiados" y se rechazan al colocarlos debajo de la cápsula renal de huéspedes machos alógenos específicamente inmunizados; el trofoblasto, que se desarrolla

en etapa ulterior de la diferenciación del huevo, es "privilegiado" y crece adecuadamente en este sitio. En realidad, puede incluso persistir en receptores xenógenos. Dado que las ratonas inmunizadas conservan los blastocistos trasplantados al útero seudográvido, también es patente que la decidua materna contribuye a la persistencia del embrión hasta que se forme una capa celular protectora de trofoblasto privilegiado.

Al parecer, en el trofoblasto hay antígenos de histocompatibilidad paternos y maternos. Sin embargo, parecen estar protegidos de tal manera que vierten antígeno escaso o nulo hacia la circulación materna, por una parte, y escapan al ataque inmunitario, por la otra. En consecuencia, son inactivos respecto a los segmentos aferente y eferente de la respuesta inmunitaria de la madre o del feto. Otra propiedad del trofoblasto que actúa para asegurar su persistencia es la capacidad de producir gonadotropinas, porque deja de elaborarlas y muere cuando está en el seno de una mujer con deficiencia de estrógenos.

El trofoblasto posee componentes citoplásmicos ultraestructurales peculiares de función desconocida, llamados "cuerpos glomerulares". Tienden a reunirse en el lado fetal de la célula y consisten en elementos filiformes sobre substancia límpida de cemento.

Algunos investigadores consideran, y otros niegan, que el "fibrinoide", una sialomucina que rodea al trofoblasto como cápsula de 0.1 a 2 micras de grosor, es el amortiguador principal, si no el único, que torna al trofoblasto inmunológicamente inactivo. Se supone que el trofoblasto rechaza los linfocitos inmunitarios a causa de la carga electronegativa potente de la sialomucina capilar, lo cual impide la interacción de célula inmunitaria-célula blanco. El tratamiento con tripsina anula este efecto (al parecer al eliminar la sialomucina) y permite la destrucción del trofoblasto por células inmunitarias o por células alógenas normales (inhibición alógena).

El informe de que el fibrinoide es menos abundante en fetos de apareamiento singénico que en el de alógenos, sugiere que este material, formado por el trofoblasto, resulta de una reacción inmunitaria materna a los antígenos de trasplante de origen paterno del feto, de inhibición alógena, o de ambos fenómenos. La observación de que in vitro la formación de fibrinoide por el trofoblasto aumenta en presencia de fibroblastos alógenos sugiere el papel de la inhibición alógena.

Tiene interés singular que cuanto mayor sea la diferencia antigénica entre madre y feto, tanto mayores serán la invasión trofoblástica del útero y el sitio placentario. El informe de que, si bien la preinmunización de la madre aumenta el sitio de inserción de la placenta, y al inducir tolerancia la placenta tiene extensión disminuida, sugiere que lo anterior tiene base principalmente inmunológica.

Además de ser inmunológicamente inactivo, el trofoblasto puede funcionar como barrera el paso transplacentario de algunos antígenos, anticuerpos y células inmunitarias, de origen fetal o materno.

Sea cual sea su carácter, la "barrera inmunológica" entre madre y feto es muy eficaz para impedir el ataque inmunitario materno del feto como aloin-

jerto, pues al provocar inmunidad de trasplante intensa en la madre a los tejidos del padre antes de la gravidez o durante la misma no afecta el curso del desarrollo fetal ni causa aborto. La enfermedad hemisoinmune del feto y el neonato (enfermedad Rh), que explicaremos en el capítulo 21, es una excepción especial que no es análoga al rechazo clásico de aloinjerto.

Las observaciones antes mencionadas indican que el trofoblasto no es perjudicado gravemente por la reacción inmunitaria materna sino, en cambio, es estimulado, incluso regulado por ella. Sugiere esto último la observación de que el coriocarcinoma (tumor trofoblástico) de seres humanos es menos frecuente en gestaciones en las cuales hay histoincompatibilidad maternofetal mayor.

Hay pruebas abundantes de que, en algunas especies, los antígenos fetales de trasplante llegan a la madre, y hay algunos datos de que llegan al feto antígenos maternos de trasplante. Sin embargo, los efectos producidos por lo regular son de acrecentamiento de la tolerancia y no de inmunidad. En consecuencia, los injertos intercambiados de madre y lactante a menudo presentan supervivencia duradera. Una observación notable es que gran número de células de trofoblasto llegan con regularidad a la circulación materna durante segundo y tercer trimestres de la gestación. Se alojan en los pulmones, donde experimentan fácilmente lisis, posiblemente por enzimas proteolíticas. Es posible que liberen antígenos de trasplante que tienden a suscitar tolerancia en la madre (ver cap. 7, apartado B).

Es patente que los factores inmunológicos tienen papel mucho más importante en las relaciones maternofetales de lo que se sospechaba. El problema de la forma en que el feto persiste como aloinjerto sigue siendo tema merecedor de investigación, que promete brindar resultados de importancia biológica extensa.

S. *Injertos como arma de investigación*

El trasplante de tejidos y órganos y la unión de animales en parabiosis ha resultado arma útil de investigación en campos de la índole de oncogenia, envejecimiento, función endocrina, desarrollo embriológico, alergia, enfermedades autoinmunitarias y función y diferenciación celulares. Por ejemplo: está comprobado que la piel no se conserva permanentemente "joven" al trasplantarla seriadamente en huéspedes singénicos. En cambio, tiene longevidad finita y por último envejece, incluso cuando se conserva constantemente en animales jóvenes.

Bibliografía

BILLINGHAM, R. E.: Transplantation: past, present and future. J. Invest. Derm., *41:* 165, 1963.

BILLINGHAM, R. E. Y SILVERS, W. K. (dirs.): Transplantation of Tissues and Cells. Philadelphia, Wistar Institute Press, 1961.

BILLINGTON, W. D.: The invasiveness of transplanted mouse trophoblast and the influence of immunological factors. J. Reprod. Fertil., *10:*343, 1965.

CHURCHILL, SIR W. S.: My Early Life. New York, Charles Scribner and Sons, 1930.

GIBSON, T.: Early free grafting: The restitution of parts completely separated from the body. Brit. J. Plast. Surg., *18:*1, 1965.

GORER, P. A., LOUTIT, J. F. Y MICKLEM, H. S.: Proposed revisions of "transplantese." Nature (London), *189:*1024, 1961.

GOWANS, J. L.: The role of lymphocytes in the destruction of homografts. Brit. Med. Bull., *21:*106, 1965.

GUTHRIE, C. C.: Some physiologic aspects of blood-vessel surgery. J.A.M.A., *51:*1658, 1908.

KIRBY, D. R. S., BILLINGTON, W. D. Y JAMES, D. A.: Transplantation of eggs to the kidney and uterus of immunized mice. Transplantation, *4:*713, 1966.

MEDAWAR, P. B.: The Uniqueness of the Individual. London, Mathuen Co., Ltd., 1957.

MEDAWAR, P. B.: The immunology of transplantation. Harvey Lectures, *52:*144, 1958.

MERRILL, J. P.: Human tissue transplantation. Advances Immunol., *7:*275, 1967.

RUSSELL, P. S. Y MONACO, A. P.: The Biology of Tissue Transplantation. Boston, Little, Brown and Co., 1965.

WELCH, C. E.: Advances in Surgery, Vol. 2. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1966.

WILSON, D. B. Y BILLINGHAM, R. E.: Lymphocytes and transplantation immunity. Advances Immunol., *7:*189, 1967.

WOODRUFF, M. F. A.: The Transplantation of Tissues and Organs. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1960.

CAPITULO **19**

Inmunología de las neoplasias

A. Tumores producidos por substancias químicas
B. Tumores producidos por virus
C. Inmunoterapia de tumores

A. *Tumores producidos por substancias químicas*

La noción de que las neoplasias poseen antígenos extraños al huésped y, en consecuencia, la posibilidad de que se preparen antisueros específicos de valor terapéutico para el cáncer humano, es esperanza que se ha acariciado desde hace mucho. De cuando en cuando, durante los 50 años últimos se ha afirmado haber logrado esta meta. Sin embargo, hasta la fecha, en ningún suero anticanceroso, sea cual sea su origen, se ha comprobado claramente valor para tratar neoplasias humanas.

Hasta fecha reciente, los progresos en la inmunología del cáncer experimental fueron dolorosamente lentos. No disponer de animales de cepas ingénitas durante las primeras investigaciones sobre trasplantes de tumores motivó el concepto equivocado de que la inmunidad producida en animales de otras cepas por preparados tumorales dependía de antígenos específicos de tumor, hasta descubrirse que los tejidos normales también eran eficaces para producir inmunidad tumoral. Con el advenimiento de cepas endogámicas de animales se tornó patente que la inmunidad que se estudiaba era principalmente "inmunidad de aloinjerto" en la que participaban antígenos tisulares de aloinjerto comunes a los tejidos normales y tumorales.

Conocimientos recientes obtenidos de estudios sobre trasplante de tejidos y órganos normales han tornado patente que la oportunidad máxima para estudiar antígenos específicos de tumor e inmunidad específica de tumor reside en el animal ingénito que lleva el tumor original (huésped autóctono) y en otros animales de la misma cepa (huéspedes singénicos). Está por demás decir que debe tenerse gran cuidado para mantener la uniformidad genética de las cepas ingénitas de animales por apareamiento entre hermanos, pues la tendencia

genética natural puede originar diferencias individuales importantes en antígenos de histocompatibilidad.

Los ensayos para descubrir antígenos específicos de tumor valiéndose de antisueros tumorales producidos en animales xenógenos entrañan dificultades y escollos casi insuperables, que dependen de lo siguiente: 1) los muchos sistemas de antígeno-anticuerpo que participan; 2) la gran dificultad para lograr absorción completa de todos los anticuerpos contra antígenos de tejidos normales, y 3) las diferencias notables en las cantidades relativas de antígenos de tejidos normales que pueden presentarse en tejido tumoral en comparación con el normal. En consecuencia, las sencillas diferencias cuantitativas en antígenos a menudo se interpretan equivocadamente como cualitativas y específicas del cáncer.

Fueron hitos importantes en la inmunología de tumores los informes de Foley (1953), y de Prehn y Main (1957), de que los ratones que presentaban sarcomas producidos por metilcolantreno (MCA) adquirían inmunidad específica a sus tumores individuales. Estudios minuciosos ulteriores de Prehn y colaboradores, y de Klein, han brindado pruebas convincentes de la afirmación original y dilucidado el papel de la inmunidad en las neoplasias producidas por substancias químicas. La inmunidad se manifiesta por la sencilla demostración de que cuando se extirpa un tumor primario y se trasplantan fragmentos pequeños en el huésped original y en hermanos singénicos, el tumor se desarrolla únicamente en estos últimos. La inmunidad del huésped nativo también puede demostrarse al comprobar que las cuentas de colonias de células tumorales cultivadas disminuyen al añadir células de ganglios linfáticos del huésped a la placa de cultivo (prueba de Hellström de inhibición de colonias).

Estudios acerca de tumores naturales trasplantados entre animales endogámicos y de tumores producidos por otros agentes químicos y físicos, y por virus, han establecido con certidumbre moderada que la mayor parte de las neoplasias, si no todas ellas, poseen antígenos inmunógenos específicos de tumor sobre las membranas celulares. No se han dilucidado los antígenos específicos de tumor que puedan presentarse en otros sitios de la célula, pero no cabría esperar que tuvieran papel tan importante en la inmunidad como los antígenos de superficie.

Tiene interés destacado que algunos antígenos de superficie específicos de tumor de neoplasias individuales producidas por un virus dado parecen ser idénticos y se demuestra inmunidad cruzada, incluso entre tumores producidos en animales de distinta especie. Se desconoce si los antígenos que participan son antígenos por completo nuevos o modificaciones de los antígenos de trasplante comunes a distintas especies. Ello contrasta netamente con los antígenos de la mayor parte de las neoplasias de supuesto origen no virósico, que tienden a ser individualmente específicas y excepcionalmente producen inmunidad de reacción cruzada.

La inmunidad que se presenta en neoplasias autóctonas o nativas suele ser insuficiente para causar regresión si el tumor es voluminoso y ha progresado

hasta la etapa de malignidad completa. En cambio, la inmunidad que surge a neoplasias benignas a menudo produce regresión antes que alcancen volumen macroscópico o progresen a la malignización.

Estas observaciones sugieren claramente que la reacción inmunitaria sirve como mecanismo eficaz de vigilancia para limitar el desarrollo de neoplasias. La inhibición alógena puede, claro está, brindar un mecanismo adicional de vigilancia que pudiera tener la ventaja peculiar de antagonizar las células neoplásicas al aparecer por vez primera y antes que se dé respuesta inmunitaria.

En lo que se refiere a tumores de supuesto origen no virósico, se acepta, en general, que surgen por mutación. Se afirma que en el mutante neoplásico original, que probablemente sea benigno en la mayor parte de los casos, han ocurrido alteraciones en la estructura de la superficie que se refieren a la regulación del crecimiento. Se supone que la pérdida de la estructura normal" es la causa directa de la ganancia en la autonomía celular (esto es: la capacidad de escapar a los mecanismos reguladores que restringen el crecimiento de las células normales) que caracteriza a las neoplasias. Además, se postula que el antígeno específico de tumor de la superficie celular sencillamente corresponde a un nuevo antígeno o a un antígeno resultante de la alteración estructural, y que de ninguna manera contribuye a la autonomía de la célula. En consecuencia, se postula que el antígeno tumoral, en mutantes originales de igual potencial maligno, puede ser potente o débil al azar.

A causa de que la potencia antigénica de los tumores provocados por metilcolantreno, que suelen ser benignos en etapa inicial, está en razón inversa del periodo de inducción y disminuye con los trasplantes seriados en huéspedes ingénitos, se ha postulado que las fuerzas inmunitarias inhiben selectivamente las células con mayor antigenicidad en la superficie (inmunoselección). Dado que la especificidad antigénica no se modifica durante trasplantes seriados, pudiera ser que la cantidad de antígeno en la superficie disminuya o que sea encubierto o disimulado de alguna manera en las células que sobreviven a la inmunoselección. Cabe suponer que la potencia de antígenos de superficie no guarda relación con el progreso del tumor a malignidad, el cual debe depender, en consecuencia, de otros atributos, de la índole de los materiales de superficie que disimulan al antígeno.

Si la teoría de inmunoselección es valedera, sería lógico suponer que los tumores más antigénicos se desarrollaran en animales con deficiencia inmunológica, y que la selección favoreciera la persistencia de las células normales en comparación con la de células neoplásicas. En relación con ello, es interesante que todos los agentes carcinógenos conocidos, en esencia, incluidos los virus, son inmunosupresores potentes. El concepto también se apoya en la observación de que la potencia antigénica de tumores benignos no disminuye por paso en animales con depresión inmunológica, y que las neoplasias benignas, de la índole de adenomas mamarios de ratón, se convierten en estructuras normales por trasplante a animales hiperinmunes. Una posibilidad que explicará este último resultado es que constantemente surgen variantes celulares normales de las células neoplásicas, y son seleccionadas por la reacción inmunitaria.



FIG. 19-1. Tumor natural producido por virus. Conejo silvestre común que muestra un papiloma de Shope adquirido naturalmente en el labio. (Cortesía del Dr. Charles A. Evans.)

B. *Tumores producidos por virus*

Se reconoce desde hace largo tiempo que las leucemias y otras neoplasias en animales pueden ser causadas por virus. Investigaciones recientes han comprobado que los tumores provocados por virus tienen nuevos antígenos de superficie específicos de tumor extraños al huésped, que pueden causar inmunidad a los tumores. Estos antígenos probablemente representen substancias producidas como respuesta a la información genética cifrada por el genoma del virus, pero producida por el aparato de síntesis de la célula huésped. Como alternativa, pudieran producirse antígenos como respuesta a información genética cifrada por el genoma del huésped; esto es: el virus pudiera actuar como desrepresor para permitir la transcripción de porciones reprimidas del genoma del huésped.

Dado que el virus patentemente rige el cambio neoplásico, es comprensible que los tumores provocados por grupos de virus afines compartan antígenos comunes, sea cual sea el huésped origen de cada tumor. Por ejemplo: el virus del polioma puede producir en ratones muchos tipos de tumores; sin embargo, todos ellos poseen antígenos comunes específicos del tumor de polioma. Ello contrasta netamente con los tumores provocados por agentes físicos o químicos, que suelen poseer antígenos tumorales específicos para cada neoplasia, incluso entre cierto número de tumores originados en el mismo animal. *En consecuencia, la inmunidad cruzada es la regla en tumores producidos por un virus dado, y la excepción en tumores provocados por agentes físicos y químicos.*

El papiloma de Shope de conejos ha resultado modelo adecuado para estudiar inmunidad a tumores producidos por virus. El virus Shope es un virus de

DNA que causa tumores benignos naturales (papilomas) en conejos comunes silvestres. Cuando se inoculan el virus o el extracto de DNA del mismo en la piel de conejos domésticos, aparecen papilomas benignos. En la mayor parte de los conejos los tumores siguen creciendo y muchos por último se convierten en cánceres que matan al animal. En pocos conejos los papilomas benignos de pronto dejan de crecer y experimentan regresión en término de días o semanas.

La inmunidad al papiloma de Shope es de dos clases distintas. La primera es inmunidad antivirósica dependiente de anticuerpo sérico que neutraliza la capacidad del virus para iniciar infección. La segunda es inmunidad antitumoral de la cual depende la regresión del tumor. Un animal que padece papiloma es resistente a la producción de un segundo tumor de esta índole por reinoculación con virus, a causa del anticuerpo sérico antivirósico; sin embargo, el título de este anticuerpo no guarda relación con la inmunidad que rige la regresión del papiloma. Cabe suponer que la inmunidad antitumoral sea de tipo celular dirigida a un antígeno "determinado" por el virus, pero que es diferente del antígeno del virus del que depende la inmunidad antivirósica. Hay datos de que anticuerpos acrecentadores pueden explicar la persistencia de algunos tumores. La regresión de los papilomas de Shope se ilustra en las figuras 19-1 y 19-2.

En el caso de algunos de los tumores producidos por virus de RNA, hay algo de inmunidad cruzada entre tumores provocados por grupos de virus afines, y entre tumores provocados por virus dentro de un grupo.

La presencia de inmunógenos comunes en tumores producidos por virus relacionados brinda esperanza de que por último pueda prevenirse la aparición de

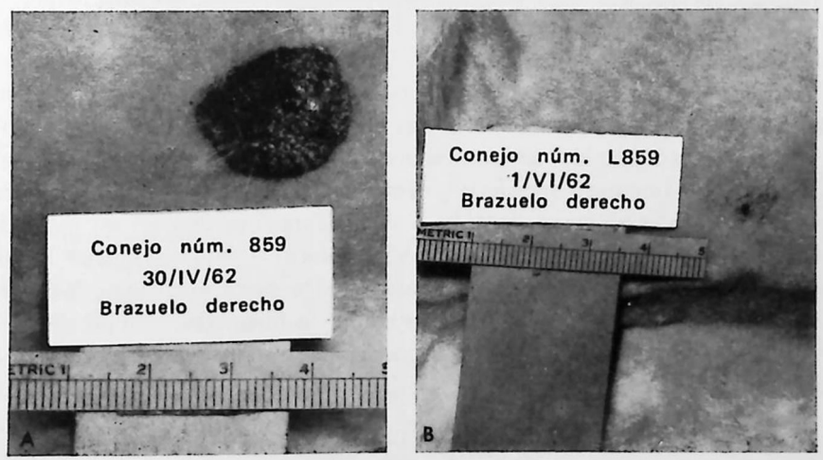


FIG. 19-2. Regresión espontánea de un tumor autóctono producido por virus. La fotografía tomada el 30 de abril de 1962 muestra un papiloma de Shope provocado en la piel de un conejo blanco de Nueva Zelandia por inoculación con virus Shope. La segunda fotografía, tomada el 1o. de junio de 1962, muestra una cicatriz pigmentada en el sitio del tumor que presentó regresión. (Cortesía del Dr. Charles A. Evans.)

estos tumores o detenerse su crecimiento por inmunizaciones con antígenos específicos de tumor.

En la actualidad, en los seres humanos no se ha comprobado concluyentemente que haya lesiones malignas de origen virósico. Sin embargo, hay muchas pruebas sugestivas de que algunas leucemias en el ser humano son desencadenadas por virus, al igual que en los animales. Por ejemplo: el linfoma de Burkitt, que ocurre en el ser humano, es un tumor linfoide que se está investigando a fondo en la actualidad, y todos los datos indican que es producido por virus. La distribución geográfica misma sugiere netamente que es causado por un virus relacionado con un insecto vector. El tumor de Burkitt brinda el mejor modelo conocido para estudiar un tumor probablemente provocado por virus en seres humanos. Es patente que se necesita investigación adicional con tumores en animales y seres humanos antes que se comprendan los mecanismos inmunológicos que participan en la inmunidad a tumores suscitados por virus y se tornen posibles métodos prácticos de inmunización.

C. *Inmunoterapia de tumores*

La mayor parte de los ensayos con seroterapia se han hecho valiéndose de antisueros xenógenos, porque son más citotóxicos que los antisueros alógenos. Hasta la fecha, estos ensayos han fracasado, quizá en gran medida porque no se han obtenido sueros efectivos específicos para antígenos de cáncer. La mayor dificultad para producir sueros específicos de tumor pudiera depender de lo siguiente: 1) incapacidad de los animales para responder a antígenos específicos de tumor por competencia con antígenos tisulares normales en las preparaciones; 2) incapacidad para absorber selectivamente todos los anticuerpos excepto los anticuerpos específicos de tumor, y 3) la citotoxicidad específica débil de estos sueros para células cancerosas. Han fracasado los ensayos para producir sueros antitumorales específicos al tornar a productores xenógenos de suero tolerantes a antígenos humanos normales antes de la inmunización con tumor.

Dado que la inmunidad contra tumores autóctonos puede ser de tipo celular primario, se ha intentado transferir pasivamente la inmunidad a pacientes cancerosos con células alógenas linfoides y de médula ósea después de aplicación intensa de rayos X. Aunque en ocasiones el efecto beneficioso inicial ha sido impresionante, siempre ha resultado pasajero. De manera análoga, han dado resultados discutibles los ensayos para estimular la inmunidad natural de cancerosos a sus tumores valiéndose de vacunas autógenas preparadas con tejido tumoral sometido a la acción de rayos X e incorporado en coadyuvante de Freund.

Bibliografía

ANDERSON, M. R. Y GREEN, H. N.: Tumor host relationships. Brit. J. Cancer, *21:* 27, 1967.

FOLEY, E. J.: Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. Cancer Res., *13:*835, 1953.

HELLSTRÖM, I. Y HELLSTRÖM, K. E.: Cell-bound immunity to autologous and syngeneic mouse tumors induced by methylcholanthrene and plastic discs. Science, 156:981, 1967.

KLEIN, G.: Tumor antigens. Ann. Rev. Microbiol., *20:*223, 1966.

KLEIN, G.: Recent trends in tumor immunology. Israel J. Med. Sci., *2:*135, 1966.

LAPPÉ, M. A.: Evidence for the antigenicity of papillomas induced by 3-methylcholanthrene, J. Nat. Cancer Inst., *40:*823, 1968.

PREHN, R. T.: Tumor-specific antigens of putatively non-viral tumors. Proc. Amer. Cancer Soc. Conference on "Tumor Specific Antigens," Rye, N. Y., 1967, Cancer Res. (Por publicarse).

PREHN, R. T. Y MAIN, J.: Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. J. Nat. Cancer Inst., *18:*769, 1957.

SANFORD, B. H.: An alteration in tumor histocompatibility induced by neuraminidase. Transplantation, *5:*1273, 1967.

SMITH, R. T.: Tumor-specific immune mechanisms. New Eng. J. Med., *278:*1207, 1968.

SVOBODA, J.: Basic aspects of the interaction of oncogenic viruses with heterologous cells. Int. Rev. Exp. Path., *5:*25, 1966.

CAPITULO **20**

Grupos sanguíneos humanos y transfusión de sangre y plasma

A. Historia de la transfusión sanguínea
   1. Descubrimiento del sistema ABO
B. Principios de la transfusión sanguínea
C. Genética del sistema ABO
D. Grupos sanguíneos y problemas medicolegales
E. Carácter químico y distribución de las substancias A, B, H y Le^a
F. Carácter y distribución de los anticuerpos del sistema ABO
G. Relación de grupos sanguíneos mayores con la enfermedad
H. Grupos sanguíneos menores
I. Sistema Rh
J. Carácter químico y distribución de los antígenos Rh
K. Carácter y actividades biológicas de los anticuerpos Rh
L. Grupos sanguíneos en animales
M. Pruebas de compatibilidad antes de efectuar transfusión de sangre humana
N. Mecanismos de destrucción de los eritrocitos transfundidos
O. Peligros de la transfusión de sangre y plasma
P. Reacciones verdaderas por transfusión
Q. Infecciones por transfusión y choque dependiente de sangre y plasma contaminados
R. Problemas especiales de transfusión

A. *Historia de la transfusión sanguínea*

El uso de sangre con propósito de rejuvenecimiento data de la antigüedad, y Plinio y Celso describen la costumbre romana de beber la sangre de gladiadores moribundos. Libavio aconsejó la transfusión directa de sangre y, en 1615, hizo una descripción minuciosa de un método para conectar los vasos del donador y el receptor con tubos de plata. Sin embargo, sólo después que Harvey

describió la circulación sanguínea en 1616, y de que Christopher Wren (1658) y Robert Boyle (1660) idearon la técnica de puncionar vasos sanguíneos con cañones afilados de pluma de ave, se practicó la primera transfusión sanguínea con éxito en perros por Richard Lower en 1665. Lower utilizó cañones de pluma para unir la arteria carótida del donador con la vena yugular del receptor; ulteriormente demostró su técnica ante la Sociedad Real.

Las primeras transfusiones de sangre en el ser humano fueron efectuadas con sangre de oveja en 1667 por Denis, médico de Luis XIV. En el primer ensayo de Denis, se administraron 270 ml de sangre de carnero a un muchacho de 16 años de edad que se había sometido a 20 sangrías para tratar fiebre de origen desconocido. Estimulado por la mejoría notable que logró en este paciente, Denis efectuó transfusiones en otros. En su último caso, un lunático, la tercera transfusión terapéutica con sangre de oveja resultó mortal. Denis fue acusado de asesinato y, en 1678, el Parlamento Francés dictó una ley que prohibía la transfusión de sangre en el ser humano.

El interés en la transfusión sanguínea, que permaneció dormido durante 150 años, por último revivió en 1818 a causa de los intentos intermitentemente exitosos del obstetra inglés, James Blundell, para salvar parturientas que morían a causa de hemorragia. El Dr. Blundell ideó un método de jeringa de tres vías para utilizar sangre recién extraída, y en los primeros decenios del siglo XX todavía se utilizaban modificaciones de este sistema. La decisión para idear métodos para salvar a sus pacientes lo espoleó a efectuar experimentos cuidadosos de revivir animales desangrados al administrarles sangre de distinto origen. Pronto advirtió que, en tanto que los animales a quienes daba sangre de otras especies morían después de unos días, los animales alógenos solían vivir indefinidamente; dedujo que sólo la sangre humana era "adecuada para transfusión humana". A pesar de sus primeros intentos infructuosos para tratar pacientes que morían por hemorragia, su decisión de tener éxito hizo que salvara a varias de un grupo de 11 pacientes en quienes practicó transfusión. Alternativamente esperanzado por sus éxitos y deprimido por sus fracasos, desorientado escribió lo siguiente: "Si tengo alguna pretensión, por pequeña que sea, para colocarme entre los partidarios de la transfusión, estriba por completo en esto: que sin desanimarme por los clamores ni el escepticismo, por virtud de mis trabajos, he hecho que vuelva a fijarse la atención en esta operación." Es lamentable que el Dr. Blundell, hombre inteligente y perspicaz, no lograra el éxito completo, que era posible incluso en su época. Bastaba con que hubiera mezclado la sangre que utilizó para transfusión con muestras de sangre de los receptores y hubiera examinado las muestras cuidadosamente para buscar hemólisis y aglutinación, para cambiar por completo la historia de la transfusión.

En 1875, Landois señaló que la sangre de distintas especies de animales a menudo era incompatible, lo cual se manifestaba por hemólisis al mezclarla; sin embargo, la hemólisis pasó inadvertida como causa posible de reacciones por transfusión sanguínea hasta que Landsteiner descubrió en 1900 los grupos sanguíneos humanos principales o mayores. Aplicar la estimación de tipo sanguíneo para elegir donadores para transfusión, como sugirió Landsteiner, volvió a ser

destacado por Hektoen en 1907. Sin embargo, el valor completo de las investigaciones de Landsteiner sólo se reconoció en 1930, cuando le fue concedido el Premio Nobel.

El método de estimar el grupo sanguíneo antes de transfusión fue introducido por Schultz en 1910, y por Ottenberg en 1911. Ottenberg comenzó sus estudios amplios en 1908. El informe de Ottenberg y Kaliski, publicado en 1913, de más de 100 transfusiones de sangre humana, fue prueba convincente del valor de estimar los grupos sanguíneos para transfusión. Las únicas reacciones por transfusión que ocurrieron fueron en tres pacientes, y todas ellas resultaron de sangre incompatible. Un receptor murió en 8 horas, y otro en 48 horas.

Con perspicacia notable, Ottenberg y Kaliski señalaron que el peligro principal que entraña la transfusión es la acción del suero del receptor sobre los glóbulos transfundidos, y que los anticuerpos hemolíticos son más peligrosos que los aglutinantes. En las incompatibilidades por transfusión en que participaban aglutininas, observaron en etapa temprana eritrofagocitosis en la circulación y en los ganglios linfáticos y el bazo en la necropsia.

Desde 1900, los conocimientos acerca de los grupos sanguíneos han aumentado enormemente, y, además de ser interesantes para el inmunólogo, han resultado de gran valor en muchos campos diferentes, de la índole de medicina, derecho, genética y antropología. La transfusión sanguínea actual es uno de los procedimientos más importantes de la medicina para salvar la vida. Es lamentable que haya languidecido durante más de dos centurias, sencillamente por falta de los conocimientos básicos que brindaron los experimentos de Landsteiner.

1. *Descubrimiento del sistema ABO*

Señalamos que, excepto en gemelos idénticos, por lo regular hay diferencias antigénicas importantes entre dos individuos de una especie. Estas diferencias explican el fracaso de aloinjertos de órgano (ver cap. 18). Hay muchas diferencias antigénicas entre células determinadas de distintos individuos de una especie (incluidos los eritrocitos), y por lo regular se demuestran al inmunizar un individuo con las células de otro. El gran número de antígenos de eritrocitos humanos conocidos en la actualidad permite identificar más de 300 000 fenotipos.

Cierto número de antígenos de eritrocitos suelen ser regidos por cada locus genético. Este grupo de antígenos eritrocíticos se llama "sistema de grupos sanguíneos". Hay muchos sistemas de esta índole (ver cap. 21). El sistema ABO es el más importante desde el punto de vista de la transfusión sanguínea. Los antígenos A y B de este sistema, llamados los "antígenos mayores de grupo sanguíneo", fueron la causa principal de los primeros fracasos de la transfusión de sangre humana, por un carácter peculiar que no es compartido por otros sistemas; a saber: que *siempre que faltan los antígenos A, B, o ambos, de los hematíes de un individuo, casi invariablemente se presentan en el suero los anticuerpos correspondientes.* Aunque estos anticuerpos "fisiológicos" suelen alcanzar

Cuadro 20-1

CUADROS DE AGLUTINACIÓN DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS ABO

Suero del grupo	*Eritrocitos del grupo* AB	A	B	O
O	+	+	+	—
B	+	+	—	—
A	+	—	+	—
AB	—	—	—	—

concentración baja, pueden destruir células inyectadas por acción aglutinante y hemolítica.

Landsteiner descubrió los grupos sanguíneos principales como resultado de estudios de sangre tomada del personal de su laboratorio. Descubrió que al hacer pruebas cruzadas con eritrocitos y suero de cada individuo en el estudio, ocurrían tres cuadros de aglutinación; ulteriormente los discípulos de Landsteiner, Decastello y Sturli, descubrieron el cuarto cuadro.

Los cuatro cuadros de aglutinación resultan de la presencia de dos antígenos distintos en las células, llamados A y B, y de dos anticuerpos séricos respectivos llamados anti-A (α) y anti-B (β). La observación de que en las células de un individuo puede presentarse un antígeno, los dos, o ninguno, hace posible los cuatro grupos (cuadro 20-1). Dio a estos grupos los nombres de A, B, AB y O, según los antígenos A y B presentes o faltantes en los hematíes de un individuo; la letra O se utilizó para designar las células que carecían de antígenos A y B. El "principio de Landsteiner" de que "siempre que alguno o ambos de estos antígenos faltan de los eritrocitos de un individuo la isoaglutinina o isoaglutininas específicas para el antígeno o los antígenos faltantes se presentan de manera regular en el suero" explica el cuadro de los grupos sanguíneos mayores y las posibilidades teóricas de la transfusión sanguínea como se presentan en el cuadro 20-2.* El experimento de Landsteiner es uno de los ejercicios de laboratorio que tienen mayor éxito y son más instructivos en inmunología para estudiantes de medicina.

B. *Principios de la transfusión sanguínea*

Poco después de que Landsteiner descubriera los grupos sanguíneos ABO, Jansky (1907) y Moss (1910) introdujeron su nomenclatura propia y ulteriormente la aplicaron a la práctica de las transfusiones sanguíneas. Aunque llamaron a sus grupos I, II, III y IV, los símbolos en los dos sistemas de nomenclatura no corresponden. La confusión resultante, que costó muchas vidas, motivó que la Liga de las Naciones aconsejara adoptar la clasificación ABO de Landsteiner como Nomenclatura Internacional. Es lamentable que los sistemas de Moss y de Jansky no se abandonaran rápidamente; en algunas instituciones seguían usándose incluso en 1948.

Las primeras experiencias con transfusiones sanguíneas pronto motivaron la noción de que podía efectuarse sin peligro transfusión de sangre de tipo O a cualquier persona, fuese cual fuese el grupo sanguíneo principal al que perteneciera; esto es: que una persona del grupo O podía ser "donador universal", y que el individuo AB podía ser "receptor universal". Esta noción resultó verdad a medias, y ya no es costumbre corriente utilizar sujetos de tipo O como donadores universales y personas de tipo AB como receptores universales. Los motivos que condujeron a este concepto son en la actualidad patentes; a saber: *suelen resultar reacciones peligrosas por transfusión a causa de la acción de anticuerpos del receptor sobre las células inyectadas, y no de la acción de anticuerpos en la sangre inyectada sobre las células del receptor.* El motivo de que los anticuerpos en la sangre transfundida del donador no suelan causar destrucción importante de los hematíes del receptor es que son neutralizados de manera tan amplia por antígeno tisular (y por antígeno sérico en el caso de secretores) del receptor, y diluidos por el suero del receptor en tal medida que se tornan ineficaces. A la inversa: a causa del volumen relativamente grande de sangre del receptor en comparación con el de la sangre inyectada, los anticuerpos séricos del receptor no suelen diluirse hasta exceder del punto en que puedan actuar sobre los eritro-

Cuadro 20-2

GRUPOS SANGUÍNEOS ABO *

Antígeno en los eritrocitos (grupo sanguíneo)	*Anticuerpos en el suero*	*Porcentaje en caucásicos mixtos (EE.UU.AA.)**	*Posibilidades de transfusión*	
			Puede recibir de	*Puede donar a*
A	Anti-B (β)	41	A y O	A y AB
B	Anti-A (α)	10	B y O	B y AB
O	Anti-A (α) Anti-B (β)	45	O	Todos (donador universal)
AB	Ninguno	4	Todos (receptor universal)	AB

* La distribución de los antígenos de grupo sanguíneo varía notablemente entre seres humanos de diferentes orígenes geográficos y raciales. Los antígenos de grupo sanguíneo a menudo se llaman "aglutinógenos".

* Los anticuerpos formados por un individuo de una especie que reaccionan con antígenos de otro individuo de la misma especie se llaman isoanticuerpos. Los que causan aglutinación se llaman isoaglutininas. Considerando la nueva nomenclatura utilizada en trabajos de trasplante de tejidos, serían más convenientes los nombres "aloanticuerpos" y "aloaglutininas".

citos transfundidos del donador. Tomando en cuenta estas consideraciones, es patente que cualquier individuo cuyos glóbulos rojos carezcan de los antígenos A y B teóricamente debiera ser donador universal adecuado y por qué un individuo AB cuyo suero carece de anticuerpos anti-A y anti-B debiera ser receptor universal adecuado. También debe ser igualmente patente que la transfusión no tendrá éxito en ninguno de estos casos si los anticuerpos del suero del donador tienen título alto, o si se administran transfusiones muy abundantes o repetidas. Por cierto número de razones, excepcionalmente se usan receptores y donadores universales, y es costumbre elegir donador y receptor que pertenezcan al mismo grupo sanguíneo mayor.

Siempre que las transfusiones repetidas se practican con intervalos que permitan tiempo suficiente para que se formen "anticuerpos inmunitarios", hay gran peligro de reacciones graves por transfusión porque el título de anticuerpos puede tornarse alto. Estos anticuerpos inmunitarios pueden dirigirse contra cualquiera del gran número de antígenos que se refieren a otros sistemas de grupo sanguíneo, y también al sistema ABO. Además, cualquier otro procedimiento, de la índole de injerto de tejidos u órganos, y gestación, que introducen antígenos extraños de glóbulos rojos, pueden tornar al donador o al receptor peligrosos para la transfusión. Ello destaca la urgencia del procedimiento adicional de efectuar "pruebas cruzadas de compatibilidad" antes de todas y cada una de las transfusiones.

Aunque ya no es sistema utilizar "donador universal", hay casos en los cuales es adecuado; por ejemplo: en la segunda guerra mundial, en el Pacífico, se transportó sangre por aeroplano al frente de batalla. La costumbre era que cada soldado llevase prendido al pecho un cuadrado metálico de identificación en el cual se anotaba el grupo sanguíneo principal y, en las condiciones de urgencia de batalla, utilizar para "donación universal" sangre de varones de grupo O, sobre todo los que no tenían antecedentes de transfusiones ni aloinjertos, ni anticuerpos séricos altos. No se utilizaba sistemáticamente en estas circunstancias sangre femenina, por la posibilidad de "inmunización" dependiente de embarazo. Este sistema no produjo ninguna muerte comprobada por reacción por transfusión. El donador universal todavía se utiliza en la práctica civil en casos de gran urgencia de transfusión inmediata, o en casos especiales en los cuales no pueden practicarse de manera adecuada estimación del grupo sanguíneo y pruebas cruzadas de compatibilidad.

Los pacientes que necesitan transfusiones repetidas plantean un problema especial porque elaboran anticuerpos específicos para muchos antígenos. En pacientes de anemia aplástica, la masa eritrocítica circulante puede consistir casi por completo es una mezcla de células transfundidas. Por desgracia, la respuesta anamnésica en pacientes sensibilizados también puede tender a anular el beneficio de la transfusión al apresurar la depuración inmunitaria de los glóbulos rojos inyectados.

En los primeros años que siguieron al descubrimiento del sistema ABO, continuaron ocurriendo número excesivo de reacciones por transfusión a pesar de las técnicas de estimación de grupo sanguíneo y de compatibilidad cruzada. Ulteriormente se descubrió que muchos de estos casos resultaban de anticuerpos "isoinmunes" Rh del sistema Rhesus, que habían pasado inadvertidos porque son aglutininas débiles, a menudo son anticuerpos incompletos y sólo actúan de manera máxima a temperatura alta (37°C).

Por fortuna, es limitado el número de antígenos potentes de grupo sanguíneo que originan reacciones por transfusión. Los procedimientos sistemáticos actuales de estimación de grupo antes de la transfusión están encaminados a descubrir estos antígenos. Los motivos de las pruebas antes de la transfusión son dos; a saber: lograr que la sangre que va a inyectarse sea verdaderamente compatible, e impedir la isoinmunización que pudiera motivar incompatibilidades futuras y enfermedad hemisoinmune del neonato.

C. *Genética del sistema ABO*

Hasta este momento, el sistema ABO se ha presentado como sistema sencillo porque, al hacerlo así, era más fácil explicar los principios de la transfusión.

Sin embargo, los eritrocitos del grupo A son de dos tipos antigénicos, A_1 y A_2, y el anticuerpo anti-A en realidad consiste en tres anticuerpos llamados α, α^1 y α^2. La genética de los subgrupos de A es compleja y no hay relación de uno a uno entre aglutinógenos y aglutininas. El anticuerpo α actúa contra las células A_1 y A_2; en cambio, el anticuerpo α_1 actúa únicamente contra los eritrocitos A_1. El anticuerpo α_2 reacciona únicamente con hematíes A_2. Los anticuerpos α_2 son poco frecuentes y débiles, y la aglutinación de los eritrocitos A_2 suele ser menos intensa que la de hematíes A_1. El antígeno en los eritrocitos AB es una molécula única que posee especificidad A y B, y no una mezcla de moléculas

Cuadro 20-3

SUBGRUPOS ABO

Antígenos en los eritrocitos	*Anticuerpos en el suero*
A_1	β (α_2, 0.5 por 100) *
A_2	β (α_1, 1.5 por 100) *
B	α α_1
O	α α_1, β
A_1B	(α_2, 3 por 100)
A_2B	(α_1, 25 por 100)

* Las aglutininas naturales α_1 y α_2 dentro del grupo A son poco frecuentes y muy débiles, y excepcionalmente causan reacciones por transfusión. Sin embargo, las pruebas antes de transfusión deben incluir clasificación de subgrupos para A_1 y A_2, por el peligro de sensibilización para transfusiones ulteriores.

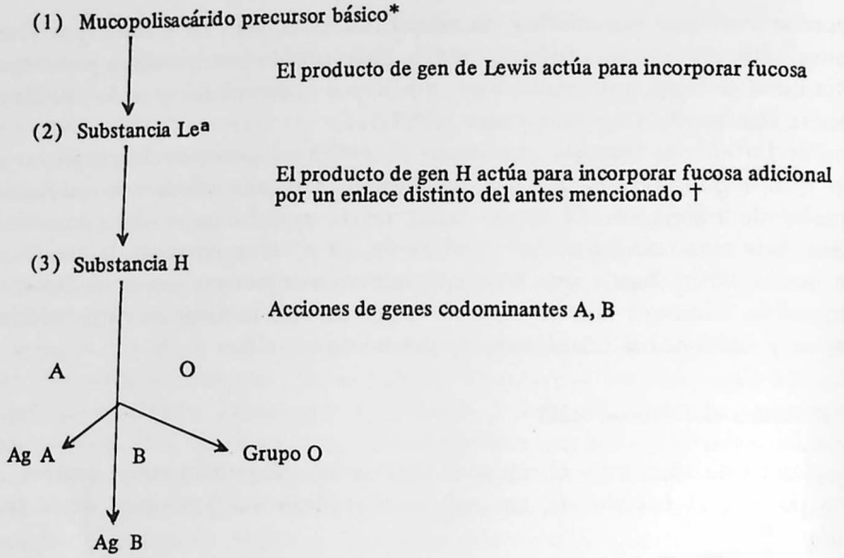


FIG. 20-1. Relaciones mutuas entre los sistemas ABO y de Lewis.

* Sujetos poco frecuentes con fenotipo "Bombay", de quienes se supone carezcan de genes *A, B* y *H,* carecen de antígenos *A, B* y *H,* en los eritrocitos y en las secreciones, pero poseen un mucopolisacárido similar que se considera la "substancia precursora básica".

† Se postula que el gen secretor (Se) activa al gen H, y que el gen no secretor (se) inhibe al gen H.

con las dos especificidades. La diferenciación entre los subgrupos de A se logra fácilmente con "lectinas", proteínas de semillas vegetales que causan aglutinación selectiva de eritrocitos.

La distribución de anticuerpos anti-A se muestra en el cuadro 20-3, que suplementa al de grupos sanguíneos ABO en el cuadro 20-2.

Los antígenos del sistema ABO parecen ser regidos por genes mutantes que provienen de un gen primitivo, llamado *H,* que rige el antígeno H. El antígeno H, que se supone originalmente se presenta en todos los seres humanos, todavía ocurre en la mayoría de las personas y sólo falta por completo en aquellas en quienes la mutación de genes del sistema ABO ha sido completa. Se presenta de manera sistemática en los eritrocitos del grupo O y A_2, variable en los hematíes B, y es débil o falta en los glóbulos rojos A_1. En consecuencia, algunos individuos de los grupos A_1 o A_1B poseen anticuerpos anti-H potentes (figura 20-1).*

Es patente que ha ocurrido mutación amplia en el gen *A,* y se ha informado de varios subgrupos de A. Como indicamos, los principales antígenos de sub-

* En común con los anticuerpos α_1 y α_2, los anticuerpos anti-H actúan de manera óptima a temperatura baja (crioaglutininas). En consecuencia, pueden causar problemas por transfusión en la cirugía con hipotermia.

grupos para los cuales hay anticuerpos naturales en el suero son A_1 y A_2. El sistema ABO, incluidos estos dos subgrupos, es regido por cuatro genes; a saber: A_1, A_2, *B* y *O.*** El gen A_1 es dominante para A_2. Excepto en el caso del antígeno A_2, la presencia de cualquier gen (o de cualesquiera genes) del sistema ABO siempre se acompaña de presencia del antígeno o los antígenos respectivos. El gen *O* probablemente sea "amorfo"; esto es: esté reprimido y no origine producción de antígeno conocido. En consecuencia, al referirse a genes y antígenos del grupo sanguíneo ABO, O significa sencillamente que faltan A o B.

Las leyes de Mendel se aplican a la herencia en el sistema ABO. Dejando a un lado por el momento los subgrupos de A, cabe considerar que la herencia dentro del sistema depende de tres genes principales, *A, B* y *O,* cada uno de los cuales tiene la facultad de ocupar el locus ABO y excluir los demás (genes alelomorfos). Es probable que el lector sepa que los caracteres hereditarios son regidos por genes, los cuales son estructuras de DNA que transportan información, localizadas en sitios definidos (loci) de los cromosomas. Un cromosoma puede ser portador de muchos genes, pero un locus dado sólo puede acomodar un gen. Cada gen por lo regular rige un carácter. Los cromosomas se presentan en pares en las células somáticas (no sexuales) de la economía; sin embargo, cada par de cromosomas se separa al formarse los espermatozoos y los óvulos, de manera que cada una de las células sexuales posee únicamente uno de cada par de cromosomas de las células somáticas. Las células somáticas

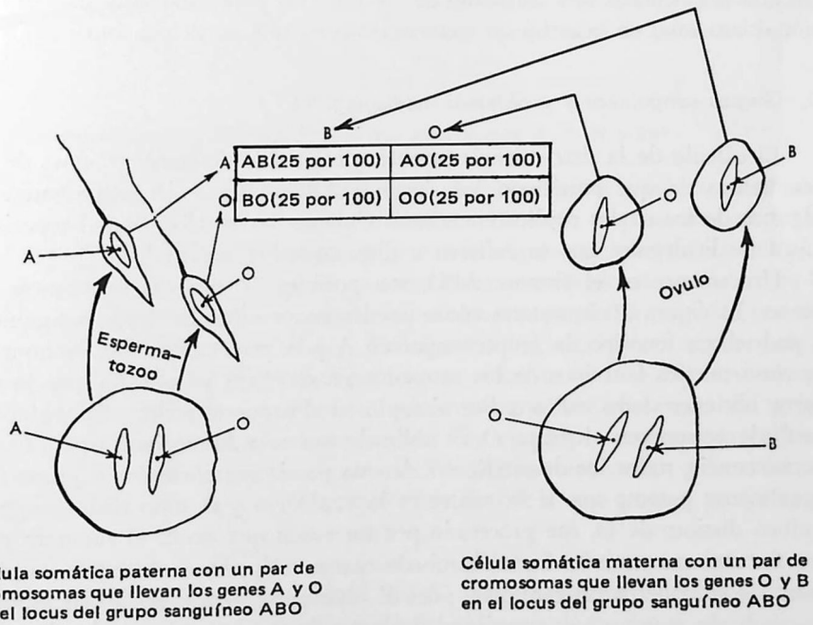


FIG. 20-2. Ilustración de la frecuencia de los genotipos en descendientes de sujetos de grupo sanguíneo ABO.

** Las letras utilizadas para designar genes del sistema ABO suelen ser cursivas.

del ser humano tienen 22 pares de cromosomas no sexuales, llamados "autosomas", y dos cromosomas sexuales, que en la mujer tienen igual tamaño y se llaman XX. El varón posee un cromosoma X y un cromosoma sexual más pequeño llamado Y. Excepto por los cromosomas sexuales del varón, se supone que los cromosomas de cada par son idénticos en lo que se refiere a la capacidad de los diversos loci para ser portadores de determinados genes, pero no respecto a los genes que en realidad son incluidos. Por ejemplo: el gen particular en un locus en un miembro de un par de cromosomas puede diferir del gen que lleva el otro cromosoma (heterocigoto) o ser idéntico a él (homocigoto).

Dado que cada célula somática humana posee un par de cromosomas de grupo sanguíneo ABO, cada uno de los cuales incluye el locus ABO, es patente que la combinación de genes de este par cromosómico (genotipo) para un individuo dado resultante del apareamiento de dos individuos puede predecirse, y calcularse la frecuencia. En la figura 20-2 se ilustran las combinaciones de genes de los padres y la frecuencia de los genotipos de los descendientes. Se muestra cómo los cromosomas pareados de la célula somática paterna de genotipo AO (fenotipo A) y la célula somática materna de genotipo BO (fenotipo B) experimentan segregación al pasar al espermatozoo o el óvulo y se recombinan al ocurrir fecundación. Cada uno de los cuatro genotipos representados en los descendientes, AB, AO, BO y OO, ocurrirán con la frecuencia calculada de 25 por 100. Dado que están representados los cuatro fenotipos AB, A, B y O, la frecuencia calculada será asimismo de 25 por 100 para cada uno. Esta distribución, claro está, no ocurrirá en apareamiento en que participan otros genotipos.

D. *Grupos sanguíneos y problemas medicolegales*

El cálculo de la descendencia posible e imposible de combinaciones de apareamientos en que participan los sistemas ABO y otros de grupo sanguíneo, algunos de los cuales explicaremos más adelante, ha tenido utilidad especial en casos medicolegales que se refieren a disputas sobre paternidad.

Unicamente en el sistema ABO, son posibles 21 uniones genotípicas diferentes. La figura 20-2 muestra cómo pueden nacer niños de grupo sanguíneo O a padres con fenotipo de grupo sanguíneo A y B, respectivamente. Aunque sólo se conozcan los fenotipos de los supuestos progenitores y del niño, por lo regular se obtienen datos valiosos. Por ejemplo: si el supuesto padre y la madre comprobada pertenecen al grupo O, es obligado que sean homocigotos para O y, en consecuencia, todos los descendientes de esta pareja pertenecerán al grupo O. Es igualmente patente que si la madre es la verdadera y el niño tiene grupo sanguíneo distinto de O, fue procreado por un varón que no es el supuesto padre.

En algunos casos se ha comprobado que ni el padre ni la madre supuestos eran los verdaderos progenitores, pues el niño pertenecía a un grupo sanguíneo que indicaba que no había posibilidad alguna de ser descendiente de ninguno de los progenitores, fuese cual fuese la persona con que se hubiesen unido. En la mayor parte de los estados de la Unión Americana, las pruebas de estimación de grupos sanguíneos en casos medicolegales que se refieren a paternidad sólo

son admisibles cuando excluyen la posibilidad de que el acusado pudiera ser el padre, por el sencillo motivo de que es casi imposible probar que una persona diferente del acusado no haya podido ser el progenitor. En casos en que se disputa la paternidad o la maternidad entre sujetos caucásicos mixtos, la probabilidad máxima de excluir el supuesto padre acusado falsamente es de 70 por 100. Cuando se confunden niños en la sala de neonatos, las probabilidades de identificación exacta por estimación de grupos sanguíneos fácilmente pueden aumentar a 90 por 100 y, valiéndose de antisueros raros, a más de 99 por 100. Pueden ocurrir, claro está, accidentes genéticos poco corrientes que restan validez a los datos serológicos.

Dado que los antígenos de grupos sanguíneos principales están ampliamente distribuidos en la economía, el grupo sanguíneo principal de un individuo puede precisarse, con pocas excepciones, a partir de manchas de sangre o de otros líquidos o tejidos corporales. Para ello, se estima la capacidad de estas substancias de absorber anticuerpos anti-A y anti-B.

La estructura de una substancia macromolecular dada puede variar en diferentes individuos de una especie; tales diferencias estructurales en las proteínas séricas de distintos individuos (polimorfismo macromolecular), que pueden descubrirse por métodos físicos o serológicos, se han advertido para haptoglobulinas, transferrinas, globulinas alfa$_2$, inmunoglobulinas y lipoproteínas beta. Estas diferencias brindan otro requisito para establecer la paternidad o la maternidad. Por ejemplo: en los caballos, la prueba de la transferrina está aceptada por el Jockey Club de América para establecer la paternidad de animales de pura sangre.

E. *Carácter químico y distribución de las substancias A, B, H y Le^a*

Estas substancias polisacáridas en forma de glucolípidos solubles en alcohol se presentan en la membrana de los eritrocitos. También se presentan en forma de mucopolisacáridos hidrosolubles en secreciones mucosas, secreciones del páncreas y sudor. Cabe suponer que los determinantes serológicamente reactivos de los polisacáridos sean cadenas laterales relativamente pequeñas portadas por distintos complejos macromoleculares. La especificidad serológica, regida por la porción de carbohidrato de la molécula, no se circunscribe a la especie humana, y muchas substancias antigénicamente relacionadas a las substancias del grupo sanguíneo pueden aislarse de varias fuentes. Por ejemplo: se presentan substancias relacionadas con antígeno A en mucina gástrica del cerdo, saliva del caballo, neumococo de tipo XIV y eritrocitos de oveja que poseen antígeno de Forssman.

Las substancias A, B y H se presentan en diversas células y en muchos productos celulares en todo el organismo. En 80 por 100 de los individuos, aproximadamente, llamados "secretores", también aparecen en varias secreciones que poseen mucopolisacáridos, entre ellas la saliva. Estos antígenos secretados son mucopolisacáridos hidrosolubles, en lo cual se diferencian de los componentes glucolípidos de las células, solubles en alcohol. El estado secretor es indepen-

diente de los antígenos A, B y H del páncreas y las glándulas sudoríparas. Los estados secretor y no secretor son regidos por los genes Se y se, respectivamente. Se advierte íntima relación entre los grupos sanguíneos Lewis (Le) y el estado secretor, pues los secretores que pertenecen a los genotipos SeSe y Sese por lo regular no presentan el antígeno Le^a, y los no secretores de genotipo sese por lo regular presentan el antígeno Le^a. No se ha dilucidado el mecanismo por virtud del cual los genes Lewis y secretor influyen en los genes ABO para regir el estado secretor. Sin embargo, en la figura 20-1 se presenta la hipótesis de Watkins y Morgan.

Las substancias A, B y H aparecen en el embrión en término del primero al segundo meses de la vida. Suelen estar parcialmente desarrollados al nacer y en los eritrocitos los hay en cantidad que se estima es, aproximadamente, 20 por 100 de la concentración característica del adulto. Por ello, es más difícil estimar el tipo de las células del neonato que las del adulto. La concentración de antígenos aumenta gradualmente con la edad hasta llegar a cifras de adulto hacia los 20 años, y permanece constante hasta la vejez, cuando puede presentar algo de disminución.

F. *Carácter y distribución de los anticuerpos del sistema ABO*

Los anticuerpos que se presentan en el suero de un individuo y aglutinan las células de otro de la misma especie se llaman isoaglutininas. Los que ocurren de manera natural sin estímulo antigénico comprobado se han llamado anticuerpos naturales o "fisiológicos", y los que se presentan como resultado de estimulación comprobada por antígeno se llaman anticuerpos "inmunitarios" o "inmunes". Aunque los anticuerpos IgG, IgA e IgM pueden presentarse en forma natural o como anticuerpos inmunitarios, tiene interés destacado que, si bien los anticuerpos naturales del sistema ABO son principalmente del grupo IgM, los anticuerpos "inmunes" pertenecen principalmente a la clase IgG. Los anticuerpos de la clase molecular IgA pueden presentarse en cantidades insignificantes como anticuerpos naturales y en mayor concentración como anticuerpos inmunitarios. Los anticuerpos naturales de grupos sanguíneos mayores casi siempre se presentan en el suero si los glóbulos rojos carecen de los antígenos respectivos, A o B. Hay excepciones en aproximadamente 8 personas por 1 00 000, de la índole de individuos con agammaglobulinemia, hipoagammaglobulinemia, leucemia crónica y quimerismo de grupos sanguíneos.

La concentración de anticuerpos naturales de grupos sanguíneos ABO puede variar en el mismo individuo y según las estaciones del año.

Se afirma, en general, que los anticuerpos de grupos sanguíneos principales son "fisiológicos" en el sentido de que surgen exclusivamente por motivos genéticos, independientemente de estímulo antigénico. Sin embargo, se ha propuesto que los anticuerpos de esta índole resultan de estímulo natural por antígenos extraños omnipresentes en el medio, que por azar poseen antígenos polisacáridos que presentan reacción cruzada con los antígenos del grupo sanguíneo. Dado que estos antígenos tienen distribución amplia en la naturaleza y se

presentan en materiales de la índole de polvo inhalado, alimentos y bacterias en el intestino, se supone que el ser humano está expuesto de manera constante e intensa a ellos. En caso de que los anticuerpos naturales de grupo sanguíneo resulten de estimulación por los antígenos antes mencionados, su carácter de polisacáridos pudiera explicar la observación de que los anticuerpos naturales de grupos sanguíneos mayores son principalmente IgM, porque las cantidades pequeñas de polisacáridos tienden a estimular la producción de anticuerpos IgM y no de IgG. Sin embargo, no se han dilucidado los factores que influyen en la producción de las varias clases moleculares de anticuerpos, y es notable que la inyección de substancias de grupo sanguíneo de seres humanos brinde respuestas variables. Los individuos de grupos A y B forman principalmente anticuerpos de grupos sanguíneos mayores IgM; en cambio, los sujetos de grupo O producen anticuerpos IgG e IgM. Como suele ocurrir con los antígenos polisacáridos, el título de anticuerpos inmunes anti-A y anti-B permanece elevado años después de la administración de antígeno de grupo sanguíneo. Se desconoce el carácter de la inducción de anticuerpos naturales de grupos sanguíneos, y no goza de gran favor la "teoría de antígeno extraño", por virtud de las observaciones de que a menudo hay anticuerpo anti-I (que se define en el apartado H), en la sangre del cordón umbilical, y que con frecuencia se advierten anticuerpos naturales que actúan contra antígenos circunscritos a los eritrocitos. Dado que los anticuerpos IgM "naturales" tienden a actuar de manera óptima a temperatura baja, y que los anticuerpos "inmunes" IgM son "calientes", es posible que los primeros sean producidos por una población especial de células que no responden al estímulo de antígenos. Los anticuerpos en un suero específico para un antígeno de grupo sanguíneo a menudo pertenecen a más de una clase, de la índole de IgG, IgM, y a veces IgA. Ello ha motivado mucha confusión acerca de las propiedades de los diversos anticuerpos. En relación con lo anterior, merece la pena señalar que en muchas especies de animales hay anticuerpos fisiológicos que fortuitamente aglutinan los eritrocitos de otras especies.

Desde el punto de vista de la conducta funcional, la clasificación más útil de todos los anticuerpos de grupo sanguíneo parecería ser la fundada en subclases. El hecho de que los anticuerpos "naturales" de grupo sanguíneo y los llamados anticuerpos "inmunes" de grupo sanguíneo suelen ser mezclas de proporción variable de anticuerpos IgM e IgG, probablemente manifieste el carácter de los antígenos estimulantes; esto es: polisacáridos puros de grupos sanguíneos o polisacáridos conjugados a otras substancias. Las actividades de los anticuerpos de grupo sanguíneo contra varios antígenos muestran una norma muy variada, difícil de predecir fundándose en la clase de anticuerpos. Estas variaciones dependen, en gran medida, de diferencias en el carácter y la distribución de los antígenos sobre la superficie celular (cuadro 20-4).

Los anticuerpos naturales de grupos sanguíneos principalmente pertenecen, en gran medida, a la clase IgM; por ello, son funcionalmente "completos", tienen actividad aglutinante en solución salina y activan C′ para causar hemólisis. Con excepción de los anticuerpos anti-A, anti-B y algunos anticuerpos anti-M

Cuadro 20-4

DISTRIBUCIÓN Y PROPIEDADES DE LOS ANTICUERPOS ABO Y Rh QUE SUELEN CAUSAR REACCIONES POR TRANSFUSIÓN *

	Transportados a través de la placenta	*Clase de inmunoglobulina principal*	*Actividad de anticuerpo*	*Temperatura óptima*	*Activa C'*
Anticuerpos fisiológicos o normales contra antígenos † A y B del sistema ABO	No	IgM (completo)	Hemolítico, aglutinación en medio salino	4° a 20°C	Sí
Anticuerpos "inmunes" contra antígenos A y B del sistema ABO	Sí	IgG (completo) o IgG (funcionalmente incompleto)	Hemolítico, aglutinación en medio salino	37°C	Sí
			No hemolítico, aglutinación en medio coloidal o con eritrocitos tratados con enzimas	37°C	No
	No	IgM (completo)	Hemolítico, aglutinación en medio salino	37°C	Sí
	No	IgM (completo)	No hemolítico, aglutina en aglutinante en medio salino	37°C	Sí
Anticuerpos "inmunes" anti-D	Sí	IgG (funcionalmente incompleto)	No hemolítico, aglutinación en medio coloidal o con eritrocitos tratados con enzimas	37°C	No

* A menudo en un suero dado hay varias clases de anticuerpos contra un antígeno eritrocítico, que incluyen IgG, IgM y a veces IgA. Ello ha motivado gran confusión.

† Los anticuerpos fisiológicos se presentan de manera natural en el suero siempre que falta antígeno sobre los eritrocitos; en cambio, los anticuerpos "inmunes" surgen como resultado de estímulo por antígeno.

del sistema MN, la mayor parte de los anticuerpos de grupo sanguíneo que tienen la facultad de aglutinar eritrocitos (incluidas las crioaglutininas naturales) son IgM. Los anticuerpos IgM pueden no aglutinar a 37°C y, en cambio, actuar como "anticuerpos incompletos" a esta temperatura. En cambio, muchos de los isoanticuerpos "inmunes" tienen propiedad hemolítica potente, pero pocos tienen capacidad de aglutinación en medio salino. A causa de su propiedad hemolítica, los "isoanticuerpos inmunes" son especialmente peligrosos en casos de incompatibilidad en transfusiones.

Los anticuerpos naturales IgM de grupo sanguíneo suelen actuar mejor a temperatura baja (4°C a 20°C) que a 37°C; en cambio, los anticuerpos IgG de grupo sanguíneo suelen reaccionar con la misma intensidad a 37°C que a temperaturas más bajas. Muchos anticuerpos IgG son funcionalmente univalentes (incompletos) y no causan hemaglutinación en medio salino. Sin embargo, por lo regular producen aglutinación de eritrocitos en disolventes coloidales, generalmente sensibilizan a eritrocitos a la prueba de antiglobulina y aglutinan glóbulos rojos tratados con enzimas.

Cualquiera de los anticuerpos IgG antieritrocíticos del feto limitados al suero sólo se presentará en los niños cuyos eritrocitos son compatibles con el suero materno. Cuando los glóbulos rojos del producto son incompatibles con el suero de la madre, los anticuerpos IgG maternos anti-eritrocito en el feto pueden limitarse a las células o presentarse en ellas y en el suero. En algunos casos de incompatibilidad entre los glóbulos rojos del feto y el suero de la madre, los eritrocitos del producto pueden ser revestidos tan ampliamente por anticuerpos "inmunes" incompletos de especificidades variables que se "bloquean" las pruebas de aglutinación con sueros conocidos para grupos. Los anticuerpos anti-eritrocito de la clase IgG siempre son de origen materno y, en consecuencia, se adquieren pasivamente. Desaparecen unos meses después del nacimiento y son substituidos por anticuerpos IgM que son producidos de manera activa por el neonato.

Dado que los anticuerpos de grupos sanguíneos mayores no son formados por pacientes de agammaglobulinemia, la prueba de su producción activa por inyección de glóbulos rojos incompatibles es examen diagnóstico de selección adecuado cuando se sospecha agammaglobulinemia.

G. *Relación de grupos sanguíneos mayores con la enfermedad*

Cuando dos loci de un cromosoma están muy cerca entre sí, los genes que poseen a menudo permanecen en el mismo segmento del cromosoma durante la división meiótica. En consecuencia, los genes y los factores regidos por los genes de estos "loci ligados" se heredan juntos. Aunque algunas enfermedades pueden guardar relación con grupos sanguíneos, no se ha dilucidado el significado de estas relaciones, y pudieran depender de eslabonamiento genético al azar o asociarse directamente a causa de alguna ventaja selectiva para la supervivencia. Son ejemplos la gran frecuencia de úlcera duodenal, adenoma hipofisario y toxemia gravídica en individuos de grupo O, y de carcinoma gástrico

y bronconeumonía en individuos de grupo A. También se ha informado relación entre la úlcera duodenal y los no secretores de substancias A y B.

H. *Grupos sanguíneos menores*

En los eritrocitos de todos los sujetos hay algunos antígenos de glóbulos rojos humanos. Dado que ningún ser humano normal responde inmunológicamente a estos antígenos, carecen de importancia para las transfusiones sanguíneas o la enfermedad hemisoinmune (enfermedad Rh) del neonato. Además del sistema principal de grupos sanguíneos ABO, se conocen más de 40 sistemas de "grupo sanguíneo menor" o "secundario", en los cuales el cuadro de distribución de los antígenos varía entre distintos sujetos.

Con excepción del sistema Rh, no explicaremos en detalle los sistemas secundarios de grupos sanguíneos. Merece mencionarse el recién descubierto sistema Xg, pues es el primer sistema de grupo sanguíneo ligado al sexo y ayudará a hacer mapas del cromosoma X humano.

El sistema Ii también tiene interés particular porque es un caso en el cual ocurre cambio de la antigenicidad después del nacimiento. Los eritrocitos del neonato, ricos en antígeno i y pobres en antígeno I, pierden el antígeno i y ganan antígeno I durante el primer año de la vida. En alguno que otro fetos, el antígeno i nunca es substituido por el I. En el suero de personas con anemia hemolítica autoinmunitaria de "tipo frío" suele haber anticuerpo anti-I.

I. *Sistema Rh*

El sistema Rh de antígenos de grupo sanguíneo fue descubierto por Landsteiner y Wiener en 1940. El más potente del sistema se llamó "antígeno Rhesus (Rh)" porque se descubrió inicialmente en la mona *Macaca rhesus*. Pronto se advirtió que el antígeno Rh era la causa de la mayor parte de reacciones por transfusión que antes no se explicaban fundándose en incompatibilidad ABO, y de la enfermedad hemoisoinmune del neonato.*

En etapa inicial, Landsteiner y Wiener reconocieron sólo un antígeno en el sistema Rh, el antígeno Rh. Advirtieron que alrededor de 15 por 100 de sujetos de origen caucásico mixto carecían de antígeno Rh; esto es: eran Rh negativos, y que 85 por 100 poseían el antígeno Rh, o eran Rh positivos.

Estudios ulteriores comprobaron que el sistema Rhesus de antígenos es muy complejo. Al igual que ocurre con otros sistemas de grupos sanguíneos, la complejidad parece haber resultado de muchas mutaciones.

Dos sistemas de nomenclatura son de uso corriente; el primero es el de Wiener, y el segundo el sistema inglés de Fisher y Race. Consideramos más conveniente utilizar este último porque es sencillo y más comprensible, pues los

* Son sinónimos de enfermedad hemisoinmune los siguientes: "enfermedad Rh", "eritroblastosis fetal", "enfermedad hemolítica del neonato", "enfermedad por hemisosensibilización", y el nombre más adecuado de "enfermedad por hemoaloanticuerpo".

nombres que designan los genes y los antígenos son idénticos. Considerando la discusión actual acerca de la genética del sistema Rh, y a pesar de que es costumbre actual la nomenclatura doble (reglamento de los Institutos Nacionales de Salud) sólo consideramos necesario y conveniente que el estudiante de medicina aprenda un sistema.

Según el sistema británico, hay tres loci íntimamente ligados, cada uno de los cuales está ocupado por uno de dos genes alélicos, C o c, D o d y E o e.

Considerando que no se ha descubierto anticuerpo anti-d, es posible que no haya antígeno d. Sin embargo, se comprueba su existencia teórica sobre eritrocitos homocigotos para d, porque no reaccionan con anticuerpo anti-D.

Dado que no hay translocación recíproca normal en el sistema Rh, cabe suponer que los tres loci propuestos están tan cercanos que no puede ocurrir el fenómeno mencionado, o que gran número de genes ocupan el mismo locus.

Según la teoría de los alelos múltiples hay ocho genes y 36 posibles genotipos. Otros antígenos descubiertos en fecha reciente que pudieran ser productos combinados de genes Rh se llaman f, Ce y G. El antígeno G se comporta como si fuese una combinación de C y D, y el antígeno f como combinación de c y e. Además, está comprobado que los antígenos C y D presentan subgrupos que aparentemente resultaron de mutaciones. Es poco frecuente que estos antígenos adicionales del sistema Rh tengan importancia respecto a las incompatibilidades, y es conveniente que el estudiante de medicina enfoque la atención en los seis genes y antígenos principales postulados inicialmente.

Los seis símbolos principales del sistema británico que corresponden a los símbolos del sistema de Wiener de nomenclatura son como sigue: D = Rh_o; C = rh′; E = Rh″; d = Hr_o; c = hr′, y e = hr″.

Los 36 posibles genotipos ocurren con frecuencia variable, la cual es regida por la frecuencia con la cual pueden ocurrir las distintas combinaciones de genes en un solo cromosoma. En el cuadro 20-5 se enumeran los genotipos más frecuentemente observados, representados en 92 por 100 de la población caucásica mixta. El numerador designa la combinación de genes en un cromosoma, y el denominador la combinación de genes en el segundo cromosoma del par.

Cuadro 20-5

FRECUENCIA DE GENOTIPOS CORRIENTES EN UNA POBLACIÓN CAUCÁSICA MIXTA

Tipo Rh	*Genotipo*	*Frecuencia en porcentaje*
Rh positivo	CDe/cde	33
	CDe/CDe	16
	CDe/cDE	12
	cDe/cde	11
	cDE/cDE	2
	cDe/cde	2
Rh negativo	cde/cde	15

Debe señalarse que todos los genotipos que poseen el gen D y, en consecuencia, el antígeno D, se llaman Rh positivos, y que el genotipo cde/cde que carece del antígeno D es Rh negativo. Hay dos genotipos adicionales poco frecuentes Rh negativos; a saber: Cde/cde y cdE/cde.

Es patente que, dado que alrededor de 15 por 100 de los sujetos de raza caucásica mixta pertenecen a un genotipo y son Rh negativos; esto es: carecen del antígeno Rh D, alrededor de 85 por 100, a los que corresponden los demás genotipos, deben poseer el antígeno D; esto es: son Rh positivos. Algunos eritrocitos D positivos reaccionan débilmente con anticuerpo anti-D y se necesitan pruebas especiales de antiglobulina para descubrirlos; se llaman eritrocitos D^u.

En común con la distribución irregular de la mayor parte de los demás antígenos de grupo sanguíneo en el ser humano, la distribución de los antígenos Rh varía mucho en distintos grupos étnicos y raciales. En 95 a 99 por 100 de orientales, sujetos de raza cobriza y negros se presenta antígeno D; sin embargo, sólo ocurre en 65 por 100 de los vascos. Dado que el antígeno D potente causa la mayor parte de los casos de enfermedad hemisoinmune, este padecimiento varía entre distintos grupos raciales, y principalmente de acuerdo con las oportunidades para incompatibilidad D; esto es: feto D positivo y madre D negativa. En consecuencia, la enfermedad Rh es casi desconocida entre los chinos y debe ser más frecuente entre los vascos.

J. *Carácter químico y distribución de los antígenos Rh*

No se ha dilucidado el carácter químico de los antígenos Rh; aparecen en el estroma de los eritrocitos incluso entre el vigésimo y el cuadragésimo días de la vida intrauterina, y están bien desarrollados al nacer. Su presencia en otro sitio no se ha comprobado con certeza, y es discutible que se presenten en libertad en cuanto a las células. Al igual que ocurre con muchos otros antígenos de grupo sanguíneo, la cantidad de antígenos Rh en la célula parece estar en razón directa de la potencia de la influencia genética (efecto de dosis de gen), pues las células de sujetos homocigotos son más ricas en antígeno que las de heterocigotos. Lo anterior ha tenido algo de utilidad para precisar genotipos. La antigenicidad de antígenos Rh es la siguiente, en orden decreciente de intensidad: D, c, E, C y e. El antígeno c es bastante menos antigénico que el D.

Aunque los glóbulos rojos de monos y primates poseen antígenos Rh, sólo reaccionan con anticuerpos de origen humano a condición de que los hematíes sean tratados por enzimas proteolíticas.

En comparación con la mayor parte de los antígenos, los del sistema Rh no son particularmente potentes al administrarlos por vía intravenosa. La respuesta a incluso el más potente de ellos, el antígeno D, es débil. Después de inyección intravenosa de una dosis pequeña de eritrocitos D positivos, sólo 50 por 100 de los individuos responden con anticuerpos demostrables. Cuando se administran por otras vías, de la índole de inyección intramuscular, la respuesta es mucho mayor, quizá porque el antígeno no es destruido tan eficazmente como cuando se administra por vía intravenosa. Sin embargo, una vez

que han aparecido anticuerpos IgG incompletos, pueden persistir varios decenios. En cambio, los anticuerpos IgM completos desaparecen en término de meses, o de unos años como máximo.

K. *Carácter y actividades biológicas de los anticuerpos Rh*

Los anticuerpos anti-R son más activos a 37°C que a temperaturas inferiores. Los anticuerpos IgM anti-D causan aglutinación débil de eritrocitos en medio salino a 37°C; en cambio, no la producen los anticuerpos IgG, pero pueden descubrirse por otros medios, de la índole de estimar la capacidad para aglutinar células en albúmina al 20 por 100, bloquear la acción aglutinante de aglutininas salinas comprobadas (prueba de bloqueo), aglutinación de eritrocitos tratados con tripsina, o resultado positivo en la prueba de Coombs. Estos anticuerpos se llaman "incompletos" o "bloqueadores". El descubrimiento de anticuerpos Rh IgG incompletos es muy importante, pues parecen atravesar la placenta más fácilmente que los anticuerpos "aglutinantes salinos" IgM y ser la causa principal de la enfermedad hemisoinmune del feto y el neonato (ver cap. 21). Los anticuerpos anti-D no fijan ni activan complemento, pero producen destrucción de los hematíes en el feto eritroblastótico al preparar los glóbulos rojos para adherencia a macrófagos del sistema reticuloendotelial. Dado que los anticuerpos Rh sobre los eritrocitos son citófilos para macrófagos, estos hematíes revestidos se adhieren a los macrófagos. A causa de la adherencia a macrófagos, se tornan osmóticamente frágiles y se fragmentan sin que ocurran hemólisis por C′ ni fagocitosis (ver cap. 12). Los fragmentos de los hematíes en desintegración probablemente sean fagocitados.

La prueba más sensible para descubrir anticuerpos anti-D en el suero es la prueba indirecta de Coombs que se efectúa con hematíes tratados con papaína. Dado que el número de receptores D expuestos sobre el eritrocito normal no tratado se estima en cifra muy baja, de 2 000 a 5 000, es posible que el tratamiento con papaína sirva para descubrir determinantes antigénicos adicionales sobre las células y, por ello, aumente su aglutinabilidad.

L. *Grupos sanguíneos en animales*

Se han descubierto grupos sanguíneos en animales, fundados en anticuerpos naturales. Sin embargo, los anticuerpos naturales de grupo sanguíneo ocurren con menor regularidad en los animales que en el ser humano, y, en términos generales, la estimación del grupo sanguíneo en los animales se funda en anticuerpos inmunitarios que se producen por inmunización con eritrocitos.

M. *Pruebas de compatibilidad antes de efectuar transfusión de sangre humana*

El primer propósito de las pruebas de compatibilidad antes de la transfusión es elegir un donador cuya sangre no produzca "reacción por transfusión" en el receptor. El segundo propósito es seleccionar un donador semejante al receptor respecto a aquellos antígenos de grupo sanguíneo que entrañan el pe-

ligro máximo de sensibilizar al receptor para transfusiones sanguíneas ulteriores y, en la mujer, de predisponerla a tener fetos con enfermedad hemisoinmune (ver cap. 21). Dado que los antígenos que más comúnmente causan reacciones por transfusión y enfermedad hemisoinmune pertenecen a los sistemas ABO y Rh, el primer paso sistemático es elegir un donador que pertenezca al mismo grupo sanguíneo ABO, y al grupo sanguíneo D del sistema Rh del receptor. No debe administrarse sangre D positiva a sujetos D negativos; en cambio, no está contraindicado administrar sangre D negativa a sujetos D positivos. El motivo de que no se haga lo anterior sistemáticamente es, claro está, conservar el suministro limitado de sangre D negativa. En mujeres antes de la etapa reproductora y durante la misma, también conviene como prueba de compatibilidad estimar los grupos respecto al antígeno K (Kell) y el antígeno C del sistema Rh.

El segundo tiempo es el de la prueba cruzada directa. La prueba directa "menor", se efectúa al mezclar el suero del donador o el plasma heparinizado del mismo con los eritrocitos del receptor durante 30 minutos; la prueba "mayor" de compatibilidad cruzada consiste en mezclar los glóbulos rojos del donador con el suero del receptor. Las pruebas cruzadas también sirven para comprobar la exactitud de la estimación de grupos ABO y, además, ayudan a descubrir algunas incompatibilidades en que participan otros sistemas antígeno-anticuerpo. Los sujetos que han recibido otras transfusiones pueden presentar, desde luego, anticuerpos contra antígenos diferentes de los de los sistemas ABO y Rh (ver cap. 21). Dado que algunos "anticuerpos incompletos" IgG peligrosos no se descubren por la sencilla prueba de compatibilidad cruzada, es costumbre examinar el suero reciente del donador y del receptor por la prueba indirecta de Coombs (ver cap. 10). Además, se incluye una prueba duradera de aglutinación salina (60 a 90 minutos) a 20°C a 25°C, porque las aglutininas salinas débiles no se descubren en la sangre del receptor por las pruebas cruzadas de compatibilidad antes mencionadas. Si se utilizan donadores de grupo O como universales, debe precisarse el título de anticuerpos del suero del donador y sólo se empleará la sangre en la cual sea bajo.

En casos especiales, de la índole de cirugía a corazón abierto que exige gran volumen de sangre, cirugía con hipotermia, pacientes que necesitan transfusiones repetidas y neonatos con enfermedad hemolítica inmunitaria, a menudo se presentan problemas muy complejos de estimación de grupo y de pruebas de compatibilidad. En estas circunstancias, se requieren métodos especiales, de la índole de pruebas para hemólisis, pruebas para anticuerpos en productos de elución de eritrocitos, y estimaciones del tiempo de semidesintegración en la circulación después de transfusión con pequeño número de eritrocitos marcados. En la figura 20-3 se presentan pruebas de aglutinación de intensidad diferente.

Las pruebas de compatibilidad con la sangre de donador y receptor deben efectuarse invariablemente antes de la transfusión, si es posible, sea cual sea la edad del receptor, y siempre "inmediatamente antes" de cada transfusión, pues la sensibilidad de un receptor puede cambiar rápidamente.

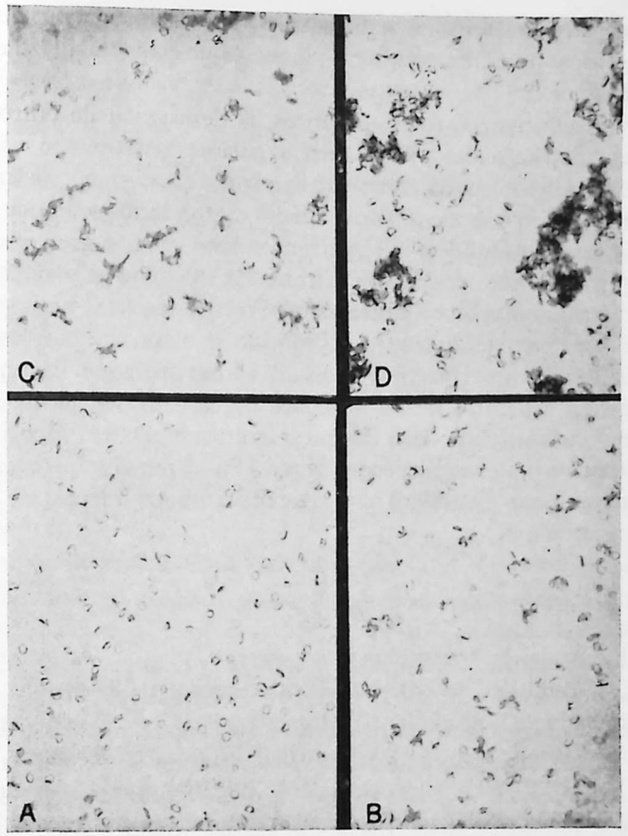


FIG. 20-3. Pruebas de aglutinación de distinta intensidad. Pruebas cruzadas de compatibilidad antes de transfusión. A = negativa; B = hemaglutinación débil; C = hemaglutinación moderada; D = hemaglutinación intensa.

N. *Mecanismos de destrucción de los eritrocitos transfundidos*

Los hematíes alógenos transfundidos experimentan destrucción apresurada si en el receptor hay anticuerpos incompatibles preformados en la fecha de la transfusión. La respuesta anamnésica del receptor también puede contribuir a la destrucción apresurada, por el aumento temprano de anticuerpos después de la inyección. Sea cual sea la compatibilidad estimada por las pruebas antes de la transfusión, los eritrocitos inyectados presentan semidesintegración más breve que las células autólogas en 5 por 100 de los casos, aproximadamente, porque nunca se logran estimación de grupo y pruebas cruzadas sanguíneas perfectas para todos los antígenos y, en consecuencia, pueden desarrollarse anticuerpos destructores. Es probable que en muchos casos no ocurra destrucción apresurada porque el gran volumen de sangre inyectada establece tolerancia inmunológica.

Los eritrocitos almacenados se hemolizan más fácilmente por sueros débilmente hemolíticos que los recientes, porque adquieren fragilidad durante el almacenamiento.

Cuando los anticuerpos son hemolíticos, la destrucción de eritrocitos administrados por transfusión es incluso más rápida in vivo que in vitro, y ocurre destrucción al por mayor intravascularmente en término de minutos. La cantidad de anticuerpo y de C′ son, desde luego, factores limitantes. Si los anticuerpos no son hemolíticos y su acción es débil, gran porcentaje de los eritrocitos transfundidos se retienen en término de 30 minutos a una hora, principalmente en el bazo. Si el título de anticuerpo es alto, gran parte de la destrucción ocurre en el hígado. Es probable que muchos de los eritrocitos sean fagocitados por macrófagos y destruidos, con liberación de pigmentos de hemoglobina. La capacidad de los fagocitos del sistema reticuloendotelial y la concentración de anticuerpo son factores limitantes de este tipo de destrucción de eritrocitos que no depende de C′. En sistemas especiales, como el Rh, los eritrocitos son destruidos por actividades no fagocitarias de los macrófagos (ver apartado K).

O. *Peligros de la transfusión de sangre y plasma*

Los peligros de la transfusión de sangre y plasma incluyen sobrecarga circulatoria; transmisión de enfermedades infecciosas de la índole de ictericia por suero homólogo, brucelosis, paludismo y sífilis; sensibilización pasiva de tipo Prausnitz-Küstner; "choque" por toxinas bacterianas de sangre contaminada, y las llamadas "reacciones verdaderas por transfusión" dependientes de incompatibilidad inmunológica. Explicaremos más minuciosamente las reacciones por transfusión y las infecciones.

P. *Reacciones verdaderas por transfusión*

Las reacciones graves por transfusión son poco frecuentes, principalmente a causa de los métodos actuales de hacer pruebas cuidadosas de compatibilidad de eritrocitos en los bancos de sangre. Ocurren reacciones por transfusión dependientes de incompatibilidad en que participan leucocitos, plaquetas y seroproteínas de alotipo, pero son de orden secundario en comparación con las dependientes de incompatibilidad de eritrocitos.

Siempre que sea posible, el paciente debe estar lúcido durante la transfusión y acompañado constantemente por alguien.

Los síntomas de reacción por transfusión suelen aparecer en etapa incipiente de la inyección e incluyen estos, por lo regular: sensación de calor en el trayecto de la vena utilizada para la inyección, rubor facial, *dolor lumbar* profunda, dolor constrictivo en tórax, escalofríos, fiebre, desvanecimiento y cefalalgia. Las únicas dos manifestaciones que pueden observarse en pacientes "drogados" o anestesiados son hipotensión y hemorragia excesiva.

Cabe suponer que el complejo de estroma eritrocítico:Ac:C′ de los glóbulos rojos que experimentan lisis y no la hemoglobina sea el agente activo más importante que contribuya a causar los síntomas y la patología de las reacciones inmediatas por transfusión. La lisis masiva de eritrocitos producida al inyectar agua no causa efectos semejantes. Los cambios circulatorios incluyen eritrofagocitosis, leucopenia, afibrinogenemia, alargamiento del tiempo de coagulación y hemorragia.

La anuria, que a menudo coexiste con las reacciones mortales por transfusión, se consideraba dependiente de los efectos de la hemoglobina (Hb) liberada por los eritrocitos que experimentaron lisis. Pruebas recientes indican que el daño renal es producido cuando la excreción de abundante hemoglobina se acompaña de dificultad del riego sanguíneo renal, como puede resultar de espasmo vascular. Las reacciones mortales se circunscriben principalmente a circunstancias en las cuales ocurre hemólisis intravascular. Las reacciones por transfusión que resultan de anticuerpos no hemolíticos, que suelen entrañar destrucción importante de glóbulos rojos por fagocitosis con liberación de bilirrubina, motivan ictericia.

Las pruebas de reacción por transfusión incluyen cantidad excesiva de pigmentos sanguíneos en sangre y orina, presencia de eritrocitos de donador y de conglomerados microscópicos en la sangre, eritrofagocitosis, leucopenia y trastornos de los factores de la coagulación. Con muestras conservadas de la sangre del receptor y del donador se repiten la estimación de grupo sanguíneo y las pruebas de compatibilidad, y se practican pruebas ulteriores para "aumento en el título" de anticuerpos sospechosos. En reacciones por transfusión causadas por título alto de anticuerpos en el suero del donador los síntomas y la patogenia pueden diferir porque los anticuerpos actúan no sólo sobre los eritrocitos del receptor, sino también sobre otras células que posean el antígeno, de la índole de las endoteliales.

Q. *Infecciones por transfusión y choque dependiente de sangre y plasma contaminados*

Las infecciones dependientes de agentes infecciosos en el plasma o la sangre inyectados se observan en ocasiones. Incluyen hepatitis por virus, sífilis y paludismo. Por fortuna, la frecuencia es escasa. Tienen utilidad para limitar el número de infecciones por transfusión dependientes de *Treponema pallidum* las precauciones en la elección de donadores y el almacenamiento de sangre unos días para dar tiempo a que mueran las espiroquetas. No conviene utilizar plasma combinado de gran número de donadores, por la mayor probabilidad de transmitir enfermedades virósicas, dado el número mayor de donadores que participan.

El choque mortal dependiente de multiplicación excesiva de microorganismos no patógenos en la sangre y el plasma almacenados puede regularse por métodos adecuados de vigilancia. Las bacterias no patógenas que a veces con-

taminan y se multiplican excesivamente en la sangre y el plasma almacenados son psicrófilas gramnegativas, de la índole de *Pseudomonadaceae.*

R. *Problemas especiales de transfusión*

Se ha informado que la transfusión de receptores inmunológicamente incompetentes con sangre completa reciente ha causado enfermedad de injerto contra huésped. Además, las transfusiones que entrañan anticuerpos incompatibles de alotipo pueden causar reacciones de carácter especial; es más probable que ocurran en receptores que se someten a transfusiones repetidas.

Bibliografía

European Animal Blood Group Conference. Blood Groups of Animals, Proceedings. 9a. ed. Prague. Matsousek, J. The Hague, Netherlands, W. Junk, 1965.

LANDSTEINER, K.: Individual differences in human blood. Science, 73:403, 1931.

MOLLISON, P. L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine, 4a. ed. Philadelphia, F. A. Davis Co., 1967.

OTTENBERG, R. Y KALISKI, D. J.: Accidents in transfusion: Their prevention by preliminary blood examination. J.A.M.A., *61:*2138, 1913.

RACE, R. R. Y SANGER, R.: Blood Groups in Man, 5a. ed. Philadelphia, F. A. Davis Co., 1968.

WIENER, A. S.: Blood Groups and Transfusion, 3a. ed. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1943.

CAPITULO **21**

Enfermedades isoinmunitarias naturales del feto y el neonato

A. Consideraciones generales
B. Historia natural de la enfermedad hemisoinmune del feto y el neonato
   1. Enfermedad hemisoinmune con participación del sistema ABO
   2. Enfermedad hemisoinmune con participación de anticuerpos anti-D del sistema Rh
C. Diagnóstico y pronóstico de la enfermedad Rh
D. Tratamiento de la enfermedad Rh
E. Predicción y prevención de la enfermedad Rh
F. Enfermedades hemisoinmunitarias en animales
G. Enfermedades isoinmunes de leucocitos y plaquetas
H. Enfermedad isoinmune por globulina de alotipo
I. Anticuerpos de grupo sanguíneo y reproducción

A. *Consideraciones generales*

Algunos antígenos de grupo sanguíneo raros en la población se llaman antígenos "privados" o "familiares". El varón poco frecuente que posee un antígeno de esta índole tiene la capacidad de procrear fetos que serían incompatibles con casi cualquier mujer. Si el antígeno es potente, muchos de los fetos sufrirán enfermedad hemisoinmune. En consecuencia, la enfermedad hemisoinmune del feto y del neonato es un mecanismo de selección potente contra la persistencia de un antígeno de esta índole en la población.

Otros antígenos de grupo sanguíneo que son comunes en una población, pero faltan en algunas personas se llaman antígenos "públicos". Las escasas mujeres que carecen de un antígeno de esta índole pueden llevar en su seno fetos incompatibles procreados casi por cualquier progenitor. Si el antígeno es potente, la selección en este caso es en dirección de eliminar las personas que carecen de estos antígenos.

Muchos de los antígenos secundarios o menores de grupo sanguíneo se han descubierto al estudiar casos de enfermedad hemisoinmune de neonatos producidas por estos antígenos; por ello, se designan por el nombre de la familia en la cual se descubrieron, de la índole de Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Lewis y Diego.

B. *Historia natural de la enfermedad hemisoinmune del feto y el neonato* *

Las formas graves de la enfermedad que presentan uno o más de varios caracteres patológicos suelen ser causadas por el antígeno D (Rh). En consecuencia, la enfermedad "Rh" se explicará en detalle como prototipo de la enfermedad hemisoinmune. La enfermedad hemisoinmune del neonato dependiente de antígenos de otros sistemas de grupos sanguíneos, de la índole de A y B, presenta problemas inmunológicos especiales y no la explicaremos en detalle.

1. *Enfermedad hemisoinmune con participación del sistema ABO*

Aunque el mayor porcentaje de casos de enfermedad hemisoinmune probablemente dependan de incompatibilidad ABO, la mayor parte son benignos y pasan inadvertidos. Los anticuerpos mayores de grupo de mujeres A y B son principalmente de la clase molecular IgM, que no atraviesan la placenta; en cambio, los anticuerpos de las mujeres de grupo O incluyen la clase IgG, que sí atraviesa la placenta. La frecuencia de enfermedad hemisoinmune susceptible de descubrirse dependiente de anticuerpo ABO sólo es de uno en 150 neonatos, a pesar de que 23 por 100 de los niños presentan incompatibilidad ABO respecto a la madre. Se ha sugerido que la baja frecuencia y el carácter benigno de la enfermedad hemisoinmune en que participa este sistema pudieran depender, en parte, de la pequeña concentración de antígenos de grupos sanguíneos principales que se presentan en las células del neonato, y del efecto neutralizante de antígeno en las secreciones de los neonatos que son "secretores".

La enfermedad hemisoinmune resulta de anticuerpos producidos por la madre contra eritrocitos fetales que llegan a la madre al atravesar la barrera placentaria. Los anticuerpos en el calostro y la leche humanos, que son principalmente de la clase molecular IgA, no atraviesan la barrera intestinal en cantidad importante en el niño amamantado y, en consecuencia, no contribuyen de manera significante a causar la enfermedad hemisoinmune. La absorción de anticuerpos desde el líquido amniótico también es muy limitada.

---

* Preferimos utilizar el nombre descriptivo de "enfermedad hemisoinmune" del feto y el neonato en lugar de los nombres más corrientes de "eritroblastosis fetal" o "enfermedad hemolítica del neonato". Los anticuerpos no suelen ser hemolíticos in vitro, y la destrucción de hematíes ocurre principalmente en bazo e hígado. La nueva palabra "aloinmune", utilizada en trabajos con trasplante de tejidos, sería más adecuada que "isoinmune".

2. *Enfermedad hemisoinmune con participación de anticuerpos anti-D del sistema Rh*

Para comprender la enfermedad Rh, se necesita antes que nada conocer el carácter y las actividades de los anticuerpos que participan. Los primeros anticuerpos que surgen en la respuesta anti-D son IgM. Pronto son excedidos por anticuerpos IgG, y probablemente por algo de anticuerpos IgA. Merece la pena señalar que ninguno de estos anticuerpos activa la lisis de eritrocitos por C′. Sin embargo, los eritrocitos Rh positivos sensibilizados con anticuerpos Rh negativos experimentan destrucción apresurada in vivo. Los anticuerpos Rh en alta concentración de la clase IgM causan aglutinación en medio salino, lo cual no hacen los anticuerpos IgG, los cuales, en cambio, pueden bloquear la aglutinación salina por anticuerpos IgM. Por este motivo, los anticuerpos Rh IgG se llaman anticuerpos "incompletos" o "bloqueadores". El hecho de que puedan aglutinar eritrocitos tratados con tripsina o hematíes en suspensión en un medio coloidal indica que no son verdaderamente univalentes, sino sólo "funcionalmente univalentes" en medio salino. Estas actividades limitadas de los anticuerpos Rh probablemente guarden relación con los determinantes de antígeno sobre los eritrocitos y no con las moléculas mismas de anticuerpo. La incapacidad para aglutinar y activar C′ pudiera depender sencillamente del número muy limitado de sitios determinantes de antígeno D sobre la superficie celular, de modo que C′ no puede disponerse a manera de puente entre las moléculas muy separadas de anticuerpo.

Dado que sólo los anticuerpos IgG atraviesan la placenta, son la causa exclusiva de la enfermedad Rh. Hasta fecha reciente, se desconocía por completo la forma en la cual causaban destrucción apresurada de eritrocitos. Cuando los hematíes D positivos marcados se sensibilizan con anticuerpos IgG y se inyectan por vía intravenosa en adultos D negativos, experimentan depuración de la circulación en término de minutos y se localizan principalmente en el bazo, donde se adhieren a los macrófagos, probablemente por virtud de sitios citófilos sobre el anticuerpo con el que han formado complejo. La adherencia lesiona la membrana de los hematíes, los cuales se hinchan y forman "esferocitos" frágiles; los esferocitos no son fagocitados, sino liberan hemoglobina y experimentan fragmentación.

La transferencia placentaria de número importante de eritrocitos fetales a la madre ocurre con mayor facilidad en etapa avanzada de la gestación, sobre todo durante el parto, y puede facilitarla el infarto extenso de la placenta. En consecuencia, el primer feto Rh incompatible nacido suele escapar a la enfermedad, y los anticuerpos Rh aparecen inicialmente en el suero materno unos días después del parto. La respuesta anamnésica, que a menudo es iniciada por el segundo feto incompatible, origina producción de anticuerpos que atraviesan la placenta en cantidades crecientes, a partir del tercero al cuarto meses de la gestación, aproximadamente. Dado que los anticuerpos causales de la enfermedad hemisoinmune son de la clase molecular IgG y producen destrucción de eritrocitos por macrófagos activados, la destrucción masiva de hematíes suele

diferirse hasta etapa avanzada de la vida fetal, cuando se torna activo el sistema reticuloendotelial del producto. Sin embargo, en algunos casos en periodo temprano comienza destrucción importante de eritrocitos, pues puede ocurrir muerte intrauterina del feto para el quinto mes. La mayor destrucción de glóbulos rojos estimula aumento compensador de la eritropoyesis y aparición de mayor número de eritroblastos en la circulación (eritroblastosis fetal) A menudo ocurre insuficiencia de la médula ósea que motiva anemia grave, eritroblastosis, edema, acumulación de líquido en cavidades serosas (hidropesía fetal) e insuficiencia cardiaca.

La destrucción excesiva de eritrocitos revestidos de anticuerpo por el sistema reticuloendotelial origina producción aumentada de bilirrubina. La concentración de bilirrubina en el suero de la sangre del cordón umbilical que excede de 5 mg/100 ml sugiere destrucción sanguínea mayor que la normal en el feto. Dado que la capacidad del hígado fetal para metabolizar la bilirrubina por conjugación con ácido glucurónido sólo está parcialmente desarrollada en el neonato, y que la influencia protectora de la función hepática materna en lo que se refiere a limitar la concentración sérica de bilirrubina del feto desaparece al nacer, la concentración sérica de bilirrubina en el producto sólo tiende a aumentar rápidamente después del nacimiento, cuando a menudo alcanza cifras críticas en término de horas (ictericia neonatal grave). La ictericia neonatal grave depende de gran concentración de bilirrubina en la circulación y puede predecirse por el color amarillo del líquido amniótico al nacer. La concentración sérica de bilirrubina que excede de 20 mg/100 ml puede causar depósito de este pigmento en los ganglios o núcleos basales del encéfalo (kernicterus). El kernicterus ocurre porque el cerebro posee lípidos que "ligan" la bilirrubina no conjugada (insoluble). No sobreviene antes del nacimiento porque el hígado materno puede compensar fácilmente la mayor producción de bilirrubina por el feto. El kernicterus en ocasiones se manifiesta clínicamente incluso 36 horas después del nacimiento, y origina muerte temprana o lesión cerebral permanente, que quizá se advierta varios años después. Incluso entre los neonatos que no presentan hiperbilirrubinemia ni kernicterus a causa de que el nivel de enzima hepática que conjuga la bilirrubina excede del promedio, la anemia puede agravarse en término de una semana a 10 días, aproximadamente.

En niños normales, en periodo posnatal aumenta algo la bilirrubina sérica, sobre todo en prematuros, porque la glucuroniltransferasa hepática, que torna soluble a la bilirrubina para ser excretada al conjugarse con ácido glucurónico, presenta deficiencia en el neonato. Desde el punto de vista teórico, si esta función del hígado fuese por completo insuficiente, la destrucción de la pequeña cantidad de 10 ml de eritrocitos originaría concentración sérica de bilirrubina de 30 a 40 mg/100 ml; los neonatos normales también muestran disminución de la concentración de hemoglobina que dura dos meses, aproximadamente, y posiblemente dependa de depresión de la eritropoyesis a consecuencia del aumento de la concentración sanguínea de oxígeno concomitante con el comienzo de la respiración.

En el neonato que sufre enfermedad Rh, sobre todo el prematuro, el descenso normal en la concentración de hemoglobina es mucho mayor y a menudo causa anemia grave. Es posible que la eritropoyesis, que con frecuencia está excesivamente inhibida a pesar de la anemia grave, pudiera resultar de efecto supresor del anticuerpo Rh sobre las células hemopoyéticas.

En la incompatibilidad Rh entre madre y feto, la frecuencia y la gravedad de la enfermedad Rh en el primogénito suelen ser menores que en embarazos ulteriores. Cuando una mujer ha dado a luz un niño atacado, los hermanos incompatibles ulteriores casi siempre son atacados, y lo más frecuente es que el padecimiento tenga gravedad creciente. La frecuencia de mortinatos en el primogénito atacado es de 6 por 100; en cambio, alcanza 30 por 100, aproximadamente, entre los productos incompatibles ulteriores. Aquellos casos en los cuales el primogénito presenta ataque benigno parecen ser excepción, porque los hermanos también tienden a sufrir enfermedad benigna. Como señalamos más adelante, las variaciones en la gravedad de la enfermedad Rh en hermanos sucesivos pudieran depender, en parte, de variaciones de la cantidad de antígeno D sobre los eritrocitos, regidas por el genotipo Rh.

C. *Diagnóstico y pronóstico de la enfermedad Rh*

En todos los embarazos en los cuales los progenitores tienen incompatibilidad Rh comprobada, en el suero de la madre deben investigarse anticuerpos por la prueba indirecta de antiglobulina en tres ocasiones, o en más, durante el periodo desde el primer trimestre hasta el octavo mes. Si el título aumenta bruscamente y a cifras muy altas, ello indica que no sólo hay feto incompatible, sino está en peligro de presentar enfermedad Rh. Sin embargo, los títulos bajos no comprueban que no exista la enfermedad. Dado que muchos factores actúan para regir la gravedad del padecimiento, es comprensible la falta de relación exacta entre el título de anticuerpo de la madre y la gravedad de la enfermedad.

La prueba directa de Coombs no es medida cualitativa adecuada de la cantidad de anticuerpos sobre las células ni de la avidez del anticuerpo. En consecuencia, la prueba directa de Coombs con eritrocitos del niño al nacer es importante únicamente para comprobar el diagnóstico de enfermedad Rh, y no brinda un medio adecuado para predecir el curso posnatal.

Dado que 60 por 100 de los niños no tratados que presentan reacciones positivas en la prueba directa de Coombs al nacer mueren por insuficiencia cardiaca en término de unas horas o presentan rápidamente ictericia y kernicterus, son indispensables la vigilancia diagnóstica cuidadosa del neonato atacado y el tratamiento oportuno.

El índice óptimo, considerado aisladamente, de la gravedad de la enfermedad al nacer es la concentración de hemoglobina en la sangre del cordón umbilical tomada rápidamente en la expulsión. Las cifras de 10 g/100 ml, o menos, suelen guardar relación con enfermedad moderada a grave. Son indispensables análisis de la sangre del cordón umbilical y no de sangre obtenida

del neonato, porque éste recibe gran volumen de sangre de la placenta en término de minutos de la expulsión, y rápidamente ajusta su volumen sanguíneo con aumento consiguiente de la concentración de hemoglobina. Considerando que la función hepática varía en distintos neonatos, no hay relación uniforme entre el índice de destrucción posnatal de eritrocitos y el aumento posnatal en la bilirrubina sérica. En consecuencia, al nacer, el grado de anemia y la concentración de bilirrubina en la sangre del cordón umbilical son los mejores índices combinados acerca de la gravedad de la enfermedad y de su pronóstico.

El aumento de un pigmento biliar amarillo de carácter desconocido en el líquido amniótico a veces se utiliza como índice de la gravedad de la enfermedad Rh prenatal. La presencia del pigmento se manifiesta por aumento en la curva de densidad óptica en la región de 450 a 460 milimicras. Dado que la gravedad de la enfermedad en desarrollo puede estimarse con bastante exactitud al examinar el líquido amniótico extraído con intervalos, comenzando en fecha temprana, incluso entre el cuarto al sexto meses de gestación, es procedimiento útil para precisar la necesidad de transfusión sanguínea intrauterina. En casos benignos de enfermedad Rh, en etapa avanzada de la gestación disminuye la concentración de pigmento en el líquido amniótico; se supone que ello depende de descenso de la concentración de albúmina en el líquido durante este periodo. La aspiración de líquido amniótico se acompaña no sólo de los riesgos corrientes de producir hemorragia o infección, sino también de la posibilidad de lesionar la placenta y brindar oportunidad para que los eritrocitos fetales lleguen a la circulación materna y refuercen la respuesta inmunitaria.

La cortisona, fármaco inmunosupresor, no ha resultado útil para tornar más lenta la evolución de la enfermedad Rh.

D. *Tratamiento de la enfermedad Rh*

La muerte intrauterina resulta principalmente de anemia, por lo cual la transfusión intrauterina del feto con eritrocitos Rh negativos inyectados en la cavidad peritoneal es procedimiento terapéutico prometedor. Si la sangre de grupo O y Rh negativa disponible es incompatible según las pruebas de compatibilidad con la sangre del niño, en un estado de urgencia pueden utilizarse para transfusión los eritrocitos de la madre después de lavarlos. Se han aconsejado transfusiones múltiples iniciadas en etapa temprana, y a veces combinadas con parto antes de término. Se evita el peligro de enfermedad de injerto contra huésped al utilizar eritrocitos desprovistos de leucocitos vivientes.

En lactantes con enfermedad Rh, las muertes neonatales incipientes (en término de 24 a 48 horas) suelen depender de insuficiencia cardiaca que resulta de anoxemia. Al administrar oxígeno, corregir la acidosis y efectuar exsanguinotransfusión con eritrocitos Rh negativos, pueden salvarse muchos de estos niños. Las muertes que ocurren entre las 36 horas y los cuatro días de edad, que suelen guardar relación con aparición de ictericia y kernicterus, por lo regular se impiden valiéndose de exsanguinotransfusión con sangre Rh negativa (de

preferencia sangre heparinizada reciente). La exsanguinotransfusión suele consistir en substituir gran parte de la sangre del neonato con sangre de donador enriquecida con eritrocitos. Ello se hace sistemáticamente al extraer e inyectar alternadamente sangre en las venas umbilical o safena. El número final de eritrocitos Rh positivos no debe exceder de 10 por 100 de la masa eritrocítica total. El niño debe recibir sangre suficiente para lograr concentración alta de hemoglobina, con el propósito de inhibir la formación de células Rh positivas hasta que haya disminución importante de anticuerpos Rh.

En todos los casos en que hay datos de enfermedad hemolítica moderada o grave, incluida ictericia temprana, debe efectuarse exsanguinotransfusión en las primeras horas de la vida. En casos benignos, la concentración sérica de bilirrubina se estimará con intervalos de unas horas, y se efectuará exsanguinotransfusión con sangre Rh negativa siempre que el nivel amenace tornarse peligrosamente alto. Es patente que deben hacerse en periodo incipiente pruebas para estimar la necesidad de exsanguinotransfusión. Los beneficios de la transfusión de recambio son tres; a saber: 1) la concentración sérica de bilirrubina se conserva por debajo de cifras peligrosas; 2) se eliminan el anticuerpo libre y las células revestidas de anticuerpo, y 3) se inhibe la producción de más células Rh positivas. Los anticuerpos anti-Rh pueden persistir en cantidad decreciente incluso tres meses, y tienden a seguir causando destrucción de los hematíes Rh positivos neoformados, porque los anticuerpos Rh son activos en concentración muy pequeña.

El ingreso de bilirrubina y anticuerpos de fuentes extravasculares después de la transfusión puede exigir exsanguinotransfusiones adicionales. Este ingreso de bilirrubina extravascular en la corriente circulatoria puede ser muy rápido, tanto que si se interrumpe una transfusión en marcha, rápidamente resulta concentración sérica alta de bilirrubina (fenómeno de rebote). En consecuencia, las exsanguinotransfusiones deben practicarse lenta e ininterrumpidamente durante un periodo de una a dos horas, para dar tiempo a la extracción de la cantidad máxima de bilirrubina y anticuerpo tisular del compartimiento extravascular. Después de las 48 horas, puede haber concentración importante de bilirrubina en forma conjugada innocua. En consecuencia, transcurridas 48 horas, deberá estimarse la concentración de bilirrubina libre no conjugada y no la bilirrubina total.

En prematuros con función hepática insuficiente, pueden necesitarse exsanguinotransfusiones repetidas. Dado que la albúmina del plasma tiende a conjugar la bilirrubina y a tornarla incapaz de producir lesión tisular, en casos difíciles puede ser útil la transfusión con sangre Rh negativa enriquecida con seroalbúmina humana.

E. *Predicción y prevención de la enfermedad Rh*

Entre caucásicos de origen mixto, más de 95 por 100 de los casos de enfermedad hemisoinmune del neonato dependen de antígenos del sistema Rh. Dado que al antígeno D corresponden más de 98 por 100 de los casos de

enfermedad hemisoinmune dependiente de antígenos Rh, es patente que exige gran atención. Si bien 13 por 100 de los matrimonios son incompatibles respecto al antígeno D; esto es: el padre es D positivo y la madre D negativa, sólo 9.5 por 100 de los fetos son Rh incompatibles con la madre, y sólo 0.5 por 100 de los neonatos presentan enfermedad Rh. Los motivos de lo anterior son estos: 1) alrededor de 50 por 100 de los varones Rh positivos son heterocigotos para D y, en consecuencia, sólo 50 por 100 de los descendientes serán D positivos, y 2) no se forman anticuerpos anti-D, o por lo menos no se forman en etapa suficientemente temprana de la gestación o con título lo suficientemente alto, para causar enfermedad Rh. El padecimiento depende de la capacidad de la madre para responder con producción de antígenos, tiempo de exposición al antígeno, cantidad del antígeno que atraviesa la placenta y de otros factores.

La incompatibilidad entre madre y feto respecto a sistema ABO también disminuye la probabilidad de que aparezca anticuerpo anti-D. Por ejemplo: si la mujer O tiene un feto A positivo y D positivo, las células fetales que llegan a la madre probablemente sean aglutinadas y opsonizadas por los anticuerpos anti-A naturales del suero materno, y con rapidez son fagocitadas selectivamente y destruidas antes de llegar a células productoras de anticuerpo.

Se ha sugerido que la exposición a antígenos de grupo sanguíneo materno durante la vida fetal pudiera suscitar tolerancia inmunológica duradera en el feto que persistiera hasta la edad adulta (fenómeno poco probable), y de esta manera influir en la frecuencia de la enfermedad hemisoinmune. Por ejemplo: se ha propuesto que las hijas Rh negativas de madres Rh positivas pudieran tener menor probabilidad de dar a luz fetos eritroblastóticos que las hijas Rh negativas de mujeres Rh negativas. De manera análoga, las mujeres de grupo O nacidas a mujeres de grupo A pudieran responder menos fácilmente en edad ulterior al antígeno A, que las mujeres O cuya madre también es O. Sin embargo, no se han presentado pruebas convincentes de esta hipótesis, y en fecha reciente se afirma que ocurre el efecto opuesto; esto es: que las hijas Rh negativas de mujeres Rh positivas reciben antígeno Rh in utero y, en consecuencia, presentan sensibilización primaria al antígeno Rh antes de la primera gestación.

Es lógico suponer que la intensidad de la inmunización Rh y la enfermedad Rh aumenten entre hermanos incompatibles sucesivos a causa de la respuesta anamnésica. Aunque ello se aplica en general a mujeres en quienes el primer niño atacado presenta enfermedad moderada a grave, no tiene aplicación general a mujeres cuyo primogénito sufre ataque benigno, como antes mencionamos. Es probable que los motivos, para la tendencia a repetirse de la enfermedad Rh benigna, puedan incluir uno o más de los siguientes: primero, pudiera haber incompatibilidad ABO además de incompatibilidad D de madre y feto; segundo, la capacidad inmunológica de la madre para responder al antígeno D puede ser baja; tercero, el genotipo Rh del feto puede presentar células débiles en antígeno D. Los factores genotípicos que pueden ser importantes son dosis de genes D y antígeno D, y presencia de otros genes que

pueden disminuir la cantidad o la potencia del antígeno D sobre los eritrocitos. Por ejemplo: se informa que el antígeno D del sujeto cDE/cde es más potente que el antígeno D del sujeto con genotipo CDe/cde.

La inyección de sangre D positiva (especialmente por vía extravascular) condiciona a la mujer para una respuesta inicial máxima anti-D. La frecuencia y la mortalidad de la enfermedad Rh se duplican entre los primogénitos de estas mujeres, aunque los fetos ulteriores no presentan ataque más grave que el primero. En consecuencia, *una mujer Rh negativa antes de la edad de tener hijos o durante la vida fecunda nunca debe recibir transfusión con sangre Rh positiva.* De manera análoga, está por demás decir que en lo que se refiere a la enfermedad hemisoinmune dependiente de cualquier antígeno, es buena *costumbre nunca efectuar transfusión a una mujer en edad fecunda con sangre del esposo.* Antes de conocer estos peligros, más de 30 por 100 de las embarazadas Rh inmunizadas con anticuerpos Rh tenían antecedentes de transfusión con sangre de tipo Rh desconocido. Siempre que sea posible, conviene evitar sensibilizar a las mujeres prepúberes o fecundas con antígenos Rh C y E, y también con antígeno Kell.

En lo que se refiere a predecir la enfermedad Rh, suele convenir estimar el genotipo Rh y, especialmente, precisar si el padre es homocigoto o heterocigoto para el antígeno D. Al utilizar los antisueros hoy disponibles, puede predecirse el genotipo con certeza moderada fundándose en la frecuencia comprobada de genotipo.

No hay certidumbre acerca de si un intervalo de varios años entre el primer niño atacado y el siguiente embarazo incompatible puede causar enfermedad menos grave del producto.

En fecha reciente, se introdujo un procedimiento para impedir el desarrollo de anticuerpos anti-D maternos. Se funda en el principio de supresión de formación de anticuerpos por la administración pasiva de anticuerpo específico IgG anti-D. El material usado para tratar pacientes es un preparado de globulina gamma, rico en anticuerpo IgG anti-D, que se obtiene del suero de mujeres que han dado a luz fetos con incompatibilidad Rh. Es interesante que, a diferencia del anticuerpo IgG, el IgM tiende a fomentar en lugar de disminuir la inmunización Rh. Las observaciones de que los anticuerpos IgG anti-D causan depuración rápida y completa de las células D positivas administradas pasivamente de la circulación, y que los anticuerpos IgM sólo causan depuración parcial o tardía de estas células, sugiere que el destino diferente de los eritrocitos bajo influencia de los dos anticuerpos afecta la respuesta de anticuerpo.

Aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción, el tratamiento con anticuerpo IgG es muy eficaz para inhibir la reacción inmunitaria al antígeno D, como se ha comprobado por experimentos en varones. El procedimiento es útil para impedir la inmunización Rh primaria de primíparas que tienen en el seno fetos con incompatibilidad Rh. Dado que el estímulo principal para la inmunización Rh en la gestación resulta de paso de abundantes eritrocitos fetales a la madre durante la expulsión, una dosis de anticuerpo IgG

administrada inmediatamente después de la expulsión (de preferencia en término de unas horas) casi siempre es eficaz para impedir la inmunización.

F. *Enfermedades hemisoinmunitarias en animales*

Desde el punto de vista de la inmunología y la medicina comparadas, merece breve comentario la enfermedad hemisoinmune en animales, pues el cuadro patológico y su evolución destacan la forma en la cual los anticuerpos maternos llegan al producto en el ser humano. La mula neonata es ejemplo de interés particular porque, por ser híbrido de dos especies, es muy incompatible con la madre, y, por su carácter de ungulado, sólo es atacada después del nacimiento porque los anticuerpos maternos son transferidos a los descendientes por el calostro y no por la placenta. En consecuencia, la mula neonata, sana y sin ataque al nacer, a menudo enferma y a veces muere poco después de las primeras veces que mama calostro y leche. Los anticuerpos que llegan al animal neonato incluyen anticuerpos activadores de C' que causan hemólisis brusca masiva y crisis hemolítica aguda.

La enfermedad hemolítica del neonato es problema de importancia económica en animales, como cerdo, caballo y perro.

En los primeros años consecutivos al descubrimiento de enfermedad hemisoinmunes en animales, se informó de pérdidas extensas de neonatos en forma de "brotes", dependientes de uso inadvertido de vacunas virósicas que poseían tejido alógeno.

G. *Enfermedades isoinmunes de leucocitos y plaquetas*

Los leucocitos poseen varios antígenos eritrocíticos de la índole de A y B, además de otros antígenos que no comparten con célula alguna. En el curso de la transfusión sanguínea, los leucocitos pueden quedar bajo la acción de isoaglutininas naturales e inmunes. Las "leucoaglutininas" inmunes se producen más fácilmente después de transfusiones y embarazos repetidos, y en algunos casos contribuyen a las reacciones por transfusión sanguínea. También puede causar neutropenia en feto y neonato.

De manera análoga, las plaquetas poseen antígenos A y B, al igual que otros "antígenos no compartidos", y presentan un cuadro semejante al de los leucocitos. En algunos casos los anticuerpos anti-plaqueta pueden contribuir a las reacciones por transfusión. También pueden causar trombocitopenia neonatal.

Es difícil estimar los anticuerpos para leucocitos y plaquetas, por la tendencia notable de estos elementos figurados a la conglomeración inespecífica.

H. *Enfermedad isoinmune por globulinas de alotipo*

En ocasiones ocurre en neonatos humanos un estado de causa desconocida, que se llama "hipoagammaglobulinemia pasajera". Puede resultar de formación

de anticuerpos maternos contra globulinas fetales de alotipo. Estos anticuerpos maternos pueden impedir que el neonato sintetice sus propias globulinas, por un mecanismo de retroalimentación.

I. *Anticuerpos de grupo sanguíneo y reproducción*

Dado que los anticuerpos de grupo sanguíneo, de la índole de las aglutininas naturales anti-A y anti-B, a menudo se presentan en las secreciones cervicales y tienen la facultad de aglutinar los espermatozoos, pueden tener acción genética selectiva sobre la descendencia. Por ejemplo: cuando los espermatozoos A y O del varón de grupo AO llegan a la secreción cervical de una mujer O, el espermatozoo A puede ser destruido selectivamente. Ello explicaría la observación de que el número de niños de grupo A nacidos a parejas de mujer O y varón A es menor que el estadísticamente calculado.

Bibliografía

BARNES, A. C.: Intra-uterine Development. Philadelphia, Lea & Febiger, 1968.

BEECHAM, C. T., MOLTHAN, L., BOUTWELL, J. Y ROHRBECK, C. W.: Amniotic fluid studies in Rh-sensitized women. Amer. J. Obstet. Gynec., *83:*1053, 1962.

COOMBS, R. R. A., CROWHURST, R. C., DAY, F. T., HEARD, D. H., HINDE, I. T., HOOGSTRATEN, J. Y PARRY, H. B.: Haemolytic disease of newborn foals due to iso-immunization of pregnancy. J. Hyg., *46:*403, 1948.

COOMBS, R. R. A., MOURANT, A: E. Y RACE, R. R.: A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. Brit. J. Exp. Path., *26:*255, 1945.

KOCHWA, S., ROSENFIELD, R. E., TALLAL, L. Y WASSERMAN, L. R.: Isoagglutinins associated with ABO erythroblastosis. J. Clin. Invest., *40:*874, 1961.

MCCONNELL, R. B.: The prevention of Rh haemolytic disease. Ann. Rev. Med., *17:* 291, 1966.

MOLLISON, P. L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine, 4a. ed. Philadelphia, F. A. Davis Co., 1967.

MOURANT, A. E.: The Distribution of the Human Blood Groups. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1954.

PARISH, W. E., CARRON-BROWN, J. A. Y RICHARDS, C. B.: The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in cervical mucus J. Reprod. Fertil., *13:*469, 1967.

RIFKIND, R. A.: Destruction of injured red cells *in vivo*. Amer. J. Med., *41:*711, 1966.

VAHLQUIST, B.: The transfer of antibodies from mother to offspring. Advances Pediat., *10:*305, 1958.

CAPITULO **22**

Modelos de enfermedades alérgicas del hombre dependientes de antígenos y haptenos extraños

A. Enfermedades alérgicas activas
   1. Modelo de púrpura por Sedormid
   2. Modelo de enfermedad por suero
   3. Modelo de vasculitis nodular
   4. Lesiones dependientes de sensibilidad de tipo tardío
B. Enfermedades alérgicas pasivas

HAY UNA AMPLIA gama de enfermedades alérgicas dependientes de antígenos y haptenos extraños que ocurren como resultado de la entrada de materiales inanimados por vías naturales, infecciones, administración de fármacos, y así sucesivamente. Las lesiones varían desde las superficiales hasta las de tejidos profundos, que a menudo amenazan la vida. Las lesiones alérgicas con frecuencia son el resultado combinado de sensibilidades de varios tipos, especialmente en los padecimientos infecciosos, y a veces motivan mayor preocupación que la lesión primaria causada por el agente etiológico.

La patogenia de las enfermedades que se suponen de carácter alérgico, y que pueden acompañar o seguir a algunas infecciones, de la índole de fiebre reumática posestreptocócica, no se ha dilucidado a fondo. Algunas pueden comenzar en forma de trastornos alérgicos dependientes de antígenos extraños y terminar con enfermedades por autoinmunidad.

Se ha sugerido que la fiebre reumática resulta de anticuerpos antiestreptocócicos, que presentan reacción cruzada con un antígeno del músculo cardiaco. Así, pues, la enfermedad pudiera curar espontáneamente porque los anticuerpos cesan de formarse cuando se agota el antígeno estreptocócico.

La finalidad de este capítulo no es abarcar ampliamente las enfermedades alérgicas por antígenos y haptenos extraños, sino presentar algunos modelos o prototipos para ilustrar los principios que participan.

A. *Enfermedades alérgicas activas*

1. *Modelo de púrpura por Sedormid*

Un ejemplo de enfermedad alérgica grave dependiente de hapteno extraño es la púrpura trombocitopénica por Sedormid, fármaco que se combina selectivamente con los trombocitos.* Se forman anticuerpos humorales específicos para el fármaco; reaccionan con Sedormid unido a trombocitos y causan aglutinación y destrucción de estos últimos. Dado que los trombocitos son indispensables para impedir la hemorragia en vasos de pequeño calibre, la trombocitopenia producida origina un estado hemorrágico llamado púrpura trombocitopénica.

El suero de pacientes posee anticuerpos que hacen que los trombocitos normales tratados con Sedormid aglutinen y experimenten lisis por C'. La enfermedad persiste mientras haya Sedormid para acoplarse a trombocitos neoformados, y termina al suspender el uso del medicamento.

Otros fármacos pueden actuar de manera semejante para destruir varias células. Por ejemplo: la quinidina combinada a trombocitos puede reaccionar con anticuerpos antiquinidina y causar púrpura trombocitopénica, como se muestra en la figura 22-1. La quinidina y el piramidón causan granulocitopenia patentemente por mecanismos semejantes.

2. *Modelo de enfermedad por suero*

La enfermedad por suero es causada por la administración de dosis grandes de suero extraño de animal. Se advirtió por vez primera hace muchos años con el advenimiento del tratamiento de la difteria valiéndose de antitoxina diftérica de origen equino. Las grandes dosis de antitoxina que se emplearon originalmente causaron muchos casos de enfermedad por suero. El tratado clásico sobre esta enfermedad, *Die Serumkrankheit,* de von Pirquet y de Bela Schick, sigue siendo autoridad hasta la fecha.

Dado que el suero equino posee 15 ó 20 antígenos mayores, por lo menos, en la patogenia de la enfermedad por suero participan varios sistemas antígeno-anticuerpo y tipos de hipersensibilidad, lo cual explica el curso "ondulante" del padecimiento.

Cuando se administra la dosis primaria de suero extraño de animal a un individuo no sensibilizado, los síntomas de enfermedad por suero generalmente no aparecen antes que hayan transcurrido 10 días a dos semanas. Incluyen fiebre, esplenomegalia, exantemas, cefalalgia, albuminuria y tumefacción y dolor

* El fármaco Sedormid ya no se expende en Estados Unidos de Norteamérica.

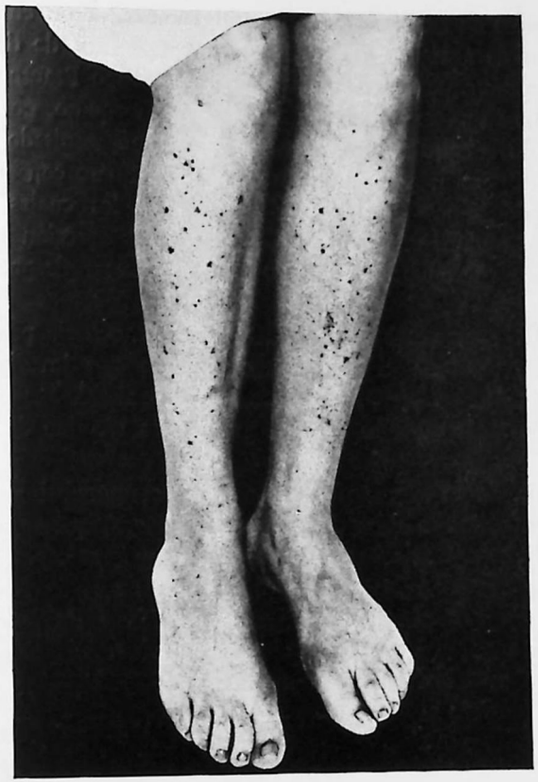


FIG. 22-1. Púrpura trombocitopénica por quinidina. Mujer de 35 años de edad sometida a tratamiento con quinidina, en quien se advierten lesiones purpúricas. (Cortesía del Dr. J. Milner.)

articulares. Suelen tender a ceder y a agravarse alternativamente con intervalos de unos días, en un periodo ulterior de dos a cuatro semanas.

Aparecen anticuerpos completos (precipitantes) e incompletos (no precipitantes) específicos para uno o más de los antígenos del suero equino. Pueden ocurrir sensibilidad de tipo Prausnitz-Küstner, de Arthus o de tipo tardío. A causa de los muchos sistemas antígeno-anticuerpo que participan y de la dificultad para separar anticuerpos de distintas especificidades, avideces y clases moleculares, no se han identificado los anticuerpos causales ni los sistemas antígeno-anticuerpo que participan en la enfermedad por suero.

Se supone que los anticuerpos se acumulan o "fijan" en piel, vasos, articulaciones y otros tejidos, donde persisten, incluso después que se han depurado los antígenos de la circulación, y que reaccionan con anticuerpos según se forman estos y llegan a los sitios mencionados.

Los primeros complejos solubles de antígeno-anticuerpo formados en la sangre a menudo producen una variante aguda de glomerulonefritis caracteri-

zada por depósitos de combinaciones de antígeno-anticuerpo en los glomérulos. Los precipitados de antígeno y anticuerpo causan angiítis de tipo Arthus, y el exantema probablemente dependa de anticuerpo de tipo Prausnitz-Küstner.

Los individuos que se tornan sensibles al suero equino, por contacto natural con caspa de caballo u otros productos, o como resultado de tratamiento con antisuero, responden a la administración de antisuero con anafilaxia y "enfermedad inmediata por suero". En los casos en los cuales la sensibilidad previa al suero equino ha disminuido, puede haber reacción anamnésica con "enfermedad por suero apresurada" que suele aparecer después de un lapso de unos días.

El peligro de respuesta inmediata al suero extraño suele predecirse al practicar prueba dérmica con el suero, procedimiento que invariablemente debe practicarse antes de administrar suero extraño de animal. Las personas susceptibles suelen presentar reacción dérmica positiva en término de una o dos horas, o antes.

La patogenia de la glomerulonefritis en la enfermedad por suero parece depender de complejos solubles de antígeno-anticuerpo que se acumulan en la superficie epitelial de la membrana basal glomerular (ver cap. 23, apartado C). La relación que guardan los complejos solubles de antígeno-anticuerpo con la evolución y la curación de la glomerulonefritis y las lesiones vasculares en la enfermedad por suero es equivalente a la observada al administrar una proteína extraña purificada a un animal (fig. 22-2).

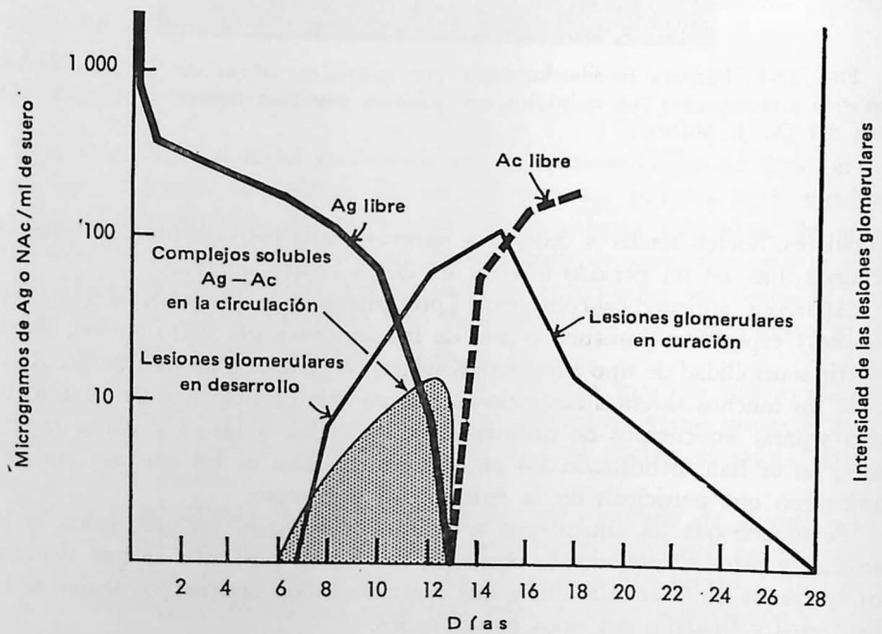


FIG. 22-2. Esquema de la relación entre los complejos circulantes de antígeno-anticuerpo y la evolución y la curación de las lesiones glomerulares.

3. *Modelo de vasculitis nodular*

Una forma de vasculitis o angiítis nodular, llamada "periartritis nudosa" o "poliarteritis nudosa" se ha identificado desde hace largo tiempo, y originalmente se describió como enfermedad mortal de causa desconocida. Suele ocurrir en individuos con antecedentes de alergia atópica, y a veces hay historia de infección o tratamiento farmacológico. Las observaciones de que las lesiones son semejantes a las de la reacción de Arthus y a las lesiones producidas en animales y en el ser humano por administración de fármacos y sueros extraños, motivaron la noción de que las lesiones de la "poliarteritis nudosa idiopática" corresponden a lesiones de tipo Arthus. Sin embargo, no se han demostrado los anticuerpos y antígenos causales, y las lesiones afectan vasos de mayor calibre que las causadas experimentalmente por fármacos. La enfermedad también tiene carácter progresivo, a diferencia de las lesiones por fármacos, que ceden al suspender el uso del medicamento.

Estas diferencias quizá no sean demasiado importantes porque el antígeno causal de la poliarteritis nudosa pudiera ser suministrado ininterrumpidamente y distribuido de tal manera que se encontrara con el anticuerpo de modo distinto que los antígenos utilizados para experimentos. El hecho de que los casos incipientes de poliarteritis nudosa a menudo mejoren por tratamiento con cortisona sugiere netamente que la enfermedad es de carácter alérgico.

Considerando que los antígenos extraños a menudo se inyectan o producen en cantidad importante por parásitos invasores, de la índole de bacterias, es comprensible que de cuando en cuando se formen de manera natural precipitados de antígeno-anticuerpo en las paredes vasculares en cantidad suficiente para producir reacciones graves de tipo Arthus. Por ejemplo: en la angiítis nodular de la piel después de infección bacteriana, en las lesiones hay antígenos bacterianos y globulina gamma (que se supone sea anticuerpo específico). Por fortuna, las lesiones vasculares graves o que amenazan la vida dependientes de reacciones de tipo Arthus son poco frecuentes. Incluyen angiítis por algunos fármacos y tipos nodulares de vasculitis que a veces siguen a infecciones, por ejemplo, las producidas por estreptococos y bacilos de la tuberculosis. Algunas enfermedades, que incluyen el pulmón de labrador y la bagazosis, dependientes de inhalación de abundante material proteináceo como polvo de forraje mohoso y fibra de azúcar de caña, son principalmente resultado de reacciones de tipo Arthus.

4. *Lesiones dependientes de sensibilidad de tipo tardío*

Es indudable que ocurren lesiones que dependen principalmente de sensibilidades de tipo tardío, pero no disponemos de medios para probar concluyentemente la base inmunológica. Por ejemplo: las lesiones asépticas subcutáneas del eritema nudoso, que a menudo guardan relación con infección estreptocócica y tuberculosis, probablemente entrañen un componente de sen-

sibilidad tardía. Lo mismo cabría decir de las lesiones asépticas de las llamadas reacciones de "ide" en las micosis.

B. *Enfermedades alérgicas pasivas*

Desde el punto de vista teórico, podría ocurrir transferencia pasiva de enfermedad alérgica dependiente de antígenos o hapteno extraños, a consecuencia de la adquisición pasiva de anticuerpo específico, seguida del agente extraño, o de la adquisición de complejos solubles formados por el anticuerpo y el agente extraño. Ello podría ocurrir de manera natural en el feto o el neonato por adquisición de anticuerpos maternos por la placenta o el calostro y la leche. Hasta la fecha, no se conocen ejemplos de enfermedad natural de este tipo.* Sin embargo, cabe producir artificialmente enfermedad alérgica pasiva. Por ejemplo: se ha provocado glomerulonefritis en animales por inyección intravascular de complejos solubles antígeno-anticuerpo. Asimismo, puede producirse angiítis generalizada por la inyección sucesiva de antígeno y anticuerpo específico.

Bibliografía

DIXON, F. J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lect., *58:*21, 1963.

FEINBERG, J. G., DEWDNEY, J. M. Y TEMPLE, A.: Serum sickness in guinea-pigs. Int. Arch. Allerg., *27:*175, 1965.

GELL, P. G. H. Y COOMBS, R. R. A.: Clinical Aspects of Immunology. Philadelphia, F. A. Davis Co., 1963.

KAPLAN, M. H. Y SVEC, K. H.: Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. III. Presence in human sera of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue. Association with streptococcal infection, rheumatic fever, and glomerulonephritis. J. Exp. Med., *199:*651, 1964.

KNIKER, W. T. Y COCHRANE, C. G.: Pathogenic factors in vascular lesions of experimental serum sickness. J. Exp. Med., *122:*83, 1965.

LEVINE, B. B.: Immunochemical mechanisms of drug allergy. Ann. Rev. Med., *17:*23, 1966.

PAGEL, W.: Polyarteritis nodosa and the "rheumatic" diseases. J. Clin. Path., *4:*137, 1951.

PARISH, W. E. Y RHODES, E. L.: Bacterial antigens and aggregated gamma globulin in the lesions of nodular vasculitis. Brit. J. Derm., *79:*131, 1967.

SAMTER, M. (dir.): Immunological Diseases. Boston, Little, Brown & Co., 1965.

VON PIRQUET, C. Y SCHICK, B.: Die Serumkrankheit. Leipzig und Wien, Deuticke, 1905.

VON PIRQUET, C. FRH. Y SCHICK, B.: Serum Sickness (Traducido por Bela Schick). Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1951.

WINKELMANN, R. K. Y DITTO, W. B.: Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angiitis: A study of 38 cases. Medicine, *43:*59, 1964.

ZABRISKIE, J. B.: Mimetic relationships between Group A streptococci and mammalian tissues. Advances Immunol., *7:*147, 1967.

* Algunas enfermedades, por ejemplo, la enfermedad hemisoinmune del feto y el neonato pudieran considerarse enfermedades alérgicas pasivas, pero los antígenos son propios y no extraños.

CAPITULO **23**

Modelos de enfermedades por autoinmunidad

A. Cómo comprobar que una enfermedad es autoinmunitaria
B. Conceptos etiológicos sobre enfermedades autoinmunitarias
C. Modelos de enfermedades autoinmunitarias experimentales de animales
   1. Encefalomielitis experimental
   2. Glomerulonefritis experimental
D. Anemia hemolítica autoinmunitaria
E. Enfermedades autoinmunitarias diversas

EL PROPÓSITO de este capítulo no es explicar en detalle todas las enfermedades por autoinmunidad, sino presentar algunos modelos de padecimientos experimentales y naturales que ilustren los principios que participan.

Una enfermedad autoinmunitaria o por autoinmunidad se define como el padecimiento que resulta de anticuerpos o células inmunitarias producidos por el individuo que reaccionan con los antígenos propios del individuo. Esta definición no exige ni descarta que el estímulo del cual depende la producción de anticuerpos sea un antígeno desnaturalizado nativo del paciente, ni tampoco que participe cualquier estímulo antigénico.

Dado que el individuo es perjudicado y no protegido por estos anticuerpos, es patente que el nombre de "enfermedad por autoanticuerpos" es más adecuado que el de "enfermedad autoinmunitaria" * más corriente. Por desgracia, el significado literal de "enfermedad autoinmune" es "inmune contra la propia enfermedad", lo cual entraña protección del yo en lugar de lesión del mismo.

* El nombre más empleado es "enfermedad autoinmunitaria" o "autoinmune". Son sinónimos los siguientes: "enfermedad autoalérgica" y "enfermedad por autoanticuerpos". Dado que es probable que la sensibilidad tardía resulte de anticuerpos asociados con células, el nombre "enfermedad por autoanticuerpos" es adecuadamente amplio y descriptivo.

En los capítulos 1 y 6 se señaló que los antígenos propios que normalmente llegan a células y tejidos productores de anticuerpos constituyen antígenos "marcados como propios" a los cuales el animal normalmente no responde con producción de anticuerpos. No se ha dilucidado si alguno de los antígenos propios "ocultos", que en estado normal no llegan a células productoras de anticuerpos, son "marcados como propios". Al parecer, por lo menos algunos no lo son, porque de manera natural hay anticuerpos específicos para algunos antígenos ocultos, y pueden producirse muchos experimentalmente.

A. *Cómo comprobar que una enfermedad es autoinmunitaria*

Precisar que una enfermedad es por autoinmunidad no es asunto sencillo, y los requisitos que se afirman para lo anterior son discutibles en muchos casos.

Se ha sugerido que para establecer el carácter autoinmunitario de una enfermedad, se satisfaga la mayor parte de un conjunto de requisitos; los postulados son, en esencia, los siguientes: 1) en todos los casos de enfermedad debe haber anticuerpos que reaccionen con antígenos humanos, de preferencia del propio paciente; 2) el antígeno o los antígenos específicos deben ser susceptibles de identificarse y se presentarán en los tejidos y los órganos atacados; 3) la enfermedad debe ser transferible pasivamente a seres humanos normales, a animales, o a ambos, con las células o el suero del sujeto afectado; 4) debe ser posible reproducir la enfermedad activa experimentalmente en animales o seres humanos; 5) curso, síntomas clínicos y manifestaciones anatomopatológicas de la enfermedad deben ser característicos de los padecimientos de tipo alérgico comprobado; 6) los datos anatomopatológicos deben incluir presencia de células mononucleares y de globulina gamma en las lesiones, y aumento de la concentración de globulina gamma en el suero, y 7) la enfermedad debe mejorar por el tratamiento con corticosteroides.

Sin embargo, muchas enfermedades por autoinmunidad parecen depender de sensibilidad tardía y no de anticuerpos humorales. Los motivos para suponer que muchas enfermedades autoinmunitarias experimentales dependen de reacciones de sensibilidad tardía incluyen los siguientes: 1) la aparición local de células linfoides no va precedida de daño del blanco; 2) puede lograrse transferencia pasiva con células, pero no con suero; 3) los antihistamínicos carecen de eficacia terapéutica; 4) no se modifican las concentraciones de complemento; 5) a menudo se demuestran reacciones dérmicas tardías a antígenos específicos de órgano, y 6) la histopatología es característica de reacciones de sensibilidad tardía.

Hasta la fecha, ninguna de las enfermedades autoinmunitarias naturales ha satisfecho todos los requisitos enumerados. En algunas enfermedades que se suponen por autoinmunidad, se demuestran fácilmente anticuerpos humorales contra antígenos tisulares, pero no se ha obtenido prueba concluyente de su papel causal. La sencilla presencia de anticuerpos específicos para un antígeno del individuo no comprueba que los anticuerpos sean la causa de las lesiones producidas.

Algunas de las dificultades con las que se tropieza al establecer requisitos que apoyen el carácter autoinmune de enfermedades naturales son estas: 1) no hay oportunidad para demostrar un periodo de incubación ni la respuesta anamnésica; 2) la producción del padecimiento por transferencia pasiva con células puede ser anulada por la reacción de aloinjerto, y 3) el anticuerpo causal quizá no sea demostrable porque es incompleto, o puede faltar del suero a causa de depleción por exceso de antígeno del individuo.

B. *Conceptos etiológicos sobre enfermedad autoinmunitaria*

Las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse en dos grupos. En el primero se cuentan las que dependen de anticuerpos dirigidos contra antígenos ocultos, que normalmente no llegan a la circulación y, por ello, se supone que no son marcados como propios. No es difícil imaginar el origen de estas enfermedades, pues cualquier influencia, de la índole de traumatismo o inflamación, que cause escape de antígenos ocultos hacia la circulación, podría ser capaz de desencadenar respuesta de anticuerpos. Brindan prioridad a este mecanismo enfermedades naturales de la índole de oftalmía simpática. Además, se ha logrado en animales enfermedad autoinmunitaria experimental con lo que se supone sean antígenos ocultos; por ejemplo: encefalomielitis y aspermatogénesis autoalérgicas.

Considerando lo anterior, y la frecuencia con la cual la lesión de órganos, de la índole de cerebro, debiera liberar antígenos ocultos, sorprende que las enfermedades autoinmunitarias no sean más frecuentes. Quizá haya protecciones naturales que las impidan. Posiblemente el primer antígeno oculto que escapa desencadene un estado de desviación inmunitaria el cual evita que ocurra sensibilidad tardía (ver apartado C, más adelante).

El segundo grupo de enfermedades autoinmunitarias naturales parece resultar de producción de anticuerpos que reaccionan con antígenos accesibles a tejidos productores de anticuerpos y, por ello, se supone que normalmente son marcados como propios.

Una vez dada la respuesta de anticuerpo a estos antígenos entonces exigiría obligadamente algún cambio poco corriente en la reacción de tejidos productores de anticuerpos o en los antígenos mismos. Un ejemplo neto de enfermedad natural que pertenece patentemente a este grupo es la anemia hemolítica autoinmunitaria, que resulta de un autoanticuerpo dirigido contra un antígeno natural no modificado sobre la superficie del eritrocito.

Burnet ha invocado su teoría de selección clonal para explicar la enfermedad autoinmunitaria dependiente de antígenos marcados como propios, al suponer que la enfermedad resulta de la aparición de clonas prohibidas de células mutantes productoras de anticuerpos, que forman anticuerpos contra los antígenos propios del paciente porque, en el curso de la mutación, los mutantes han perdido la facultad de reconocer los antígenos propios como tales. Además, es posible que, por añadidura, sean menos susceptibles a la regulación homeostática que las células normales productoras de anticuerpos.

Una teoría alternativa para explicar las enfermedades por autoinmunidad dependiente de antígenos accesibles es la hipótesis de "heteroantígeno relacionado". Según esta teoría, la enfermedad autoinmune resulta de contacto al azar del individuo con antígenos extraños adecuadamente relacionados, que estimulan la producción de anticuerpos que poseen reactividad cruzada con los antígenos propios del individuo. La enfermedad autoinmunitaria fundada en este mecanismo lógicamente experimentaría remisión siempre que pudiera cesar la exposición al antígeno, a menos que la enfermedad llegara al punto de irreversibilidad en el cual el sujeto responde a los antígenos propios.

Otras teorías que se han presentado para explicar las enfermedades autoinmunitarias son estas: 1) que los antígenos del huésped se modifican por agentes físicos, químicos o biológicos, que los tornan suficientemente "extraños" para desencadenar formación de anticuerpos aunque conserven la reactividad cruzada con antígenos nativos; 2) que el fenómeno de marcado como propio puede faltar a causa de aparición ontológica tardía de antígeno o de insuficiencia pasajera para producir antígeno; 3) que puede ocurrir disgregación de la autotolerancia por la acción de coadyuvantes, de la índole de bacterias invasoras; 4) que puede aparecer antígeno nuevamente modificado a causa de la incorporación de análogos de sus componentes básicos (v. gr.: etionina en lugar de metionina), y 5) que el nuevo antígeno puede aparecer a causa de mutación somática.

Dado que el timo tiene papel importante en la evolución y la actividad de la respuesta de anticuerpo, es comprensible que se considere sospechoso muy probable en relación con la base etiológica de las enfermedades autoinmunitarias. A propósito, tiene interés particular que en casos de miastenia grave, enfermedad de músculos estriados y cardiaco que se supone sea de carácter autoinmunitario en la médula tímica hay centros germinativos activos, y son frecuentes los tumores del timo. Se presentan anticuerpos antimúsculo y linfocitos inmunitarios, que se supone reaccionan con el músculo para producir miositis y miocarditis.

Se ha informado que otras enfermedades autoinmunitarias se acompañan de hiperplasia y tumores del timo.

C. *Modelos de enfermedades autoinmunitarias experimentales de animales*

La mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias naturales parecen resultar de anticuerpos contra antígenos ocultos específicos de órgano. La facilidad con que se producen enfermedades autoinmunitarias experimentales específicas de órganos concuerda con esta noción. Suele ser necesario incluir los antígenos en coadyuvante completo de Freund para dirigir la respuesta inmunitaria en el sentido de sensibilidad tardía. Casi siempre aparecen anticuerpos humorales específicos de órgano, pero excepcionalmente se logra con ellos transferencia pasiva del padecimiento. El probable mecanismo causal en la mayor parte de las enfermedades es la sensibilidad tardía. Dado que los antígenos son específicos de órgano tienen actividad en sistemas alógenos, singénicos y xenógenos. Explicaremos dos modelos para ilustrar los principios y los problemas que participan.

1. *Encefalomielitis experimental*

La encefalomielitis autoalérgica experimental (EAE) es enfermedad del sistema nervioso central que puede transferirse pasivamente con células y no con suero; parece entrañar principalmente anticuerpos asociados con células y

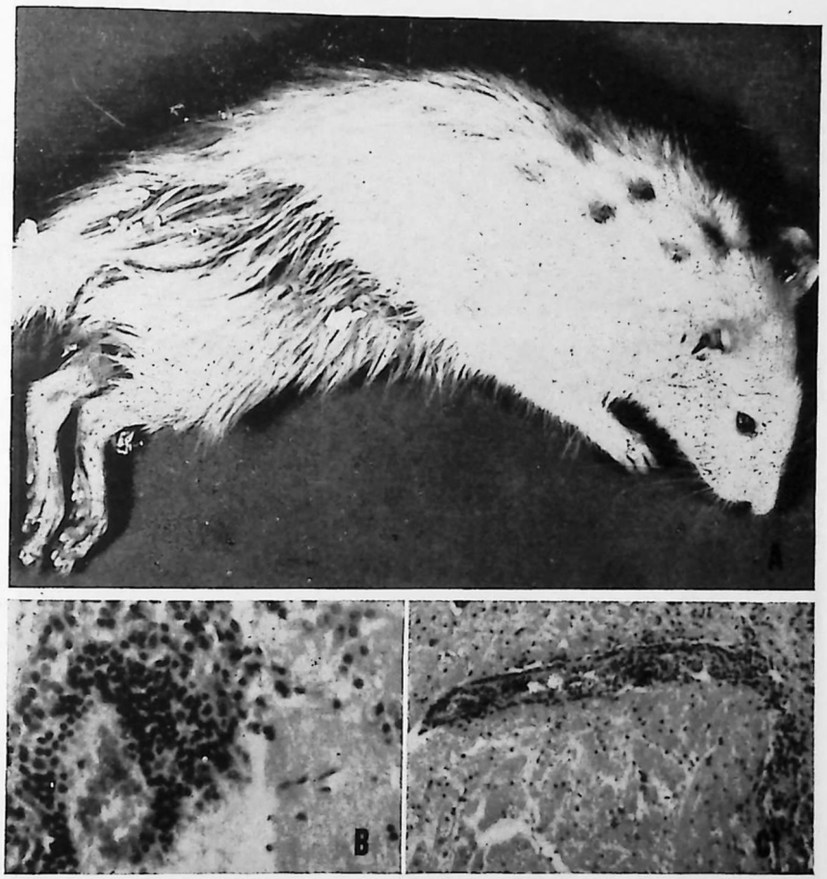


FIG. 23-1. Rata con encefalomielitis alérgica experimental. *A*, Rata Lewis con parálisis fláccida de las extremidades posteriores e incontinencia fecal y urinaria, 20 días después de la inyección intracutánea de médula espinal de cobayo emulsionada en coadyuvante completo de Freund. Los signos neurológicos comenzaron 16 días después de la sensibilización. *B*, Infiltrados moderadamente intensos de células redondas del plexo coroideo del prosencéfalo, ocho días después de inyectar en la parte carnosa de la pata médula espinal de cobayo, coadyuvante más concentrado de vacuna contra la tos ferina. *C*, Infiltrado perivascular de células redondas de vasos de pequeño calibre en el mesencéfalo, ocho días después de inyectar en la pata médula espinal de cobayo, coadyuvante más concentrado de vacuna contra la tos ferina. (Cortesía del Dr. Philip Y. Paterson.)

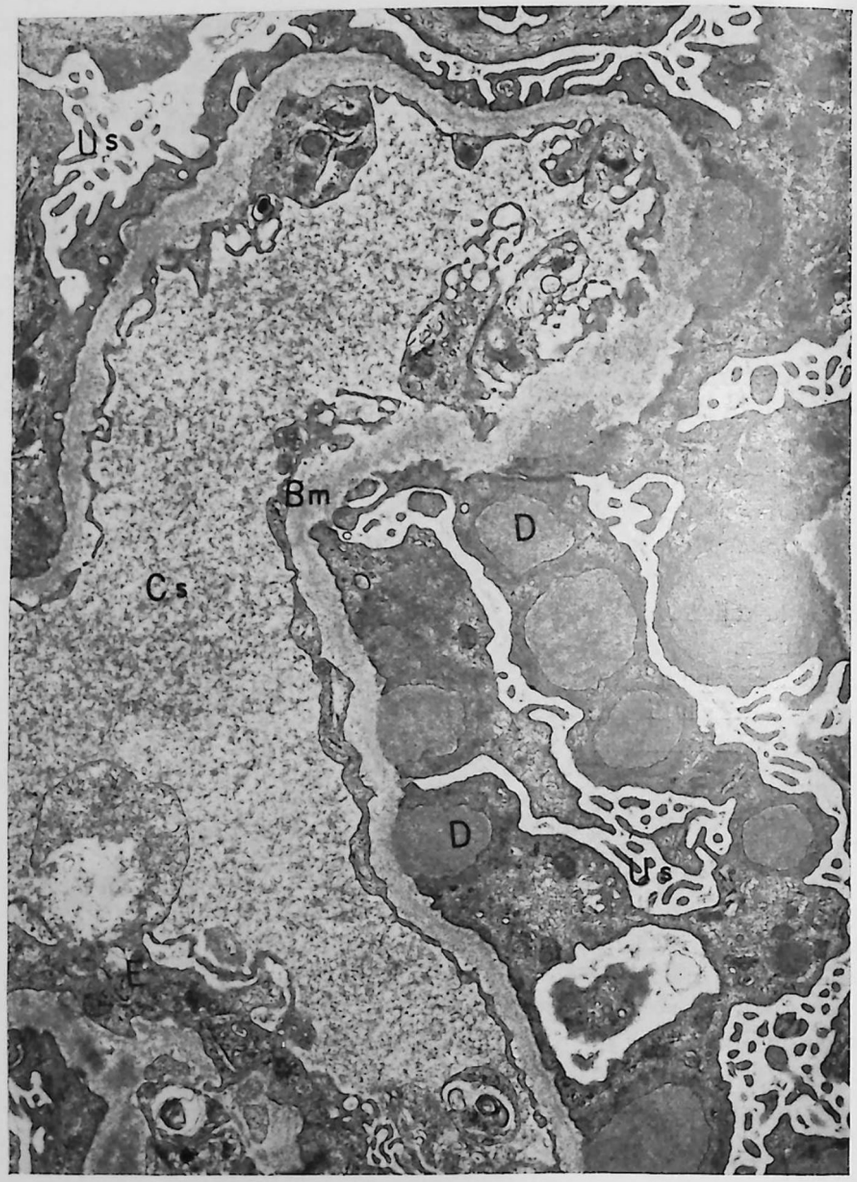


FIG. 23-3. Depósitos glomerulares en la glomerulonefritis posestreptocócica. Biopsia de un muchacho de 15 años de edad, dos semanas después de comenzar los síntomas. Cs = espacio capilar; Us = espacio urinario; Bm = membrana basal (engrosada); D = depósitos conglomerados en la superficie epitelial de la membrana basal; E = célula endotelial (× 10 640). (Cortesía del Dr. G. Striker.)

Está por demás decir que la encefalomielitis alérgica experimental tiene todos los caracteres de enfermedad inmunológica; es específica y puede suprimirse por rayos X, suero antilinfocito, inducción de tolerancia inmunológica, timectomía y fármacos inmunosupresores.

2. *Glomerulonefritis experimental*

La glomerulonefritis en el ser humano presenta varios cuadros clínicos e histopatológicos diferentes. En 80 por 100 de los casos, aproximadamente, es consecutiva a infección estreptocócica. Estudios valiéndose de microscopio electrónico comprueban dos cuadros principales de distribución de depósitos en el glomérulo. El primero guarda semejanza con el modelo experimental, caracterizado por depósito irregular de complejos circulantes de antígeno y anticuerpo sobre la superficie epitelial de la membrana basal del glomérulo; este cuadro suele resultar de anticuerpos contra antígenos extraños y no contra antígenos propios, y puede ser producido experimentalmente al inyectar complejos solubles de anticuerpo y un antígeno extraño, o por antigenización activa valiéndose de dosis repetidas y grandes de antígeno, que facilitan la formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo (ver cap. 22, apartado A).

La nefritis posestreptocócica, secuela importante de infección por algunos tipos de estreptococo de grupo A, presenta esta clase de depósitos (fig. 23-3). Al parecer, la glomerulonefritis posestreptocócica pudiera no ser enfermedad verdadera por autoanticuerpos, por lo menos en etapa temprana. Sin embargo, también se han descrito casos de enfermedad verdadera por autoanticuerpos con esta norma de depósitos de complejos circulantes de antígeno-anticuerpo, en los cuales el antígeno es autólogo, pero no guarda relación con antígenos del glomérulo.

El segundo cuadro de depósitos resulta de anticuerpos específicos para antígeno sobre la membrana basal glomerular (MBG), que junto con C′ se acumulan en forma de un depósito lineal neto a lo largo de la superficie endotelial de la membrana basal glomerular de los capilares. Este cuadro caracteriza a la enfermedad de Goodpasture y algunos casos de glomerulonefritis subaguda y crónica en niños. Puede producirse experimentalmente en la oveja por antigenización con preparados xenógenos o alógenos de membrana basal glomerular en coadyuvante de Freund (fig. 23-4). La enfermedad experimental puede transferirse pasivamente valiéndose de suero que posea anticuerpos anti-MBG.

En pacientes con esta clase de enfermedad, a menudo no hay anticuerpos en el suero a causa de la adsorción rápida por los riñones. En estos pacientes, pueden fracasar los trasplantes de riñón por la producción continuada de anticuerpos. Los anticuerpos obtenidos por elución de los riñones enfermos permiten reproducir las lesiones en monos. Estos casos de nefritis en el ser humano parecen representar enfermedad verdadera por autoanticuerpos, pero no se ha dilucidado el estímulo de la producción de los anticuerpos. El material de membrana basal glomerular, que es específico de órgano, pero no de especie, se presenta en la orina normal y aumenta en la orina del nefrítico.



FIG. 23-4. Depósitos glomerulares en la enfermedad de Goodpasture. Biopsia de un varón de 42 años de edad, dos semanas después de comenzar uremia y hemorragia pulmonar. Bm = membrana basal; D = depósito granular sobre la superficie endotelial de la membrana basal; Cs = espacio capilar; E = célula endotelial; Us = espacio urinario (× 11 865). (Cortesía del Dr. G. Striker.)

D. *Anemia hemolítica autoinmunitaria*

Este padecimiento es el prototipo de aquellas enfermedades autoinmunitarias en las cuales los antígenos causales son accesibles, por ejemplo, sobre la superficie de los eritrocitos. En un porcentaje importante de casos en que participan anticuerpos 7S, se ha identificado que los antígenos pertenecen al sistema Rh y a menudo son múltiples. El antígeno "e" a menudo se cuenta entre los causales. En otros casos, no se han identificado el antígeno o los antígenos etiológicos, pero aparentemente son comunes a la mayoría de los seres humanos, pues los anticuerpos pueden sensibilizar a casi todos los eritrocitos de ser humano.

Los anticuerpos que participan, que revisten los eritrocitos afectados y se presentan en libertad en el suero, son de dos clases moleculares. El primero es IgG incompleto, que carece de actividad para aglutinación y hemolítica para eritrocitos normales y, por ello, sólo puede descubrirse por la prueba de antiglobulina de Coombs o por pruebas de aglutinación en que se utilizan hematíes tratados con enzimas o eritrocitos en disolvente coloidal concentrado. Este anticuerpo se llama "anticuerpo caliente" porque actúa a la temperatura corporal y a temperaturas inferiores. La segunda clase de anticuerpo es IgM, llamado "anticuerpo frío", porque sólo reacciona a temperatura baja. Es un "anticuerpo completo" débilmente hemolítico, que presenta propiedades de aglutinación crecientemente mayores a temperaturas inferiores a 30°C; por lo regular, tiene especificidad anti-I.

Aunque los anticuerpos IgG no activan C′ ni causan hemólisis mediada por C′, producen la destrucción de eritrocitos y la anemia. Estudios de supervivencia de glóbulos rojos normales administrados por transfusión, y de eritrocitos del paciente marcados con ^{51}Cr, muestran que la longevidad media es 50 por 100 de la normal. La destrucción de los hematíes depende de la citofilia que el anticuerpo que los reviste presenta hacia los macrófagos. Los eritrocitos que se adhieren sufren esferocitosis y destrucción de manera semejante a las células Rh sensibilizadas (ver cap. 11, apartado C, y fig. 11-2).

La anemia hemolítica autoinmunitaria dependiente de anticuerpos calientes es enfermedad grave, en realidad a menudo mortal, y a veces se acompaña de trombocitopenia dependiente de autoanticuerpos específicos para plaquetas. Tiene interés particular que la transfusión de plasma de estos pacientes a sujetos normales produzca trombocitopenia.

No se ha dilucidado la causa de la anemia hemolítica autoinmunitaria en seres humanos, y no se ha logrado un modelo experimental adecuado, a pesar de muchos ensayos para producir la enfermedad en varios animales por inyección de eritrocitos en coadyuvante de Freund o por métodos semejantes. Ello contrasta netamente con las enfermedades experimentales por autoanticuerpos en que participan antígenos ocultos, muchas de las cuales pueden producirse valiéndose de antígeno en coadyuvantes. El informe reciente de que los anticuerpos IgG obtenidos por elución de los eritrocitos de un paciente eran ho-

mogéneos respecto a la estructura de la cadena peptídica, indica netamente fuente monoclonal de los anticuerpos y sugiere que pudiera haberse desarrollado una "clona prohibida" que actuaría a manera de "neoplasia" controlada. Entre todas las enfermedades que se consideran autoinmunitarias, ninguna puede considerarse con mayor confianza resultante de autoanticuerpos que la anemia hemolítica autoinmunitaria en seres humanos.

E. *Enfermedades autoinmunitarias diversas*

Otras enfermedades naturales de las cuales se sospecha origen autoinmunitario incluyen las siguientes: colitis ulcerosa, lupus eritematoso, artritis reumatoide, oftalmía simpática, tiroiditis de Hashimoto, enfermedades de Schilder y Sjögren, orquitis por parotiditis, anemia perniciosa y pancitopenia.

Se han producido modelos experimentales adicionales, que incluyen tiroiditis, orquitis y adrenalitis alérgicas experimentales. Es interesante que en fecha reciente se ha efectuado transferencia pasiva de tiroiditis experimental con células linfoides.

Bibliografía

ANDRES, G. A., ACCINNI, L., HSU, K. C., ZABRISKIE, J. B. Y SEEGAL, B. C.: Electron microscopic studies of human glomerulonephritis with ferritin-conjugated antibody. J. Exp. Med., *123:*399, 1966.

BURNET, F. M.: Concepts of autoimmune disease and their implication for therapy. Perspect. Biol. Med., *10:*141, 1967.

DUMONDE, D. C.: Tissue-specific antigens Advances Immunol., *5:*245, 1966.

FALK, G. A., HEINZE, R. G., KIES, M. W. Y ALVORD, E. C., JR.: Skin-fixing antibody in experimental allergic encephalomyelitis. J. Immunol., *100:*321, 1968.

GLASSOCK, R. J., EDGINGTON, T. S., WATSON, J. I. Y DIXON, F. J.: Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. II. The pathogenetic mechanism. J. Exp. Med., *127:*573, 1968.

HAWKINS, D. Y COCHRANE, C. G.: Glomerular basement membrane damage in immunological glomerulonephritis. Immunology, *14:*665, 1968.

KABAT, E. A.: Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1968.

KUNKEL, H. G. Y TAN, E. M.: Autoantibodies and disease. Advances Immunol., *4:* 351, 1964.

LERNER, R. A. Y DIXON, F. J.: The induction of acute glomerulonephritis in rabbits with soluble antigens isolated from normal homologous and autologous urine. J. Immunol., *100:*1277, 1968.

LERNER, R. A., GLASSOCK, R. J. Y DIXON, F. J.: The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. J. Exp. Med., *126:*989, 1967.

MACKAY, I. R. Y BURNET, F. M.: Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Chemistry and Therapy. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1963.

MCMASTER, P. R. B. Y LERNER, E. M.: The transfer of allergic thyroiditis in histocompatible guinea pigs by lymph node cells. J. Immunol., *99:*208, 1967.

PATERSON, P. Y.: Experimental allergic encephalomyelitis and autoimmune disease. Advances Immunol., *5:*131, 1966.

SAMTER, M. (dir.): Immunological Diseases. Boston, Little, Brown & Co., 1965.

SCHWARTZ, R. S. Y COSTEA, N.: Autoimmune hemolytic anemia: Clinical correlations and biological implications. Seminars Hemat., *3:*2, 1966.

UNANUE, E. R. Y DIXON, F. J.: Experimental glomerulonephritis: Immunological events and pathogenetic mechanisms. Advances Immunol., *6:*1, 1967.

WEIGLE, W. O. Y HIGH, G. J.: The behavior of autologous thyroglobulin in the circulation of rabbits immunized with either heterologous or altered homologous thyroglobulin. J. Immunol., *98:*1105, 1967.

WITEBSKY, E.: The clinical pathology of autoimmunization. Amer. J. Clin. Path., *49:* 301, 1968.

WITEBSKY, E., ROSE, N. R., TERPLAN, K., PAINE, J. R. Y EGAN, R. W.: Chronic thyroiditis and autoimmunization. J.A.M.A., *164:*1439, 1957.

CAPITULO **24**

Principios de interacciones huésped-parásito

A. Evolución de los conceptos de enfermedad contagiosa
B. Acciones mutuas entre organismos diferentes
   1. Interacciones entre parásitos no patógenos y sus huéspedes
   2. Interacciones entre parásitos patógenos y sus huéspedes
C. Desarrollo evolutivo de estados de patogenismo

A. *Evolución de los conceptos de enfermedad contagiosa*

En los anales más remotos de la antigüedad está enterrado el reconocimiento del carácter contagioso de algunas enfermedades; esto es: la transmisión de una persona a otra directamente o por otro medio, y haberse percatado de que estas enfermedades pudieran ser causadas por agentes vivientes diminutos. Las primeras especulaciones sobre la causa de las enfermedades contagiosas datan del siglo I, cuando Varro sugirió que los lugares pantanosos pudieran producir pequeños animales invisibles susceptibles de causar enfermedad grave al inhalarse por la nariz o la boca. En el Antiguo Testamento también hay relatos que indican que las enfermedades de la índole de la lepra, en la cual la transmisión de persona a persona es menos notable, se consideraban contagiosas. La teoría de los gérmenes en el contagio fue claramente enunciada por Fracastoro en 1546, en una obra intitulada *"De Contagione"*, que incluye descripciones adecuadas de enfermedades específicas, y nociones sorprendentemente exactas acerca del mecanismo de transmisión. Fracastoro afirmó que en los líquidos de la persona enferma se multiplican semillas (seminaria), y se propagan a personas sanas por contacto por el aire y por objetos inanimados llamados "fómites".

La especificidad de las enfermedades contagiosas fue manifestada explícitamente por Thomas Fuller (1654-1734), quien escribió que un tipo de en-

fermedad no podía convertirse en otro, como tampoco el olmo puede dar peras. Fuller también insistió en que "en consecuencia, una clase no puede ser preservativo contra cualquier otra clase".

Una de las proposiciones más antiguas de que se tenga noticia escrita acerca de la teoría de los gérmenes en las enfermedades contagiosas fundada en descubrimientos científicos fue expresada por M. A. Plenciz, en 1762. Tras el descubrimiento de las bacterias por Leeuwenhoek en 1683, Plenciz propuso que cada enfermedad contagiosa es causada por un microorganismo específico. También postuló que los microorganismos podían reproducirse fuera del cuerpo y ser transportados de un sitio a otro por corrientes de aire.

La ciencia de la microbiología experimentó un nuevo despertar y la disciplina de las enfermedades infecciosas encontró su principio verdadero a mediados del siglo XIX, con el descubrimiento de que el parásito microbiano *Phytophthora infestans* era la causa específica del añublo de la patata irlandesa. El descubrimiento de Pasteur de que los microorganismos causan infestación (1864) y de que un microbio en forma de bastón era el agente etiológico del carbunco (1875), establecieron más allá de duda razonable la verdad de la teoría del contagio por gérmenes, y dieron gran impulso al estudio de las enfermedades infecciosas como empresa científica. Las brillantes investigaciones de Koch (1884) brindaron las técnicas y requisitos clásicos necesarios para comprobar que las bacterias son agentes etiológicos de enfermedades infecciosas; estos requisitos llegaron a llamarse "postulados de Koch", a pesar de que en realidad fueron propuestos en 1840 por el profesor Henle, maestro de Koch.

B. *Acciones mutuas entre organismos diferentes*

En el mundo etiológico hay una interacción constante entre microorganismos vivientes, que van desde las formas ultramicroscópicas hasta los grandes metazoarios. Los estados de asociación entre organismos vivientes distintos varían desde antagonismo mortal hasta beneficio mutuo. En términos generales, cuando un animal grande devora a uno menor, llamamos al atacante predador o rapaz, y al atacado presa. Por otra parte, si un animal pequeño obtiene beneficio de la asociación con uno mayor o se alimenta del mismo, el pequeño animal se llama *parásito* y el grande *huésped.* Por costumbre, la palabra *"parasitismo"* entraña beneficio para el parásito, pero no significa que el huésped sea obligadamente perjudicado. Estados semejantes a los anteriores no sólo existen en el mundo vegetal, sino también en interacciones de plantas y animales. En la Naturaleza, los parásitos suelen depender de otros organismos para su supervivencia, y por lo regular viven en íntima relación en el interior o el exterior de los huéspedes vivientes. Los microorganismos que existen en la Naturaleza en materiales no vivientes en lugar de organismos vivientes se llaman *saprófitos.* Algunos microorganismos parásitos pueden tener existencia doble, por ser capaces de sobrevivir y propagarse en la Naturaleza, pasajeramente por lo menos, en forma de saprófitos *(parásitos facultativos).* Otros parásitos de la índole de los virus, necesitan un huésped viviente y no pueden propagarse en materiales inanimados; por ello, es adecuado el nombre de *parásitos estrictos* u *obligados.*

1. *Interacciones entre parásitos no patógenos y sus huéspedes*

El carácter de las interrelaciones entre parásitos y especies que sirven como huéspedes varía mucho. En todos los casos el parásito beneficia, pero el huésped puede beneficiar, no modificarse o ser perjudicado.

La palabra "parasitismo" a veces se usa equivocadamente para designar un estado en el cual el parásito beneficia y el huésped resulta perjudicado. Sin embargo, nada hay implícito en la palabra "parásito" que signifique daño, beneficio o falta de beneficio para el huésped. Parecería conveniente idear una nueva palabra para designar el estado en el cual el parásito siempre beneficia y el huésped invariablemente es dañado. En este sentido, es particularmente adecuada la palabra "patogenismo". El parásito dañino se llama patógeno porque causa enfermedad infecciosa con cambios patológicos concomitantes.*

"Mutualismo" designa un estado en el cual dos organismos diferentes viven en íntima relación con beneficio mutuo.

"Comensalismo" suele emplearse para designar un estado de asociación en dos organismos, en el cual el parásito beneficia y el huésped no es perjudicado. A veces denota asociación en la cual un organismo vive de los alimentos de otro.

La palabra "simbiosis", que literalmente significa "vivir juntos" dos organismos diferentes, se ha utilizado equivocadamente para designar estados variados y diferentes de asociación, y probablemente deba descartarse a menos que su empleo se restrinja a su significado literal.

El hombre se pone en contacto con microbios abundantes inmediatamente después del nacimiento, y está en íntima relación con ellos durante toda la vida. Muchas especies de microorganismos colonizan tegumentos superficiales de la índole de piel, mucosas, y aparato gastrointestinal, y se convierten en "residentes permanentes" o "equipo microbiano estándar", que se llama *flora microbiana normal.* Aunque la mayor parte de estos microorganismos suelen existir en sus huéspedes en estado de mutualismo o comensalismo, de cuando en cuando adquieren papel de patógenos. Los microbios que existen en estado de mutualismo benefician al huésped de diversas maneras, de la índole de proporcionar vitaminas, secretar agentes antimicrobianos que se oponen a la infección por patógenos, o ambas cosas.

Los microorganismos de la flora normal excepcionalmente causan enfermedad a menos que se trastorne la relación normal huésped-parásito. Ello suele

---

* En casos poco frecuentes, microorganismos que en estado normal son saprófitos se tornan patógenos para los animales; así ocurre, por ejemplo, con algunos hongos de la tierra.

resultar de disminución de las defensas del huésped o de alteraciones en la flora normal.

2. *Interacciones entre parásitos patógenos y sus huéspedes*

La mayor parte de los microorganismos muy patógenos no son miembros de la flora normal. Aunque muchos de ellos se han adaptado a una especie de huésped natural durante la evolución, otros tienen varios huéspedes naturales. Es patente que estos patógenos deben propagarse por lo menos en algunos individuos de la especie de huésped natural sin destruirlos, pues de otra manera pronto se verían privados de huéspedes. Un ejemplo adecuado es el virus de la rabia, casi siempre mortal para el hombre y el perro. Si todas las especies de huéspedes para el virus de la rabia fuesen tan susceptibles como el ser humano y el perro, el agente pronto carecería de huéspedes y se extinguiría. Sin embargo, está comprobado que, en el murciélago, el virus de la rabia logra una relación balanceada huésped-parásito que permite la coexistencia de ambos. En consecuencia, el virus de la rabia sigue propagándose sin destruir al murciélago. En este ejemplo, el murciélago es *huésped natural,* y el ser humano y el perro, *huéspedes no naturales, incidentales* o *accidentales.* El murciélago proporciona un "reservorio" constante de virus de la rabia, del cual depende la infección de huéspedes accidentales. Es patente que se necesita una relación huésped-parásito moderadamente compatible y estable para que haya un reservorio de esta índole. También es manifiesto que el parásito puede perpetuarse en la Naturaleza, aunque cause mortalidad alta en los huéspedes accidentales. Además, es lógico suponer que las infecciones producidas por varios agentes en huéspedes accidentales varíen desde benignas hasta graves. Aunque hay muchos ejemplos en los cuales el huésped acccidental es tan inadecuado que el parásito no sobrevive más allá del periodo de infección inicial, hay otros en los cuales el huésped ocasional casi invariablemente muere. *En realidad, la mayor parte de las enfermedades infecciosas con mortalidad alta ocurren en huéspedes accidentales.*

A diferencia del estado de parasitismo constante de la especie y del individuo aplicable en el caso de la flora normal, la especie y el individuo también participan en estados de parasitismo intermitente.* El parasitismo intermitente es más frecuente entre los huéspedes accidentales que entre los naturales. El individuo puede asumir el papel de huésped intermitente accidental o natural a consecuencia de infección por contacto esporádico con microorganismos patógenos. Por ejemplo: el ser humano participa como *huésped accidental intermitente* en el caso de la peste, y como huésped *natural intermitente* en el caso de infecciones por estreptococos de grupo A. En las dos circunstancias, la infección es intermitente a causa de una relación de tipo al azar; esto es: el individuo, el grupo o la especie son infectados sólo intermitentemente o durante breve tiempo. Entre las infecciones intermitentes en las cuales el hombre es el único huésped natural, a menudo se observa "estado de portador" en individuos dentro de la población. Los portadores albergan microorganismos durante largo tiempo y son factor indispensable para que los parásitos continúen dentro de la población. En cambio, es importante percatarse de que cuando el ser humano es el huésped accidental el estado de portador humano no es requisito indispensable para que persista la infección humana, por el reservorio constante de microorganismos infectantes que hay en el huésped o los huéspedes naturales.

* De cuando en cuando, microorganismos que no pertenecen a la flora normal establecen estados constantes de parasitismo. Por ejemplo: gérmenes de la índole de *Mycobacterium tuberculosis* a menudo infectan a un individuo y persisten en el tejido durante toda la vida sin producir manifestaciones clínicas del padecimiento.

Conocer los mecanismos que rigen la invasibilidad del microorganismo patógeno y la resistencia del huésped es importante no sólo para entender la evolución de las enfermedades infecciosas, sino también para explicar la forma en que el parásito puede continuar en el huésped durante largo tiempo sin perjudicarlo. El aumento de la resistencia del huésped consecutivo a contacto con los parásitos, en el cual el número de estos disminuye notablemente, aunque no desaparecen por completo, a menudo es la base de la relación "balanceada" de esta índole. Un ejemplo casi perfecto de lo anterior es el mantenimiento de la flora microbiana normal en el ser humano y los animales. Otro ejemplo de persistencia de parásitos en tejidos durante largo tiempo se aplica a microorganismos que alternadamente hacen participar al ser humano en estados de parasitismo con enfermedad y sin ella, en los cuales el ser humano puede actuar como huésped natural o accidental. Por ejemplo: en el ser humano, huésped accidental para *Brucella abortus,* los microorganismos pueden persistir meses después de desaparecer los síntomas clínicos, para después multiplicarse y producir enfermedad. En el caso de *Mycobacterium tuberculosis,* el hombre es el huésped natural. El bacilo puede persistir muchos años en el huésped asintomático, siempre listo para desarrollarse y activar o reactivar la enfermedad en el momento en que disminuyen las defensas del huésped. Hay muchos otros casos en los cuales se alcanza balance entre huésped y parásito que permite coexistencia pacífica.

En resumen: hay una amplia gama de estados en las relaciones huésped-parásito; pueden ser modificados por diversos factores, de la índole de estos: edad del huésped, estado fisiológico del mismo, defectos de los mecanismos de defensa del huésped, experiencia previa con el parásito o microorganismos afines, y número y virulencia de los parásitos.* Conocer la interacción de estos factores es indispensable para entender las enfermedades infecciosas.

* Aunque la palabra "virulencia" suele usarse como sinónimo de "patogenicidad", según se aplica a cualquiera y a todas las especies de patógenos, conviene reservarla para designar el grado de patogenicidad de subgrupos de organismos dentro de una especie. Por ejemplo: hablamos de cepas virulentas y avirulentas de *Diplococcus pneumoniae.*

C. *Desarrollo evolutivo de estados de patogenismo*

De lo que llevamos dicho se deduce patentemente que dado que un parásito exige un huésped viviente para sobrevivir, es en ventaja del parásito coexistir con el huésped sin destruirlo. Ello contrasta netamente con el caso de la rapacidad, en el cual para sobrevivir el rapaz debe capturar y devorar a su presa. El estado hipotético del llamado *parasitismo perfecto* es aquel en el cual el huésped no es perjudicado, pero permite al parásito existir y propagarse, de manera que los descendientes pueden invadir nuevos huéspedes y así perpetuar al parásito indefinidamente. Este es el cuadro normal del desarrollo evolutivo de las relaciones naturales huésped-parásito.

Sería lógico suponer que los microorganismos de patogenicidad intensa para huéspedes naturales produjeran selectivamente muerte de individuos susceptibles dentro de una población, y que los huéspedes supervivientes y sus descendientes estuvieran genéticamente mejor provistos para resistir al parásito. De manera simultánea, con el aumento de la resistencia de la población huésped, sería lógico suponer que cualquier descendencia mutante nueva del parásito que poseyera mayor virulencia excedería de la cepa original en los nuevos huéspedes y correspondería a una cepa más virulenta del microorganismo patógeno. También es lógico suponer que esta nueva cepa virulenta dominara a la original dentro de la población de huéspedes, siempre que pudiera escapar del huésped original e infectar otros individuos con facilidad igual o mayor que la cepa original; esto es: conservar los caracteres de contagiosidad e invasibilidad. Ello no ocurre obligadamente, porque la contagiosidad y la invasibilidad no siguen paralelamente de manera obligada a los aumentos de la virulencia. Además, incluso si ocurriera lo anterior, el dominio de la mutante virulenta dentro de la población de huéspedes sólo podría ser pasajero, y es muy poco probable que persistiera hasta que fuese destruida toda la población de huéspedes, por motivos que más adelante explicaremos.

En un huésped natural, es probable que el establecimiento de un nuevo estado parasitario sea súbito y accidental, y a menudo entrañe asociación en la cual el parásito es muy patógeno para el huésped. También es probable que la evolución en el parasitismo suela efectuarse en sentido del "parasitismo perfecto". Según esta hipótesis, los patógenos se consideran "parásitos imperfectos".

Dado que adquirir existencia parasitaria por lo regular es accidental y súbito, y la evolución ulterior a menudo es lenta, ha habido poca oportunidad de estudiar los cambios evolutivos que ocurren en el parasitismo. Sin embargo, hay motivos adecuados para suponer que en las centurias últimas han ocurrido cambios evolutivos encaminados al parasitismo perfecto en algunas enfermedades, como tuberculosis, sífilis y lepra. Asimismo, se tienen experiencias en enfermedades epidémicas que parecen representar ejemplos susceptibles de definirse de evolución moderna de estados de parasitismo en seres humanos, sobre todo las que han ocurrido entre pueblos primitivos después de la primera

exposición a microorganismos patógenos. Cabe suponer que en los periodos ulteriores de equilibrio ecológico, las poblaciones de huéspedes han tendido a tornarse más resistentes y los microorganismos menos virulentos.

Un caso reciente y bien estudiado de evolución rápida de un estado de parasitismo en conejos silvestres es ejemplo adecuado de la hipótesis general. El virus de mixoma, nativo de Sudamérica, se introdujo intencionalmente por vez primera en los conejos silvestres en los continentes de Europa y Australia para eliminar los conejos, cuyo número había llegado a ser molesto para los granjeros. El virus inicialmente produjo la muerte de la mayor parte de los conejos. Entre los descendientes de los pocos que no murieron, se ha hecho una observación muy peculiar; a saber: el virus que en la actualidad los infecta, no sólo es menos virulento que el original, sino los animales son más resistentes. Se considera que el mecanismo de acción es que, al disminuir la población, el virus virulento original tendió a matar a los huéspedes antes de tener oportunidad para transmitirse a otros nuevos. Esta disminución del número de la población protegió a algunos animales de ser infectados por virus muy virulentos y, al propio tiempo, proporcionó huéspedes para un virus mutante menos virulento que debe haber surgido por lo menos en uno de los animales infectados. Se supone que, considerando que el virus menos virulento no mata rápidamente, tiene oportunidad amplia de infectar nuevos huéspedes, incluso cuando la población de estos es escasa. Además, inmuniza a los huéspedes y a sus descendientes contra la infección por cualquiera de los virus virulentos que puedan haber persistido en la población. Desde el punto de vista teórico, la evolución hacia el parasitismo perfecto en cualquier sistema dado de huésped-parásito debe continuar mientras las lesiones producidas brinden oportunidad para transmisión de microorganismos infectantes a nuevos huéspedes susceptibles. En términos generales, el índice de infección de un microorganismo patógeno está en razón directa de la densidad de población de los huéspedes susceptibles. Si el agente se acompaña de mortalidad alta, ocurrirán grandes oscilaciones en la densidad de población de huéspedes, como se observa entre muchos animales silvestres. Es probable que los parásitos a menudo extiendan el campo de huéspedes naturales por adaptación a otros nuevos, que en etapa inicial eran accidentales.

Es patente que, en la relación *huésped accidental-parásito,* el asunto es mucho más complejo, porque el parásito puede ser mortal en alto grado para el huésped accidental, sin que por ello peligre la oportunidad de perpetuarse. Lo anterior tiene como ejemplo la "gran epidemia de peste negra", acompañada de mortalidad que excedió de 90 por 100, durante la cual murieron 25 millones de personas, que formaban 25 por 100 de la población de Europa. *El hecho básico es este: el huésped natural carece de papel selectivo para regular la evolución de los parásitos respecto a su patogenicidad para huéspedes accidentales o no naturales.*

El cambio genético más corriente que puede experimentar un microorganismo y que originará gran población de huéspedes susceptibles es modificación en un antígeno inmunógeno, como ocurrió con el virus de la influenza asiá-

tica. Sin embargo, es importante percatarse de lo siguiente: a menos que la enfermedad resultante se acompañe de mortalidad alta, el ser humano adquiere rápidamente inmunidad al microorganismo mutante y se restablece la inmunidad colectiva. Debe insistirse que, en términos generales, y en el curso de muchos siglos, la selección y la mutación entre huéspedes y sus parásitos han producido estados notables de equilibrio. Sin embargo, cuando este balance se transtorna por desnutrición, traumatismos, defectos anatómicos, debilitamiento, y cosas semejantes, en el huésped individual, los parásitos pueden producir enfermedad grave.

Con el advenimiento de los muchos descubrimientos de la ciencia médica, el ser humano ha adquirido las armas y los conocimientos para manipular el huésped y el medio para ventaja del primero. Sin embargo, a veces surgen desventajas imprevistas de estas modificaciones. Por ejemplo: los antibióticos y los quimioterápicos introducidos en la práctica clínica modifican la flora bacteriana del ser humano, y en algunos casos producen desequilibrio inconveniente de la relación huésped-parásito normal. *Candida albicans* es habitante normal de la bucofaringe humana, pero excepcionalmente causa enfermedad a menos que desaparezcan otros miembros de la flora microbiana a causa, por ejemplo, de antibioticoterapia. Ello demuestra que hay equilibrio no sólo entre huésped y parásitos, sino también entre los parásitos mismos, por efectos producidos por secreción de productos terminales antagónicos, y otros medios.

En la práctica de la medicina, el facultativo modifica constantemente el médio del huésped por cirugía y regímenes terapéuticos que pueden trastornar las relaciones normales huésped-parásito y producir infección.

De interés especial en años recientes ha sido el descubrimiento de individuos hipogammaglobulinémicos, que tienen incapacidad de sintetizar en cantidad suficiente globulina de anticuerpos y, en consecuencia, son muy susceptibles a algunos agentes infecciosos. Los individuos de esta clase son huéspedes inmunológicamente deficientes, en quienes las relaciones huésped parásito son anormales y por lo regular devastadoras, por la incapacidad de adquirir inmunidad para algunos parásitos. Estos inválidos inmunológicos pasaron inadvertidos antes del advenimiento de los antibióticos, porque morían en edad temprana por infecciones mortales en el curso "normal" de los acontecimientos. Al salvarse individuos deficientes de esta índole por virtud de procedimientos de inmunización pasiva y antibióticos, aumentará el fondo común genético que lleva este defecto, y se modificará la relación normal huésped-parásito de la población. *Es imprescindible que el estudiante de medicina se percate con agudeza de los principios biológicos básicos que formulan las diversas relaciones de equilibrio de huésped-parásito y las consecuencias de modificarlas.*

Bibliografía

BURNET, F. M.: Natural History of Infectious Disease, 3a. ed. Cambridge, Eng., Cambridge University Press, 1962.

FLOREY, H. W.: General Pathology, 3a. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1962.

SIMON, H. J.: Attenuated Infection. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1960:

SMITH, T.: Parasitism and Disease. New York, Hafner Publishing Co., 1963.

CAPITULO **25**

Persistencia de un patógeno en una población de huéspedes naturales

A. Atributos generales de un patógeno
B. Mecanismos de transmisión de un patógeno
C. Eliminación completa teórica de patógenos

HAY ALGUNOS requisitos básicos que debe satisfacer un parásito microbiano para ser considerado patógeno verdadero. Habrá de poseer los atributos siguientes: contagiosidad, invasibilidad capacidad de multiplicarse en el huésped y patogenicidad. En términos generales, el microorganismo patógeno verdadero puede producir enfermedad en porcentaje importante de huéspedes sanos a los que infecta, si estos no han tenido contacto previo con él. En cambio, si el huésped posee inmunidad específica adquirida para el microorganismo patógeno a consecuencia de experiencia, la infección ulterior suele ser benigna o pasa inadvertida.

Esta inmunidad parcial proporciona un mecanismo integrado para conservar al patógeno en la población.

A. *Atributos generales de un patógeno*

Un microorganismo potencialmente patógeno debe ser capaz de entrar en el huésped, como primer paso para la producción de enfermedad. El ingreso puede ser al atravesar la mucosa (sífilis) o la piel (tularemia), por el aparato respiratorio (tuberculosis), el aparato gastrointestinal (cólera), la sangre (paludismo), y así sucesivamente. Las "vías de entrada" pueden ser transgredidas a consecuencia de contaminación sencilla por el patógeno, o de una sucesión complicada de acontecimientos. *Invasibilidad* designa la capacidad de un micro-

organismo para atravesar los integumentos de la superficie del cuerpo, y establecerse en los tejidos del huésped. La penetración ulterior de los tejidos adyacentes puede permitir que se establezca infección persistente.

Cuando ha ingresado en el huésped un inóculo que produce enfermedad, es obligado que el organismo patógeno experimente *multiplicación* e invada tejidos adyacentes para producir estado patológico.

Hay varios cuadros de diseminación, los cuales dependen de producción de distintas substancias por los microbios, de la índole de hialuronidasa (factor difusor), toxinas que dañan tejidos y alergenos. La lesión tisular suele entrañar destrucción de leucocitos que liberan pirógenos endógenos, lo cual causa fiebre. La liberación de hidrolasas puede producir destrucción macroscópica de los tejidos. Cuando los síntomas se tornan patentes, reconocemos la transición de la infección con "enfermedad inaparente" a la infección con "enfermedad aparente".

La *contagiosidad* es atributo muy importante que puede disociarse de la potencialidad de producir enfermedades de un microorganismo. Cabe considerarla como la capacidad del microorganismo de pasar de huésped a huésped, produciendo enfermedad o infección persistente sin padecimiento manifiesto. Exige que las diversas propiedades biológicas del microorganismo le permitan escapar del huésped infectado, sobrevivir al transporte, implantarse e infectar un nuevo huésped, todo ello con alto grado de probabilidad. En términos generales, los agentes causales de enfermedades respiratorias son muy contagiosos; se transmiten casi exclusivamente por gotitas o núcleos de gotitas que se generan por la actividad respiratoria del sujeto infectado. La enfermedad que se califica de muy contagiosa es aquella que se transmite fácilmente del huésped infectado a nuevos huéspedes.

Una rickettsiasis, la fiebre Q, es muy contagiosa y puede infectar seres humanos en áreas muy separadas de un edificio, a través de los sistemas de ventilación. La frecuencia de enfermedad patente también es alta. Por otra parte, los bacilos de la tuberculosis tienen grado moderado de contagiosidad, pero en gran porcentaje de los casos hay infecciones inaparentes. Es patente que la patogenicidad (capacidad para producir enfermedad) no guarda relación obligada con la contagiosidad.

B. *Mecanismos de transmisión de un patógeno*

El *reservorio* corriente de microorganismos patógenos para el ser humano es el hombre mismo, infectado y que actúa como portador (asintomático) del organismo, o que presenta la enfermedad. Otros reservorios de gérmenes patógenos incluyen animales (v. gr.: conejos silvestres y otros roedores como huéspedes de *Pasteurella tularensis*, que causa tularemia en el ser humano; reses y cerdos como huéspedes de *Brucella abortus*, que origina brucelosis en el hombre), y en casos especiales la tierra (v. gr.: tierra que alberga *Bacillus anthracis*, microorganismo que causa el carbunco, o que alberga bacterias anaerobias que producen gangrena gaseosa).

Los mecanismos de transmisión de gérmenes patógenos para el ser humano son regidos por carácter del reservorio, vía de salida y estabilidad biológica del microorganismo. Como era lógico esperar, difieren los mecanismos de transmisión para varios microbios, y reflejan cuadros relativamente estrictos. Lo máximo en complejidad se advierte en el ciclo vital de algunos animales parásitos; para describir los participantes en la propagación y la transmisión de parásitos de este grupo, suelen emplearse nombres de la índole de los siguientes: "huésped intermedio", "huésped alternativo" y "huésped de transporte".

El *contacto de huésped a huésped* es el mecanismo corriente por el cual se transmiten enfermedades venéreas en el ser humano; en este caso, el hombre es el reservorio y el *huésped natural*. En padecimientos de la índole de tularemia, que se adquiere por contacto físico con conejos infectados, el ser humano es *huésped accidental* o *no natural* y *huésped terminal*.

La *transmisión por gotitas de Flügge* resultantes de estornudar y toser quizá sea el mecanismo más corriente de transmisión de las enfermedades que atacan al hombre. La mayor parte de las virosis de las cuales el hombre es reservorio, y enfermedades de la índole de tuberculosis, tos ferina, infección estreptocócica y difteria se transmiten principalmente por este mecanismo. Si el agente resiste al desecamiento, el polvo puede convertirse en vehículo de transmisión.

Los *alimentos y el agua contaminados* también son medios importantes de transmisión; en esencia, todas las enfermedades intestinales y también las leptospirosis y algunas enfermedades dependientes de animales parásitos se transmiten por estos *vehículos*.

La *transmisión por materiales inanimados no alimenticios (fómites)* es un caso especial en el cual los materiales de esta índole actúan como portadores de microorganismos patógenos. No es requisito que se multipliquen los microbios en los fómites. Los fómites son sencillamente depositarios del agente infeccioso, por virtud de los cuales el huésped es infectado por contacto directo.

La *transmisión por vectores biológicos* es un medio muy importante de propagación de microorganismos patógenos, porque pueden difundir en el vector, en el cual incluso en ocasiones persisten por transmisión transovárica. El vector puede ser reservorio importante en estas circunstancias. La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas es ejemplo en el cual el vector (garrapata) también es reservorio. El tifus epidémico es prototipo en el cual el vector (piojo humano del cuerpo) probablemente no sea reservorio importante. Se observa comúnmente que la infección del vector por un parásito es inaparente cuando el vector sirve como reservorio principal de la infección. En relación con ello, es interesante que el piojo humano muera por el tifus epidémico, lo cual impide que actúe como reservorio importante. El ser humano es el reservorio en los casos en los cuales ocurre recrudescencia del tifus (enfermedad de Brill) muchos años después que han cedido los síntomas de la enfermedad. Si coexiste la combinación de piojos humanos y un caso de enfermedad de Brill, se tienen las condiciones necesarias para desencadenar una epidemia. En consecuencia, el tifus suele ser enfermedad de guerra, porque

esta última produce circunstancias ambientales que originan estados de alarma en el huésped (activación de infección inaparente o subclínica) y propagación de piojos del cuerpo.

Los insectos pueden actuar únicamente como *vectores mecánicos* de infección *(Shigella dysenteriae* en las patas de las moscas), caso en el cual no son "vectores biológicos verdaderos", porque los microorganismos no se propagan en ellos y carecen de papel como reservorios verdaderos.

Hay ejemplos especiales en los cuales existen reservorios de microorganismos patógenos durante largo tiempo en la Naturaleza sin huésped viviente. Es ejemplo pertinente *Bacillus anthracis;* las esporas viven largo tiempo en la tierra y pueden infectar al hombre y a los animales. Dado que este microorganismo probablemente no se multiplique en gran medida fuera del huésped, la tierra es su depósito, al igual que el de otros microorganismos que tienen la capacidad de sobrevivir a largo plazo en este medio. Algunas de las especies de bacterias que causan gangrena gaseosa pueden seguir un ciclo semejante. Sin embargo, es probable que estos microorganismos se multipliquen en terrenos ricos en materia orgánica. El hecho clave es que en estos casos especiales los patógenos potenciales pueden existir tiempo indefinido en la Naturaleza sin necesidad de huésped viviente. En la actualidad, se considera que algunas de las micobacterias atípicas pudieran propagarse en materia orgánica muerta en la tierra, y podrían infectar al hombre por exposición al aire que las transporta. La coccidioidomicosis es otro ejemplo en el cual el hombre inhala las esporas microbianas en el polvo. La enfermedad ocurre en regiones geográficas específicas donde las esporas de *Coccidioides immitis* abundan en la tierra.

Es importante destacar de nuevo el hecho de que los ciclos naturales huésped-parásito son los ciclos principales que permiten al parásito propagarse y persistir en la Naturaleza. Por otra parte, los llamados ciclos de huésped accidental-parásito suelen interrumpir el ciclo parasitario a causa de la irregularidad de los acontecimientos. En estas circunstancias, se dice que el huésped es terminal. Por ejemplo: el hombre es al propio tiempo *huésped terminal* y *huésped no natural* o *accidental* en la tularemia, porque el ciclo termina con el ser humano; esto es: en estado normal no hay transmisión de hombre a hombre ni de hombre a animal. En lo que se refiere a la peste, el ser humano suele ser *huésped no natural,* y por lo regular huésped terminal, a menos que surja la variante pulmonar del padecimiento. Si ocurre peste pulmonar, la enfermedad puede transmitirse de hombre a hombre por las gotitas de Flügge.

Debe ser patente que la persistencia de un patógeno dentro de una población de huéspedes depende de una norma muy compleja y delicada de fenómenos en que participan microorganismo, huésped y medio externo. También debe ser manifiesto que el control de las enfermedades infecciosas puede lograrse por procedimientos generales encaminados a disminuir los reservorios de la infección, regular los factores en el medio externo (saneamiento, etc.) y aumentar la resistencia del grupo (vacunación y procedimientos semejantes). En realidad, en términos de vidas salvadas, el advenimiento de medidas de

saneamiento, de la índole de antisepsia y control sanitario de alimentos, agua, e insectos vectores, es el logro máximo que se haya alcanzado para salvar vidas en la historia de la medicina.

C. *Eliminación completa teórica de patógenos*

Las posibilidades de eliminar los microorganismos patógenos de diversas regiones geográficas, incluso en todo el mundo, son hechos que se han tomado en cuenta. Con frecuencia se ha logrado eliminar algunos patógenos de zonas locales. Sin embargo, existe invariablemente la amenaza de que el patógeno vuelva a introducirse y origine epidemias graves en una población susceptible a menos que se tomen medidas de protección, como la vacunación. Son ejemplos adecuados la viruela en el ser humano y la glosopeda o fiebre aftosa en los animales.

Bibliografía

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION: Control of Communicable Disease in Man, 10a. ed. New York, American Public Health Association, 1965.

DUBOS, R. J.: Biochemical Determinants of Microbial Diseases. Cambridge, Harvard University Press, 1954.

FLOREY, H. W.: General Pathology. 3a. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1962.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON AEROBIOLOGY (Airborne Infection), 2a., 1966. Bacteriol. Rev., *30:*485, 1966.

TAYLOR, L. Y KNOWELDEN, J.: Principles of Epidemiology, 2a. ed. London, Churchill, 1964.

WILLIAMS, R. E. O.: Intramural spread of bacteria and viruses in human populations. Ann. Rev. Microbiol,, *14:*43, 1960.

WILSON, G. S. Y MILES, A. A.: Principles of Bacteriology and Immunity. 5a. ed. Vol. II. Part III. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1964.

CAPITULO **26**

Principios de inmunidad del huésped a parásitos

A. Bosquejo de inmunidad de huésped a parásitos
   1. Inmunidad innata
   2. Inmunidad adquirida
B. Sistemas anatómicos de defensa
   1. Defensas externas
   2. Sistemas internos de defensa, celulares y de órganos
C. Sistemas bioquímicos de defensa sin participación de anticuerpos
   1. Lisozima
   2. Lisina beta (bactericidina sérica)
   3. Polipéptidos básicos
   4. Fagocitina
   5. Espermina
   6. Acidos orgánicos
   7. Hematina y mesohematina
   8. Sistema antimicrobiano peroxidasa-tiocianato-peróxido de hidrógeno
   9. Factor Tillett
   10. Interferón
   11. Inhibidores de virus en líquidos y secreciones corporales
   12. Properdina
D. Mecanismos de defensa de anticuerpos
   1. Neutralización de toxinas
   2. Acción antimicrobiana de anticuerpo más C′
   3. Acción opsónica
   4. Neutralización virósica
   5. Tolerancia inmunológica e inmunidad
E. Aspectos teóricos de la inmunidad celular adquirida
F. Consideración de los mecanismos de inmunidad a animales parásitos
G. Estimación de la inmunidad
H. Ejemplos de la interacción de mecanismos específicos e inespecíficos de defensa del huésped contra parásitos
   1. Anticuerpo más C′ más lisozima
   2. Acción opsónica de anticuerpo más acción bactericida de fagocitos

I. Factores variables que rigen el resultado de la infección
   1. Edad del huésped
   2. Vía de entrada del parásito
   3. Estado fisiológico del huésped
   4. Defectos anatómicos del huésped
   5. Experiencia inmunitaria del huésped
   6. Magnitud de la dosis infectante del parásito
   7. Estado fisiológico del parásito
   8. Virulencia potencial del parásito

A. *Bosquejo de la inmunidad de huésped a parásitos.*

La inmunidad a un agente dado puede ser completa o parcial y depende básicamente de dos variables principales; a saber: virulencia del parásito y resistencia del huésped. Es útil bosquejar la inmunidad del huésped de la manera siguiente:

Tipo de inmunidad			Ejemplo
Innata		Constitutiva	(Etapas incipientes de la infección primaria)
Adquirida	Natural	Activa	(Después de un caso de parotiditis)
		Pasiva	(Transferencia placentaria de inmunidad al sarampión en el neonato)
	Artificial	Activa	(Vacunación con toxoide tetánico)
		Pasiva	(Inyección de antitoxina tetánica)

1. *Inmunidad innata*

La inmunidad innata puede definirse como la inmunidad que es constitutiva para la especie y se expresa hacia una infección primaria antes que ocurra inmunidad adquirida. Con muy pocas excepciones, se desconocen los factores más importantes del huésped que rigen la inmunidad innata; incluyen barreras anatómicas y medios diferentes del aumento de la inmunidad al parásito que suele adquirirse como resultado de contacto previo con el mismo. En la respuesta de un animal contra un agente dado, es muy difícil diferenciar entre los factores de defensa que corresponden a la inmunidad innata y a la adquirida. En consecuencia, sólo cabe hacer una definición de trabajo de la inmunidad innata y no puede estimarse cuantitativamente con exactitud.

2. *Inmunidad adquirida*

La inmunidad adquirida puede ser inespecífica o específica. Por ejemplo: la inmunidad adquirida por infección con un parásito puede actuar contra otro

parásito no relacionado. La inmunidad específica que se *adquiere activamente* por medios *naturales suele* desarrollarse como resultado de encuentro patente o no patente con el parásito o con microorganismos relacionados. Por otra parte, la inmunidad *adquirida pasivamente* por medios naturales entraña transferencia de una globulina inmunizante específica (anticuerpo) de la madre al feto o al neonato, por la placenta o el calostro.

La inmunidad *adquirida activamente* por medios *artificiales* resulta de vacunación planeada con antígeno o antígenos inmunógenos derivados de un microorganismo específico o asociados con el mismo. La inmunidad *adquirida pasivamente* por mecanismos *artificiales* se logra por inyección de suero inmunizante que posee globulinas que tienen la facultad de conferir inmunidad específica contra un microorganismo dado.

Cabe suponer que la inmunidad pasiva natural en el ser humano es mediada, en su mayor parte, por anticuerpo específico de la clase IgG, porque esta inmunidad se transfiere casi exclusivamente al feto por la placenta. La inmunidad pasiva artificial en el ser humano puede ser mediada por anticuerpos IgM e IgA, al igual que por IgG, pues las tres clases de inmunoglobulinas se presentan en los preparados comerciales de globulinas inmunizantes.

En el caso de la inmunidad adquirida activamente, los anticuerpos y células inmunitarias específicos tienen papel dominante, aunque el huésped puede responder a la infección con aumento de la resistencia mediada por sistemas en que no participan anticuerpos (por ejemplo: aumento en el nivel de "substancias antibacterianas de fase aguda" en el suero, y del interferón, agente antivirósico).

De lo dicho se deduce patentemente que la inmunidad innata se confunde imperceptiblemente y superpone con la inmunidad adquirida, específica e inespecífica, y que la reacción inmunitaria global es una interacción compleja de estos sistemas.

B. *Sistemas anatómicos de defensa*

1. *Defensas externas*

Las defensas externas guardan relación con algunos factores bioquímicos y anatómicos que protegen al huésped contra la invasión por virtud de los tegumentos (piel y mucosas) de la economía. La defensa de un tegumento particular suele depender de cierto número de mecanismos naturales mayores. Muchos *tegumentos* poseen como habitantes microorganismos que forman la "flora normal" de la zona. Los microbios de la flora normal, la mayor parte de los cuales tienen potencial patógeno escaso o nulo, en algunos casos pueden contribuir a la defensa antimicrobiana contra los patógenos al elaborar productos metabólicos antagonistas y substancias "antibióticas" especiales.

Secreciones mucosas. Las secreciones mucosas tienen papel importante en la defensa antimicrobiana por virtud de que contienen substancias antimicro-

bianas y de la capacidad para atrapar bacterias, que son eliminadas con el moco. Por ejemplo: la secreción mucosa suele poseer concentración importante de una enzima antibacteriana, la lisozima.

Fagocitos. Pueden emigrar a través de la mucosa desde la submucosa y ponerse en contacto con microorganismos en la superficie intacta de la mucosa. Este puede ser indudablemente un mecanismo antimicrobiano eficaz de defensa si los fagocitos pueden matar a los microorganismos que ingieren. Por otra parte, los microorganismos patógenos en realidad pueden ser transportados y difundidos dentro de los tejidos por fagocitos, si sobreviven dentro de los mismos.

Anticuerpos. Pueden acumularse anticuerpos en las secreciones que revisten a las mucosas (v. gr.: anticuerpo IgA en las secreciones respiratorias y las heces) y contribuir a las defensas antimicrobianas locales por diversas actividades, de la índole de opsonización y neutralización de toxinas y virus.

Es patente que pequeño número de microorganismos, patógenos y no patógenos, constantemente se abren paso a través de las mucosas, y el huésped puede conservar estériles los compartimientos internos únicamente a causa de mecanismos muy eficaces de defensa interna. Sin embargo, en caso de que uno solo de los mecanismos internos de defensa presente deficiencia, el huésped puede sucumbir a infección mortal. Dos ejemplos serían falta de leucocitos polimorfonucleares o de globulina gamma (agammaglobulinemia).

Piel. La piel, con el epitelio cornificado, es una barrera mecánica eficaz contra la infección por la mayor parte de los microorganismos. La resistencia de la piel contra los microbios no sólo depende de su acción como barrera física. En realidad, las "actividades biológicas" de la piel la dotan de la capacidad de liberarse fácilmente de la mayor parte de los microorganismos que llegan a ella. Como regla, la piel posee flora normal de bacterias que viven en un estado de parasitismo casi perfecto con el huésped. En la piel humana, entre la flora bacteriana normal predominan especies de *Staphylococcus* y *Propionibacterium acnes.* La piel no puede esterilizarse por lavado ni por procedimientos de desinfección, porque los microorganismos viven y se multiplican en conductos, glándulas y folículos pilosos, fuera del alcance de los desinfectantes. Las bacterias de la flora normal pueden contribuir a las defensas de la piel al producir ácidos orgánicos que tienen efecto antimicrobiano. Además, los ácidos grasos insaturados de cadena larga producidos en las glándulas sebáceas son antimicrobianos potentes. Excepto en lo que se refiere a áreas de la índole de axilas y espacios interdigitales de los pies, la piel es notablemente ácida (pH 3.5 a 5.8); este pH bajo, perjudicial para muchos microorganismos, resulta del ácido láctico del sudor y de los ácidos orgánicos producidos por las bacterias residentes. La gran vascularización de la dermis y la reacción intensa a los estímulos inflamatorios son aportación importante a la defensa antimicrobiana, sobre todo cuando la epidermis ha presentado solución de continuidad. La exposición ininterrumpida a humedad excesiva tiende a ablandar la epidermis y favorece la invasión por microorganismos.

Boca. La boca está sometida a abrasiones extensas durante la masticación de alimentos, de manera que los microorganismos llegan a los linfáticos y a la sangre. Aparte de los mecanismos eficaces internos de defensa para eliminar estos microorganismos, la cavidad bucal tiene sus propios sistemas de defensa para dominar la población de microorganismos que en ella habitan. El epitelio estratificado brinda una barrera mecánica eficaz que cicatriza rápidamente después de abrasiones o lesiones. La acción de lavado de la saliva o el moco, con el auxilio de la acción mecánica de labios, carrillos, lengua y paladar, barre las partículas de materia hasta la base de la lengua, donde son deglutidos periódicamente. Estos efectos mecánicos reciben auxilio importante de la acción antagónica de la flora microbiana residente y de los componentes antimicrobianos naturales de las secreciones de glándulas mucosas y salivales. Está comprobado que la secreción de las glándulas salivales posee por lo menos tres factores antimicrobianos; a saber: lisozima, lisina beta y un tercer factor llamado bactericidina lactobacilar. Además, cada componente de la flora normal tiene gran importancia para conservar el balance entre los diversos microorganismos que la forman. Por ejemplo: al inhibir un microorganismo de la flora normal, *Streptococcus salivarius,* lo que ocurre durante la penicilinoterapia, a menudo sobrevienen infecciones micológicas graves de boca y garganta por otro miembro de la flora normal, *Candida albicans.*

Aparato respiratorio. El aparato respiratorio está expuesto constantemente a gran cantidad de substancias extrañas, en forma de gases y partículas. Los microorganismos inhalados pueden estar unidos a partículas de polvo o incluidos en gotitas diminutas de moco y saliva. La nariz, que forma la primera línea de defensa, elimina incluso 90 por 100 de las partículas inhaladas. La capacidad de la nariz para eliminar partículas depende, principalmente, del revestimiento húmedo de moco, y de la turbulencia del aire producida por los pelos de las fosas nasales y la tortuosidad de la cavidad nasal. Las secreciones nasales poseen alta concentración de lisozima y otros agentes antimicrobianos que parecen destruir muchas bacterias y virus. Como resultado de la acción ciliar y de la aspiración que depende de la boca, las secreciones nasales son transportadas en dos direcciones; a saber: hacia adelante a las ventanas de la nariz, y hacia atrás a la base de la lengua, donde son deglutidas. El mecanismo protector principal que actúa en tráquea y bronquios consiste en movimiento ascendente de un "revestimiento de moco" impulsado por cilios. Las secreciones del aparato respiratorio son transportadas a la bucofaringe, donde se tragan o expectoran. Si las secreciones se tornan excesivas, activan el reflejo de la tos, mecanismo adicional de expulsión. La importancia de estos mecanismos se manifiesta por la observación de que al inhibirlos por sedación u otros medios, se facilita la infección. Por este motivo, el reflejo de la tos se ha llamado "perro guardián" de los pulmones.

Como regla, las partículas cuyo diámetro excede de 10μ, al ser inhaladas chocan con la "cubierta mucosa ciliar", que reviste la porción superior de las vías aéreas, la cual incluye tráquea, bronquios y bronquiolos. La expulsión en este caso es casi exclusivamente por transporte de moco dependiente de acción

ciliar. Por otra parte, las partículas con diámetro menor de 10μ se introducen en medida variable a las vías respiratorias bajas; cuando las partículas tienen diámetro aproximado de 1μ, incluso 50 por 100 pueden llegar a los espacios respiratorios de los pulmones. Las partículas que llegan a los espacios alveolares son englobadas por macrófagos alveolares, que forman la población de células libres unidas de manera laxa a las paredes alveolares, y que pueden lavarse fácilmente a través de la tráquea de los pulmones extirpados. Estos fagocitos poseen un conjunto abundante de hidrolasas ácidas (que incluyen lisozima, catepsina, β-glucuronidasas y fosfatasa ácida), y tienen la función importante de ingerir y matar bacterias que lleguen a los espacios alveolares.

Estómago. El estómago es una barrera muy eficaz contra el paso de las bacterias de la boca a los intestinos, pues la mayor parte de los microorganismos que llegan a él son rápidamente destruidos por el pH bajo del contenido gástrico. Cabe suponer que de cuando en cuando bacterias "susceptibles" escapen a la barrera del estómago en un bolo alimenticio que no ha sido cabalmente acidificado. Las bacterias acidorresistentes, de la índole de *M. tuberculosis,* también salvan la barrera del estómago. El estómago en ayunas es aséptico, en sesencia, a causa del pH bajo, circunstancia que desaparece en estados de aclorhidria o hipoclorhidria, como puede ocurrir anemia perniciosa y cáncer del estómago. En estos casos, el estómago se convierte verdaderamente en "tanque de fermentación" para las bacterias.

Intestino. El intestino es alcalino, excepto la primera porción del duodeno; en consecuencia, el pH no contribuye a la defensa antimicrobiana de este órgano. Los factores principales de defensa parecen ser el antagonismo resultante de la flora microbiana normal abundante, y el moco. Este último pudiera tener importancia especial y forma una malla a manera de encaje que reviste toda la mucosa. Los movimientos intestinales hacen que el moco con las partículas que ha englobado se convierta en conglomerados que son impulsados junto con las heces por el peristaltismo. Además, los fagocitos tienen papel importante en la defensa antimicrobiana del aparato gastrointestinal. Se informa que algunos patógenos atraviesan directamente el epitelio intestinal; sin embargo, también cabe que los fagocitos transporten algunos de ellos a través del epitelio.

Segmento urinario del aparato urogenital. En estado normal es aséptico proximalmente a la unión vesicouretral. En el aparato urogenital distalmente a este sitio hay flora microbiana normal característica. El pH bajo de la orina, además de la acción de lavado durante la micción, contribuyen a la defensa antimicrobiana. Es probable que las secreciones mucosas de la uretra también aporten a la resistencia de las vías urinarias a la invasión directa por microorganismos. Además, la regulación por esfínteres es importante para impedir el reflujo de orina y la infección consiguiente. Es axiomático que cuando hay obstrucción de vías urinarias, el aparato urinario es muy susceptible a infección ascendente que puede llegar a los riñones. No se ha dilucidado con exactitud el mecanismo por virtud del cual la "orina residual" contribuye a la infección ascendente. En fecha reciente, se informó que las secreciones prostáticas que

en estado normal presentan reflujo hacia la vejiga al terminar la micción poseen un antibacteriano de carácter desconocido.

En las mujeres en edad fecunda, la *vagina* tiene flora microbiana normal característica en la que predominan lactobacilos; estos microorganismos conservan el pH vaginal ácido al actuar sobre el glucógeno de las células de la mucosa, con la consiguiente producción de ácido láctico. Es probable que las secreciones vaginales también posean agentes antimicrobianos que contribuyan a dar resistencia a la mucosa.

Ojos. Son protegidos principalmente por la secreción lagrimal; las lágrimas poseen varias substancias antibacterianas, y son especialmente ricas en lisozima. Lavan la conjuntiva y eliminan las partículas, que en su mayor parte son transportadas a la nariz por el conducto nasal. La escasa frecuencia comparativa de las infecciones oculares comprueba la eficacia de estos mecanismos de defensa del ojo y las estructuras relacionadas.

Oídos. Probablemente sean protegidos en cierta medida por la secreción de cerumen; sin embargo, se desconocen los mecanismos específicos de defensa.

2. *Sistemas internos de defensa, celulares y de órganos*

Los microorganismos que vencen los sistemas externos de defensa de la economía se ponen en contacto inmediatamente con defensas internas que suelen tener éxito para detenerlos o destruirlos, lo cual impide la infección, la enfermedad, o ambas.

La *inflamación* es una respuesta temprana e importante del huésped al daño. Muchos microorganismos desencadenan "respuesta inflamatoria", que entraña la reacción vascular global a la lesión. Los fenómenos particulares de la inflamación que contribuyen a los mecanismos de defensa incluyen estos: acumulación temprana de neutrófilos, formación de red de fibrina en los tejidos, salida apresurada de líquido de los vasos y, finalmente, acumulación extravascular de macrófagos y linfocitos. El conjunto de esta respuesta diluye los productos tóxicos de microorganismos y brinda substancias antibacterianas, que pueden ser eficaces extracelular o intracelularmente. Otros cambios locales concomitantes con la inflamación, de la índole de aumento del ácido láctico y el CO_2, y disminución del pH y del potencial de oxidorreducción, también producen circunstancias ambientales desfavorables para muchos microorganismos. Los detalles de los mecanismos que participan en la inflamación se presentan en patología general (ver también cap. 12, apartado B).

Los *fagocitos* del huésped son la defensa interna principal para la destrucción de microorganismos. El neutrófilo polimorfonuclear es la primera línea de defensa contra muchos microorganismos, y durante las etapas incipientes de la lesión tisular los tejidos liberan substancias que atraen por quimiotaxia a los polimorfonucleares al sitio lesionado. Cuando están ocurriendo infección general y lesión tisular importantes, a menudo hay descarga compensadora de gran número de polimorfonucleares de la médula ósea; en la sangre del adulto normal, circulan 25 000 millones de polimorfonucleares, aproximadamente. Un

número igual suele estar unido al endotelio vascular, entregados a la tarea de desplazarse a los tejidos perivasculares, donde por último son substituidos por histiocitos (macrófagos). Por cada leucocito polimorfonuclear en la circulación, hay 10 de reserva en la médula ósea. Si los polimorfonucleares pueden ingerir y destruir al microorganismo invasor, la persistencia y la propagación del mismo serán de breve duración. Sin embargo, cuando estos leucocitos no pueden ingerir y suprimir o destruir el parásito y continúa la infección, pronto se movilizan macrófagos que brindan un segundo sistema fagocitario de defensa. Esta respuesta suele acompañarse de disminución de la reacción de polimorfonucleares. En el caso de algunos agentes infecciosos, el único mecanismo eficaz de defensa fagocitaria consiste en los polimorfonucleares. Cuando su número está muy disminuido o presentan deficiencia enzimática, como ocurre en el estado llamado "enfermedad granulomatosa de la niñez", las infecciones mortales son la regla. Algunos microorganismos (v. gr.: estafilococos) sintetizan enzimas que producen respuesta ininterrumpida de polimorfonucleares y abscesos que incluyen los restos de abundantes leucocitos polimorfonucleares.

Los polimorfonucleares tienen longevidad breve y suelen morir en término de horas después de la fagocitosis; en cambio, los macrófagos viven más y pueden sostener una lucha crónica a largo plazo con microorganismos patógenos. En este último caso la lesión, que se caracteriza por acumulación de células epitelioides, se llama granuloma.

El *sistema reticuloendotelial* incluye líneas especializadas de células fagocitarias, de la índole de los mononucleares grandes circulantes en la sangre (monocitos), y los fagocitos fijos en tejidos (macrófagos o histiocitos), como las células de Kupffer del hígado y las de microglia del cerebro. Investigaciones recientes acerca del origen de los macrófagos peritoneales y alveolares sugieren que muchas de estas células provienen de monocitos de la sangre y de progenitores en la médula ósea. Además, los macrófagos pueden surgir de elementos de tejido mesenquimatoso y experimentar mitosis en el foco de lesión; este es un mecanismo para aumentar su número y lograr un mejor cociente fagocito parásito.

El *"mecanismo de aclaramiento"* o *"depuración"* denota la capacidad de los fagocitos de la sangre circulante para eliminar partículas extrañas de la corriente circulatoria, capacidad notable en el animal normal. En la mayor parte de los casos, cuando se introducen abundantes bacterias u otras partículas en la sangre, son eliminadas en gran medida en término de minutos. El examen histológico revela que gran parte del material inyectado es fagocitado por células reticuloendoteliales fijas que revisten los vasos sanguíneos y los senos de órganos, como el bazo. Una pequeña parte de las partículas pueden ser englobadas por fagocitos circulantes, que se tornan pegajosos y presentan secuestración en los capilares, principalmente de los pulmones. La disgregación del material fagocitado depende de su carácter y de la capacidad fagocitaria específica de las células respectivas. Es patente que, en lo que se refiere a microorganismos que son inhibidos o muertos por los fagocitos, el mecanismo de depuración limita la oportunidad de que crezcan y se propaguen dentro de

la economía. La eficacia con la cual las bacterias (sobre todo algunas virulentas) desaparecen de la corriente circulatoria aumenta mucho por la actividad opsónica de anticuerpo específico.

El *fenómeno de ingestión* por virtud del cual el fagocito engloba una partícula, de la índole de un microbio, resulta de flujo marginal de citoplasma límpido a lo largo de un frente que adelanta, que literalmente empuja la membrana citoplásmica hasta llegar y exceder de la partícula; esto es: la membrana citoplásmica se invagina y por último se fusiona para atrapar al microorganismo dentro de una vacuola revestida de membrana o fagosoma en el citoplasma. El fagocito que engloba un microorganismo a menudo es estimulado para engullir otros. Se desconocen los mecanismos que rigen la ingestión.

Después de ella, muchos microorganismos presentan inhibición, muerte o digestión (a menudo en término de minutos), pero otros pueden sobrevivir y multiplicarse.

Algunos microbios, particularmente de cepas encapsuladas, resisten a la fagocitosis a menos que sean opsonizados con anticuerpo específico. En consecuencia, mientras el animal no elabore anticuerpos opsónicos, puede ser muy susceptible, a no ser que otro mecanismo llamado *fagocitosis superficial* pueda enfrentarse a los invasores. A menudo se observa que los microorganismos virulentos encapsulados son ingeridos si los fagocitos logran acorralarlos contra superficies, en ángulos, y en intersticios entre células, bandas de fibrina, y así sucesivamente. Aunque esta forma de fagocitosis puede ser decisiva cuando el número o la virulencia de los microorganismos invasores son escasos, no tiene gran eficacia contra gran número de gérmenes muy virulentos. Se supone que sea más eficaz en tejidos compactos que en cavidades abiertas.

La comparación entre polimorfonucleares y macrófagos revela que los polimorfonucleares poseen concentración intrínseca alta de hidrolasas ácidas al salir de la médula ósea y poblar la sangre circulante; estas hidrolasas están "empacadas" en estructuras limitadas por membrana, llamadas lisozimas (figura 26-1). Cuando un polimorfonuclear engloba una bacteria, el fagosoma formado recibe una carga de hidrolasas de los lisosomas que se fusionan con la vacuola para formar el fagolisosoma (figs. 26-2 y 26-3). Las actividades antibacterianas de los polimorfonucleares dependen, en gran medida, de los componentes bioquímicos que provienen de los lisosomas.

En cambio, los macrófagos salen de la médula ósea y circulan en forma de células inmaduras o relativamente indiferenciadas (monocitos), que poseen concentración baja de hidrolasas y actividad antimicrobiana limitada. Cuando estas células encuentran por vez primera a bacterias en una lesión local, se convierten en macrófagos activados. En término de horas o días, presentan aumento del índice del metabolismo por la vía glucónica y sintetizan y "almacenan" abundantes hidrolasas ácidas. En consecuencia, se tornan más agresivos y aumenta la potencialidad inmunológica. Ello es compatible con el cuadro que se observa en las infecciones primarias, por ejemplo, tuberculosis, tularemia y brucelosis.

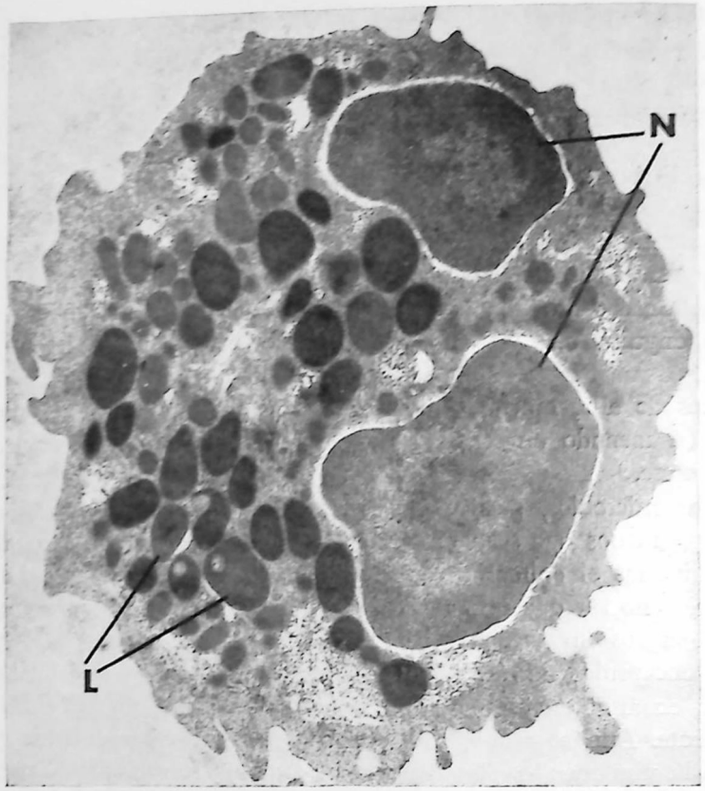


FIG. 26-1. Micrografía electrónica de un corte de neutrófilo polimorfonuclear de conejo. Adviértanse los lisosomas voluminosos de gran densidad electrónica que se presentan en el citoplasma (× 12 000). L = lisosoma; N = núcleo. (Cortesía de la Dra. Eva S. Leake.)

El macrófago es una célula con gran capacidad de adaptación, que se diferencia según surja la necesidad. Dado que puede experimentar mitosis en el foco de lesión, la necesidad de "células participantes" en la defensa local no depende por completo de células transportadas por la sangre. En cambio, el suministro de polimorfonucleares que no se dividen en una lesión depende por entero del transporte por la sangre desde su sitio de origen.

Los macrófagos pueden movilizarse más rápidamente cuando el huésped inmune se pone en contacto por segunda vez con el microorganismo. El ejemplo óptimo de esta reacción apresurada se advierte en enfermedades granulomatosas, de la índole de tuberculosis, brucelosis, listeriosis y tularemia. En estos padecimientos, la inmunidad específica no reside en el suero sino guarda relación con los macrófagos. Es probable que los macrófagos en estas enfermedades granulomatosas posean algún mecanismo específico de reconocimiento, de la índole de anticuerpo citófilo, que les permite responder de manera específica y rápida a un segundo encuentro con el mismo microbio. Esta inter-

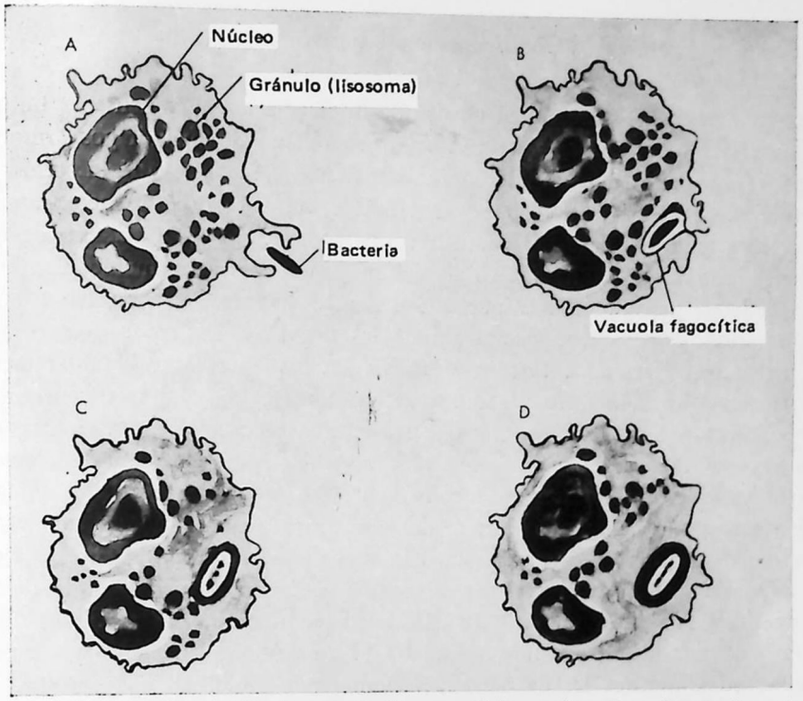


FIG. 26-2. Fenómeno de desgranulación en células polimorfonucleares después de la fagocitosis. Adviértanse la fusión de los lisosomas con el fagosoma y la digestión definitiva de la bacteria (esquema).

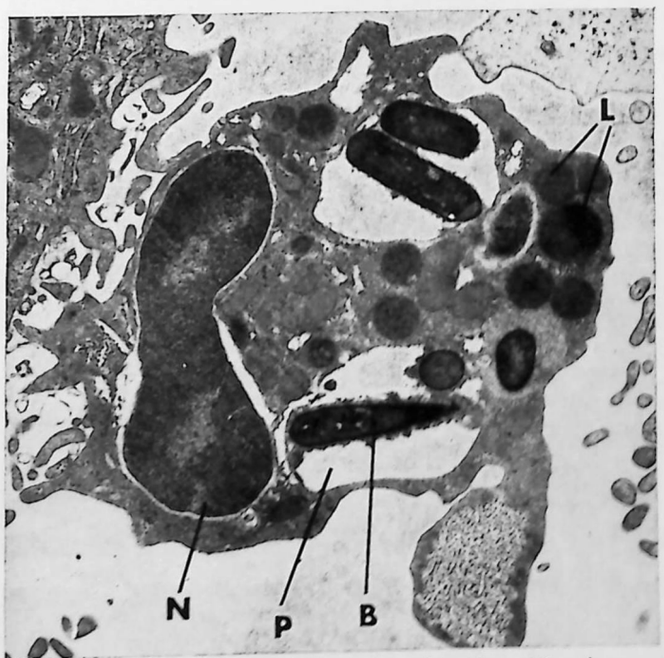


FIG. 26-3. Fagosoma en un neutrófilo polimorfonuclear 15 minutos después de haber fagocitado bacterias. Adviértase el gran tamaño de los fagosomas que se han producido como resultado de la desgranulación (× 11 500). P = fagosoma; B = célula bacteriana; L = lisosoma; N = núcleo. (Cortesía de la Dra. Eva S. Leake.)

acción patentemente apresura el cuadro de diferenciación y fomenta la mitosis, que resulta en acumulación de población abundante de macrófagos "inmunitarios" en el foco donde los microorganismos están comenzando la infección. Es manifiesto que un mecanismo de esta índole aumentará de manera notable el cociente fagocitos parásitos, al tiempo que proporciona gran número de macrófagos inmunitarios en el foco de lesión. Dado que la inmunidad a estas enfermedades granulomatosas puede transferirse pasivamente con macrófagos inmunitarios, pero no con cualquiera de las inmunoglobulinas séricas conocidas, se llaman *inmunidad celular adquirida.* En los macrófagos completamente diferenciados hay abundantes lisosomas (fig. 26-4); al igual que ocurre con los polimorfonucleares, se supone que las enzimas lisosómicas son transferidas a la vacuola fagocitaria después que se fusiona la membrana de los lisosomas con la vacuola para formar el fagolisosoma. Sin embargo, hay datos de que el fenómeno de transferencia difiere del que ocurre en los polimorfonucleares, porque el volumen del fagosoma no aumenta después de la fagocitosis (figura 26-5) de manera equivalente a la que se observa en los fagosomas de los neutrófilos polimorfonucleares (fig. 26-3). El fenómeno de fusión de los "lisosomas" de densidad electrónica alta en los macrófagos activados no parece resultar en expulsión rápida del contenido lisosómico hacia el fagosoma. En luchas duraderas con microorganismos de la índole de *M. leprae,* la membrana fagosómica parece ser destruida, y a menudo es substituida ulteriormente por una nueva membrana que se supone proviene del retículo endoplásmico.

En el curso de la evolución, muchos microorganismos patógenos han adquirido capacidad de sinstetizar cápsulas que les permiten escapar a la fago-

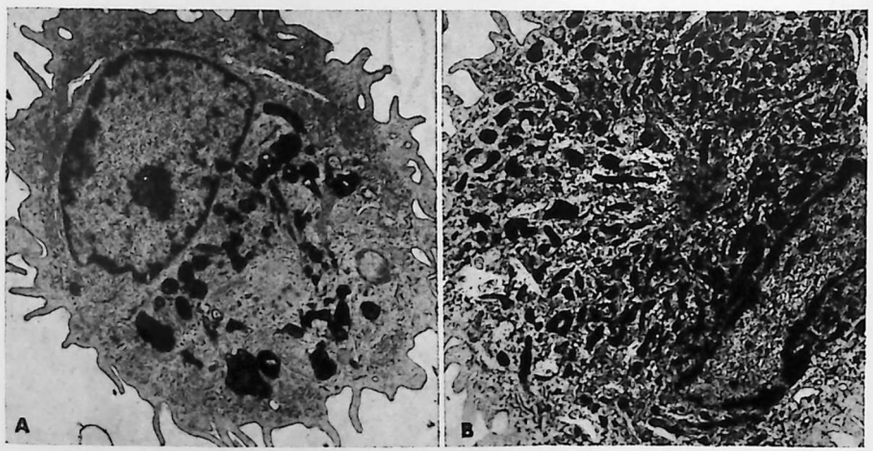


FIG. 26-4. Ultraestructura de un macrófago alveolar normal y otro "activado". *A,* Corte de un macrófago normal; adviértase la escasez relativa de cuerpos electrónicamente densos (× 4 500). *B,* Corte de un macrófago estimulado por BCG; obsérvese la disposición extensa de estructuras electrónicamente densas que se presentan en un cuadro característico de rosetas; se supone que sean lisosomas (× 5 400). (Cortesía de la Dra. Eva S. Leake.)

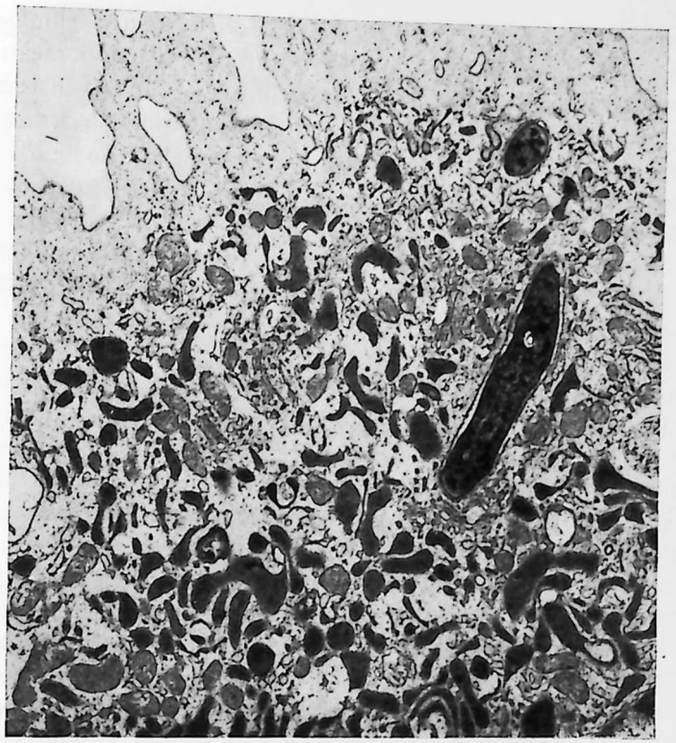


FIG. 26-5. Fagosoma en un macrófago alveolar "activado" 60 minutos después de haber fagocitado una bacteria. Obsérvese que no hay área peribacilar como se aprecia en la figura 26-3. De manera característica, los macrófagos no presentan desgranulación extensa y, en consecuencia, el volumen del fagosoma no aumenta mucho. Esta observación sugiere que el fenómeno de desgranulación del macrófago es diferente del que presenta el leucocito polimorfonuclear (× 12 600). (Cortesía de la Dra. Eva S. Leake.)

citosis (a menos que sean opsonizados específicamente), y otros han adquirido, en grado variable, capacidad para sobrevivir y multiplicarse dentro de los fagocitos que los engloban. En este último caso, las propiedades antifagocitarias de los patógenos suelen ser de importancia secundaria. Dado que los patógenos "intracelulares" pueden sobrevivir y multiplicarse dentro de fagocitos, las infecciones por estos microorganismos son característicamente crónicas y, en su mayor parte, entrañan participación del sistema reticuloendotelial. Muchos "patógenos intracelulares" (v. gr.: *Mycobacterium tuberculosis)* producen enfermedades crónicas en las cuales la inmunidad efectiva tiende a ser celular y no humoral, y es efectiva sólo en grado relativo. En consecuencia, los microorganismos pueden persistir en el huésped largo tiempo, listos para causar exacerbación del padecimiento. En cambio, la infección por patógenos extracelulares (v. gr.: *Diplococcus pneumoniae)* por lo regular origina aparición rápida de anticuerpos humorales e inmunidad específica que, si el animal sobrevive, tiende a ser de eficacia completa y duradera.

El *sistema linfático* tiene papel predominante en cuanto a eliminar microorganismos invasores en un foco. Muchos microbios son transportados por linfáticos aferentes a los "ganglios linfáticos de drenaje", que actúan como filtros o barreras para los microorganismos, a causa de la actividad de los macrófagos que poseen y de la estructura ganglionar (ver cap. 6, apartado L). Además, hay secuestración de abundantes polimorfonucleares en los ganglios inflamados. Por lo regular, los ganglios linfáticos pueden localizar y detener la mayor parte de los microorganismos patógenos. Los fenómenos de transformación de antígeno microbiano y de formación de anticuerpos ocurren principalmente en los ganglios linfáticos que drenan la zona de infección. Los ganglios linfáticos a menudo presentan resistencia notable al ser atacados por segunda vez por microorganismos patógenos específicos. Las bacterias que atraviesan la barrera de los ganglios linfáticos y llegan a la sangre por el conducto torácico están expuestas a los mecanismos de depuración de la circulación sanguínea que antes explicamos. Si este mecanismo es vencido, sobreviene bacteriemia.

Las *cavidades serosas* en ocasiones experimentan invasión extensa por microorganismos, como puede ocurrir después de perforación del intestino. Como era lógico esperar, el peritoneo posee órganos especiales de defensa, los epiplones, que le brindan resistencia notable a los microorganismos.

Por ejemplo: el epiplón mayor es una estructura elástica y delgada que cuelga a manera de delantal de la curvatura mayor del estómago; incluye acúmulos de células, principalmente mononucleares grandes y pequeños. Estos acúmulos se advierten a simple vista como cuerpos diminutos llamados "puntos de leche". El epiplón es estimulado fácilmente y, al ser irritado por agentes extraños de la índole de bacterias, rápidamente se inflama y pone en libertad gran número de células fagocitarias que engloban el material extraño. Algunas células mononucleares de tamaño intermedio rápidamente se convierten en macrófagos muy voluminosos, que presentan mayor capacidad para fagocitar substancias extrañas. Las células que transportan material fagocitado tienden a adherirse a la superficie del epiplón, quizá con la ayuda de una secreción mucoide especial del tejido epiploico inflamado. El epiplón puede tornarse revestido de fibrina, lo cual hace que se contraiga en una masa semejante a pelota y se adhiera a cualquier estructura adyacente. Esta forma de actuar del epiplón tiende a localizar las infecciones dentro de la cavidad y a impedir la peritonitis generalizada. Si el reflejo de la tos merece ser llamado "perro guardián de los pulmones", el epiplón merece igualmente el nombre de "policía del peritoneo".

C. *Sistemas bioquímicos de defensa sin participación de anticuerpos*

Hay varios factores no relacionados con anticuerpos que tienen papel importante en la inmunidad, no sólo al aumentar la acción de anticuerpos, sino también al brindar protección antes que la respuesta inmunitaria específica adquiera eficacia. La siguiente lista característica de factores antimicrobianos ilustra el carácter diverso de estos sistemas.

1. *Lisozima*

Esta enzima, que Alexander Fleming descubrió y nombró, se clasifica como muramidasa, porque rompe el enlace 1-4 entre el ácido N-acetilmurámico y la N-acetilglucosamina, enlace que se encuentra comúnmente en la pared de las células bacterianas. La enzima es una proteína básica de peso molecular bajo (15 000, aproximadamente), que posee especificidad antigénica según la especie animal de la cual proviene. Dado que todas las paredes de las células bacterianas poseen ácido murámico, la lisozima tiene la potencialidad de atacar cualquier bacteria. Sin embargo, al actuar exclusivamente, es menos eficaz contra bacterias gramnegativas que grampositivas. Ello depende de que la porción de mucopéptido rígido (que posee ácido murámico) de la pared celular en las bacterias gramnegativas está protegida contra la acción de la lisozima por capas externas de material de pared celular, que consiste principalmente en lipoproteínas. Después de la acción combinada de anticuerpo y C′ sobre esta cubierta externa, que se supone exponga parte de la pared celular interna, la lisozima puede actuar y aumentar el número de algunas bacterias gramnegativas que mueren.

Casi todos los tejidos y líquidos del cuerpo humano poseen concentración importante de lisozima. Son excepciones notables orina, líquido cefalorraquídeo y sudor. Aunque la lisozima no se presenta normalmente en la orina, aparece en cantidad importante durante infecciones de vías urinarias, a consecuencia de lisis de leucocitos ricos en lisozima. Se excreta en gran cantidad por la orina de pacientes de leucemia monocítica y monomielocítica. También aparece en la orina después de lesión de los tubos renales.

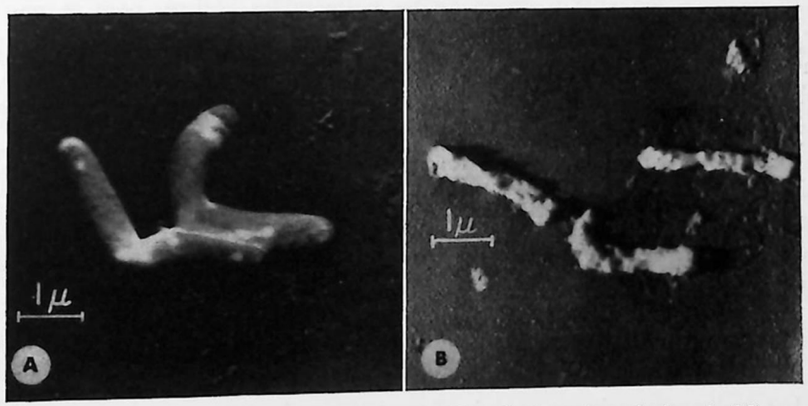


FIG. 26-6. Efecto de la lisozima sobre bacilos de la tuberculosis. *A,* Micrografía electrónica de *Mycobacterium bovis* normal. *B,* Micrografía electrónica de *M. bovis* tratado durante 24 horas con 1 000 μg de lisozima de clara de huevo por mililitro. Adviértanse los "cilindros" bacilares residuales electrónicamente densos. La lisozima hidrolizó los componentes hidrosolubles de la pared celular. El "cilindro" corresponde a los componentes residuales insolubles en agua. (× 8 800). (Según Q. N. Myrvik, R. S. Weiser y H. D. Agar.: Amer. Rev. Tuberc., 67:217, 1953.)

En los lisosomas de los macrófagos alveolares de seres humanos y conejos tuberculosos se advierte concentración muy alta de lisozima. Probablemente contribuya a la actividad tuberculostática del tejido granulomatoso del pulmón atacado. El efecto de la lisozima sobre los bacilos de la tuberculosis se ilustra en la figura 26-6.

2. *Lisina beta (bactericidina sérica)*

Este sistema bactericida, activo contra microorganismos grampositivos, se conoce desde hace años, pero no se ha identificado plenamente su carácter. La lisina beta suele presentarse en concentración baja en el suero humano normal, y en concentración muy aumentada durante la etapa aguda de infecciones y otras enfermedades inflamatorias. Difiere de lisozima C′ y anticuerpo. El sistema parece consistir por lo menos de dos componentes liberados durante la coagulación sanguínea. El plasma carece de actividad, en esencia, lo cual sugiere que el sistema sólo es activado en sitios donde ocurre daño tisular y se forma fibrina.

3. *Polipéptidos básicos*

Muchos polipéptidos básicos pueden inhibir, matar microbios, o ambas cosas. Su acción, es principalmente contra bacterias grampositivas. Incluyen "leuquina", substancia aislada de los leucocitos polimorfonucleares, que es protamina o derivado de la protamina que posee 17 por 100 de arginina, y "plaquina", que deriva de las plaquetas.

Todavía no se ha podido dilucidar de manera cabal y totalmente el mecanismo de la acción antibacteriana de los polipéptidos básicos, pero se postula que resulta de unión electrostática de polipéptidos con carga positiva a grupos con carga negativa sobre la superficie bacteriana. La porción de lisina de la molécula puede ser el sitio activo, pues la polilisina de síntesis es cuatro veces más activa que los polipéptidos naturales.

De los lisosomas de polimorfonucleares se han aislado varios polipéptidos básicos; no se han demostrado substancias semejantes en los lisosomas de los macrófagos. Algunos microorganismos pudieran ser muertos en la vacuola fagocitaria de los polimorfonucleares por virtud de la acción de los polipéptidos básicos.

4. *Fagocitina*

Los polimorfonucleares que han experimentado lisis originan una globulina antibacteriana que difiere de otros antibacterianos conocidos. Es estable a 65°C durante varias horas, y muestra actividad antibacteriana intensa contra muchas especies, en particular bacterias intestinales gramnegativas. La fagocitina causa muerte de las bacterias, pero no produce lisis, y tiene mayor actividad en medio ácido.

5. *Espermina*

Esta substancia es una poliamina que puede ser activada in vivo por la esperminooxidasa. Posee actividad contra bacilos de la tuberculosis, varias especies de estafilococos, gonococos y, en menor medida, *Bacillus anthracis*. Se ha aislado del tejido renal y también se presenta en el semen.

6. *Acidos orgánicos*

Los ácidos orgánicos son bacteriostáticos, cuya actividad está en razón inversa del valor pH. A pH bajo, las moléculas se presentan principalmente en estado no ionizado, y pueden atravesar la membrana citoplásmica de las bacterias. Dentro de la célula ocurre ionización, que posiblemente trastorne el metabolismo oxidativo de los microorganismos.

7. *Hematina y mesohematina*

Estas ferroporfirinas tienen propiedad antibacteriana, que depende de la capacidad de establecer competencia con otras porfirinas en el metabolismo de los microorganismos.

8. *Sistema antimicrobiano peroxidasa-tiocianato-peróxido de hidrógeno*

La peroxidasa, el tiocianato y H_2O_2 forman un sistema antimicrobiano que inhibe el crecimiento de algunos microorganismos. Se ha descubierto que son eficaces en este sistema la lactoperoxidasa de la leche de vaca, la peroxidasa salival humana y la mieloperoxidasa de los polimorfonucleares. El tiocianato es, de manera principal, componente de los líquidos extracelulares; el suero sanguíneo posee de 0.1 a 0.3 mg por 100 ml; la concentración salival varía de 1 a 27 mg por 100 ml, y la concentración de la leche entre 0.1 y 1.5 mg por 100 mililitros. La concentración de tiocianato de 0.07 mg por 100 ml en este sistema es indispensable para inhibir el crecimiento microbiano. Los microorganismos que acumulan H_2O_2 (que carecen de catalasa) experimentan inhibición al añadir tiocianato y peroxidasa; en cambio, los microorganismos que poseen catalasa sólo son inhibidos si en la mezcla de reacción hay un sistema que genere H_2O_2. Por ejemplo: los leucocitos del cobayo generan H_2O_2 durante la fagocitosis como resultado de la oxidación de TPNH por O_2. Además, los neutrófilos pueden aportar cantidad importante de mieloperoxidasa. No se ha dilucidado la importancia relativa de este sistema interesante en la defensa antimicrobiana.

9. *Factor Tillett*

Esta substancia se presenta en el suero durante la fase aguda de varias infecciones bacterianas; es termolábil a 60°C durante una hora, y causa muerte de estreptococos hemolíticos beta.

10. *Interferón*

Desde hace muchos años se sabe que un animal infectado por un virus suele ser resistente a otro virus, o al segundo ataque por el mismo virus. Un mecanismo del cual depende el "fenómeno de interferencia" resulta de una proteína de peso molecular bajo llamada interferón, que es producida y liberada por muchos tipos de células. El interferón se produce en término de horas de la invasión por el virus y, en consecuencia, es un mecanismo inespecífico incipiente de defensa adquirida, que se torna eficaz antes que ocurra producción de anticuerpos. Un ejemplo de esta acción es el siguiente: en los niños a quienes se administra vacuna antisarampionosa con virus vivos, la vacuna antivariolosa administrada en el momento máximo de la producción de interferón no "prende". De esta manera, el interferón puede obstaculizar la eficacia de la vacunación simultánea con dos virus vivos. Se produce como respuesta a virus muertos al igual que vivos, y puede prevenir o limitar la infección. Si dos virus infectan simultáneamente a la célula, pueden reproducirse independientemente sin obstaculizarse uno al otro. El interferón y no el anticuerpo pudiera ser el agente principal del que depende el restablecimiento de la infección, por lo menos la causada por algunos virus. Por ejemplo: animales sometidos a la acción de rayos X para anular la respuesta de anticuerpos pueden restablecerse de algunas virosis experimentales, posiblemente de manera exclusiva por la actividad antivirósica del interferón. Aunque la administración pasiva de interferón es poco prometedora desde los puntos de vista terapéutico y profiláctico, pudiera ser procedimiento útil aumentar la producción de interferón por agentes químicos y virus especiales.

11. *Inhibidores virósicos en líquidos y secreciones corporales*

La penetración en las células de algunos virus, como el de la influenza, depende de la neuraminidasa, enzima mucolítica virósica. Esta enzima se presenta en el revestimiento proteínico del virion y le permite unirse al substrato de mucopolisacárido de la membrana de la célula huésped, y digerirla.

Las mucoproteínas que ocurren en secreciones mucosas, suero, orina y otros líquidos, pueden inhibir o impedir la penetración celular por virus de este tipo, al anular previamente la actividad de la enzima virósica, lo cual inhibe la capacidad de infectar.

12. *Properdina*

En años recientes se ha prestado gran atención a una seroproteína de peso molecular alto llamada properdina, que, simultáneamente con C′ y Mg^{++}, se informa inactiva a algunos virus y mata cierto número de bacterias, que incluyen especies gramnegativas y grampositivas. No se han precisado el mecanismo de acción ni las posibles relaciones de la properdina con otros componentes séricos. Se sugiere que representa anticuerpo natural.

D. *Mecanismos de defensa de anticuerpos*

Los anticuerpos específicos tienen papel vital en la inmunidad adquirida, y actúan por diversos mecanismos para brindar protección específica contra agentes microbianos.

1. *Neutralización de toxinas*

Algunos microorganismos producen manifestaciones graves de enfermedad porque secretan productos muy tóxicos llamados exotoxinas. Por lo regular, estas toxinas son de carácter proteínico y antigénicas. Los anticuerpos contra toxinas se llaman antitoxinas y pueden conferir inmunidad adquirida específica para enfermedades de la índole de difteria, tétanos y gangrena gaseosa al neutralizar la acción de las toxinas. Puede obtenerse inmunidad activa contra estas enfermedades al inyectar toxoide (molécula alterada de toxina, que carece de efecto tóxico y conserva la capacidad antigénica). Estos principios de inmunidad antitóxica también se aplican en toxemias producidas por venenos de serpientes e insectos. En algunos casos, se sabe que las toxinas son enzimas; por ejemplo: la toxina (lecitinasa) de *Clostridium perfringens* es ejemplo de que los anticuerpos pueden neutralizar la acción de por lo menos algunas enzimas. Como señalamos en el capítulo 10, apartados F y G, la neutralización de toxinas y enzimas probablemente tenga principio semejante; esto es: los sitios de la toxina y los sitios activos de la enzima probablemente no actúen como sitios determinantes de antígeno sino, en cambio, sean anulados por bloqueo espacial, por vitrud de los anticuerpos que reaccionan con determinantes de antígeno adyacentes a los sitios de toxina y sitios activos de la enzima, o de manera alternativa, por cambios alostéricos en la molécula de antígeno producidos por la unión de anticuerpo con determinantes de antígeno más alejados. Los anticuerpos que actúan sobre sitios alejados también pueden producir precipitación, pero no neutralización. Por motivos estéricos, la inhibición de la actividad enzimática por anticuerpo también suele ser ineficaz si el substrato tiene peso molecular bajo. Por ejemplo: el anticuerpo contra la ureasa sólo tiene eficacia parcial para impedir que la enzima actúe sobre la urea, su substrato. Por fortuna, los anticuerpos específicos son muy eficaces para neutralizar la exotoxinas importantes elaboradas por microorganismos patógenos.

2. *Acción antimicrobiana de anticuerpo más C′*

Los anticuerpos específicos contra algunas especies gramnegativas de bacterias pueden tener acción bactericida alta in vitro, y en algunos casos causan lisis de estos microorganismos en presencia de C′. La reacción anticuerpo-C′ sobre la superficie de bacterias susceptibles parece producir lesiones blanco que motivan daño de la capa lípida externa de la pared celular.

Es interesante que en esta reacción sea mayor la eficacia del anticuerpo IgM que del IgG. Ello puede explicarse por la observación de que se necesitan

por lo menos dos moléculas de anticuerpo IgG adecuadamente espaciadas sobre la superficie de la bacteria para fijar y activar la sucesión de C′. En cambio, es muy probable que baste una molécula de anticuerpo IgM para producir fijación y activación de la sucesión C′. Aunque el papel protector del anticuerpo bactericida contra gérmenes gramnegativos es difícil de comprobar in vivo, probablemente sea aportación importante a la defensa contra muchos microorganismos de este grupo.

Por lo regular, las bacterias grampositivas no son susceptibles a la acción de anticuerpo y C′, lo cual puede explicarse por las diferencias en la composición química en cuanto a las bacterias gramnegativas. Es interesante que C′ y anticuerpos específicos también sean muy eficaces para causar lisis de células de mamíferos, por ejemplo, los eritrocitos. La observación de que la membrana de las células de mamíferos y la capa externa de la pared celular de bacterias gramnegativas tienen composición semejante sugiere que la acción anticuerpo-C′ desencadena una lesión mediada por enzimas sobre la superficie lipoproteínica de las células susceptibles.

3. *Acción opsónica*

Ya mencionamos que anticuerpos específicos llamados opsoninas tienen papel importante para estimular la fagocitosis de microorganismos, sobre todo los que poseen componentes antigénicos de superficie que repelen a los fagocitos por efecto quimiotáctico negativo, o que tienen cápsula que impide la fagocitosis después del contacto de fagocitos con el microorganismo. Los anticuerpos por sí mismos pueden estimular la fagocitosis; sin embargo, cabe que aumenten la acción opsónica C′ o algunos componentes de C′ (ver cuadro 10-4).

Las opsoninas pueden ser citófilas para el huésped o pueden no serlo. Se ha comprobado que algunos anticuerpos citófilos para macrófagos actúan como opsoninas, al unirse al macrófago antes de la unión con el antígeno de superficie de la partícula; en cambio, se ha informado que otros anticuerpos se tornan citófilos para granulocitos después de unión con antígeno y C′, y de esta manera actúan como opsoninas. Es patente que los anticuerpos citófilos son los óptimos para actuar como opsoninas, pues ponen en íntimo contacto el fagocito y la partícula extraña.

Es difícil valorar el papel de la aglutinación en la inmunidad contra microorganismos. La aglutinación de bacterias en una lesión puede tener efecto protector al impedir que se propaguen los microorganismos a otros sitios. Sin embargo, los principios de acción opsónica también se aplican a bacterias aglutinadas, que se fagocitan con mayor eficacia que las dispersas, porque están conglomeradas e inmóviles.

El suero de animales normales posee gran variedad de las llamadas *opsoninas naturales* que son características de la especie. En la mayor parte de los casos, se trata de macroglobulinas 19S, y suelen presentarse en concentración muy baja. La mayor parte de estas opsoninas, si no todas ellas, resultan de exposición natural a antígenos de reacción cruzada de microorganismos de la

flora normal, y a antígenos que existen en los alimentos y el medio. Tienen papel importante en la inmunidad contra microorganismos poco patógenos que constantemente vencen el sistema externo de defensa. En presencia de C′, muchas de estas opsoninas naturales son muy bactericidas para microorganismos gramnegativos de la flora normal. En gran número de ocasiones, es probable que los *anticuerpos naturales* contribuyan a producir la inmunidad de especie.

4. *Neutralización de virus*

Algunos componentes de virus estimulan anticuerpos importantes en la inmunidad. En particular, los anticuerpos contra la cápside proteínica virósica son muy eficaces para impedir que los viriones infecten células susceptibles. En la mayor parte de los casos cabe suponer que una molécula de anticuerpo, o unas cuantas moléculas, pueden interceptar de manera eficaz e impedir que una partícula virósica comience infección. No se conocen a fondo los mecanismos por virtud de los cuales los anticuerpos antivirus impiden las infecciones. Cabe suponer que en algunos casos el anticuerpo cause bloqueo espacial de la descarga de ácido nucleico del virion absorbido en la célula. Por otra parte, en el caso del virus de vacuna, el anticuerpo impide el escape del virus de la vacuola pinocítica o fagocítica, de manera que no puede comenzar la duplicación virósica en el citoplasma. Por algún motivo desconocido, la partícula virósica neutralizada por anticuerpo permanece en la vacuola digestiva, y el genoma virósico completo, además de la cubierta proteínica, experimentan hidrólisis lentamente.

En el caso del virus de la poliomielitis, la infección de células susceptibles exige que el virion se una a un sitio receptor de la membrana celular antes que ocurra penetración. Se ha informado que el anticuerpo para el virus de la poliomielitis puede impedir la adsorción, la penetración, o ambas cosas, del virus en la célula susceptible.

La función inmunitaria más notable que tiene el anticuerpo específico en las virosis generales se refiere a interceptar virus durante la diseminación de la infección. Por ejemplo: el anticuerpo específico puede anular la diseminación hematógena de una infección por virus de manera muy eficaz.

Participan en la inmunidad específica a virosis anticuerpos de las clases IgG, IgM e IgA. Los anticuerpos IgA en secreciones pueden tener importancia destacada en la inmunidad adquirida específica contra virus.

5. *Tolerancia inmunológica e inmunidad*

Cabe que la tolerancia inmunológica, genética o adquirida, en ocasiones torne a los animales más susceptibles a la infección microbiana y a sus consecuencias. Por ejemplo: se ha informado que los descendientes de ratonas portadoras del virus de tumor mamario son tolerantes para el virus, no se tornan inmunes y, en consecuencia, presentan tumores mamarios en etapa ulterior de

la vida, como resultado de infección persistente. Se ha sugerido que la susceptibilidad de especie a algunos microorganismos pudiera depender de que algunos antígenos microbianos importantes en la inmunidad adquirida son idénticos a los antígenos del huésped, o como alternativa, que por motivos genéticos la especie es incapaz de responder a los antígenos que normalmente son inmunógenos.

E. *Aspectos teóricos de la inmunidad celular adquirida*

La inmunidad celular adquirida se define como aquella que se logra por mediación de células y no de factores humorales. En consecuencia, en circunstancias adecuadas la inmunidad de esta índole puede transferirse con células vivientes, pero no valiéndose de suero. El nombre "inmunidad celular" debe limitarse al *segmento eferente* de la reacción inmunitaria. Hay gran confusión sobre este punto, pues los investigadores que estudian la respuesta de anticuerpo por células linfoides (segmento aferente) a veces llaman equivocadamente a esta reacción inmunidad celular. En el caso de la inmunidad celular antibacteriana adquirida, las células fagocitarias del sistema reticuloendotelial (macrófagos, histiocitos, y así sucesivamente) son las células efectoras principales.

No se considera que los leucocitos polimorfonucleares sean efectores en la inmunidad celular adquirida porque, a diferencia de los macrófagos, no experimentan activación inmunológica intrínseca específica al volver a ponerse en contacto con un parásito dado. La participación específica de polimorfonucleares en la defensa antibacteriana adquirida depende de inmunoglobulinas séricas que causan opsonización de los microorganismos. En cambio, los macrófagos inmunitarios reaccionan específicamente con aumento de la capacidad para ingerir bacterias e impedir su multiplicación intracelular.

No se ha dilucidado a fondo el mecanismo por virtud del cual los macrófagos adquieren inmunidad celular antibacteriana; sin embargo, los datos actuales sugieren que pudieran contribuir células inmunitarias linfoides. Al reaccionar específicamente con antígeno, estas células de algún modo serían mediadoras en la diferenciación inmunológica apresurada de macrófagos, al proporcionar anticuerpos citófilos para macrófagos o al secretar alguna substancia que activara los macrófagos. Una posibilidad alternativa, pero más remota, es que, al encontrarse con microorganismos, surjan macrófagos que tienen la capacidad de reaccionar específicamente sin participación de células linfoides.

En algunos sistemas las células linfoides también pueden actuar directamente como efectoras de la inmunidad celular adquirida; así ocurre, por ejemplo, en el rechazo de injertos y en la inmunidad a virus y animales parásitos.

En relación con la inmunidad celular antibacteriana adquirida se ha propuesto que, aunque la movilización y la diferenciación apresuradas de macrófagos que se suscitan en el huésped inmune por la segunda exposición a un microorganismo son de carácter principalmente específico, una vez que los macrófagos han adquirido sus funciones fisiológicas e inmunitarias completas, los mecanismos intracelulares de los cuales dependen la inhibición del crecimiento y la muerte de microorganismos son en gran medida inespecíficos. Ello puede demostrarse fácilmente al comparar la eficacia de los macrófagos alveolares de conejos normales y vacunados con BCG contra *Listeria monocytogenes*. Los macrófagos activados obtenidos de conejos vacunados inhiben fácilmente el crecimiento intracelular de *L. monocytogenes* virulenta, capacidad de la cual carecen los macrófagos normales. Sin embargo, los macrófagos plenamente activados del conejo vacunado con BCG son incapaces de limitar la infección in vitro por *Pasteurella tularensis*. Sólo los macrófagos obtenidos de conejos inmunizados con células vivientes de *P. tularensis* pueden impedir el crecimiento intracelular de este microorganismo.

Las observaciones mencionadas sugieren que la expresión de la inmunidad de macrófagos es inespecífica en el sistema BCG-*L. monocytogenes*, pero específica en el sistema *P. tularensis*. Sin embargo, hay pruebas convincentes de que la inmunidad provocada por BCG contra la tuberculosis tiene un componente celular específico, además del inmunitario inespecífico expresado contra *Listeria*. En relación con ello, es interesante que las células vivientes de *L. monocytogenes* tengan toxicidad intracelular baja para macrófagos, en tanto que las células vivientes de *P. tularensis* posean alto grado de toxicidad intracelular.

Estas observaciones indican que los microorganismos virulentos dentro de macrófagos pueden sintetizar y liberar "factores de virulencia" capaces de inhibir la activación fisiológica de macrófagos, la cual es necesaria para su participación eficaz en la inmunidad celular. Estas substancias pueden carecer de efecto tóxico para las células huésped, o ser tóxicas, como en el caso de *P. tularensis*. En consecuencia, el componente específico de inmunidad celular adquirida contra la tularemia pudiera ser dirigido, por lo menos en parte, contra estos factores de virulencia de *P. tularensis* que actúan intracelularmente.

En fecha reciente se comprobó que los inmunógenos subcelulares aislados de *M. tuberculosis* y *Salmonella typhimurium* pueden producir inmunidad específica sin provocar sensibilidad tardía demostrable, respuesta granulomatosa ni un componente inmunitario inespecífico. Merece la pena señalar que el inmunógeno micobacteriano puede extraerse únicamente de microorganismos vivientes, y que las vacunas de gérmenes muertos suelen ser ineficaces para estimular la inmunidad celular. Considerando lo anterior, parece posible que los inmunógenos que guardan relación con vacunas vivientes estimulen alguna forma no identificada de inmunidad, que por algún mecanismo protege específicamente al macrófago contra los factores de virulencia producidos por el parásito. A su vez, los factores de virulencia pueden impedir la aparición de inmunidad celular al inhibir el fenómeno de activación fisiológica de los macrófagos. Debe destacarse que los factores de virulencia no necesitan ser manifiestamente tóxicos para el macrófago huésped. En este sentido, es notable que el inmunógeno micobacteriano no tenga efecto tóxico demostrable, pero su capacidad inmunológica sea semejante a la de los microorganismos vivientes.

Es posible que los anticuerpos citófilos protejan al macrófago contra factores de virulencia liberados intracelularmente por el parásito y, al propio

tiempo, sean mediadores en la activación de macrófagos que origina la destrucción del parásito. Ello pudiera explicar el alto grado de inmunidad celular adquirida específica que se observa en la tularemia, y también el componente de inmunidad celular adquirida específica producida con el inmunógeno aislado de la cepa H37Ra de *M. tuberculosis.*

Los macrófagos que se ponen en actividad contra microorganismos y algunas otras substancias a menudo se transforman en células epitelioides o se fusionan y forman células gigantes, lo cual se acompaña de pérdida de la movilidad y la actividad fagocitaria. Se desconoce el papel de estas células en la inmunidad. Sin embargo, es difícil descubrir microorganismos en las células epitelioides a pesar de que abundan en sus precursores, los macrófagos. Las células epitelioides, ricas en lisosomas, posiblemente tengan capacidad desacostumbradamente alta para inhibir y destruir microbios intracelulares.

Se han hecho investigaciones amplias y especulaciones acerca del papel de la sensibilidad tardía en la inmunidad antibacteriana adquirida, principalmente en las enfermedades granulomatosas. Dado que puede ocurrir respuesta apresurada de macrófagos en tejidos sin inflamación manifiesta; por ejemplo: lepra tuberculoide, granulomas alérgicos por circonio y respuestas granulomatosas epitelioides pulmonares, es posible que los factores mediadores de la respuesta apresurada de macrófagos en la llamada inmunidad celular antibacteriana, adquirida y específica, no dependan obligadamente de la sensibilidd tardía clásica, que tiene componente inflamatorio predominante. Además, el inmunógeno micobacteriano lábil aislado en fecha reciente suscita inmunidad adecuada sin que ocurra sensibilidad tardía demostrable. Aunque el tema no se ha resuelto y sigue siendo discutido, la mayor parte de los datos apoyan la noción de que la sensibilidad tardía es independiente de la inmunidad celular antibacteriana adquirida.

F. *Consideración de los mecanismos de inmunidad a animales parásitos*

Aunque la inmunoparasitología es en la actualidad un campo brillante y lozano de investigación, se desconocen en gran medida los mecanismos exactos de la inmunidad a los animales parásitos. Indudablemente son mucho más complejos que la inmunidad a organismos más sencillos, de la índole de bacterias y virus. Cabe suponer que a menudo participen inmunidad humoral y celular. Ello es comprensible, considerando la estructura compleja de la mayor parte de los animales parásitos y la variabilidad antigénica notable concomitante con ciclos vitales complejos y emigración de parásitos de un medio tisular a otro.

Adelantos recientes en inmunología básica han brindado nuevos enfoques y armas que deben motivar progresos rápidos en lo que se refiere a comprender los mecanismos de inmunidad a los animales parásitos, y aplicar estos conocimientos a la adquisición de medidas preventivas y terapéuticas, como la vacunación. Como prueba de la falta de conocimientos en el campo, carecemos casi por completo de procedimientos inmunológicos para profilaxia y tratamiento de enfermedades humanas dependientes de animales parásitos. Daremos unos cuantos ejemplos para explicar algunos de los mecanismos que pudieran actuar en la inmunidad a estos organismos.

La inmunidad adquirida, incluso a un parásito dado, puede englobar varios mecanismos inmunitarios y entrañar efectos sobre el parásito de la índole de retardo del movimiento, obliteración de los orificios o la cavidad corporales, inhibición de fenómenos metabólicos, detención del crecimiento y de la reproducción, y muerte. Muchos animales parásitos poseen capas exteriores duras o pueden enquistarse. En la mayor parte de los casos, es discutible que los anticuerpos contra antígenos de superficie puedan actuar de manera tan eficaz contra estos parásitos como se ha visto que lo han hecho los anticuerpos de sistemas bacterianos.

Los *anticuerpos humorales* pudieran participar en infecciones por algunos microorganismos unicelulares de la índole de *Endæmoeba histolytica* y *Trypanosoma cruzi.* Los anticuerpos humorales que aparecen en enfermedades causadas por estos parásitos inmovilizan estos microorganismos y causan lisis de los mismos in vitro en presencia de C′. A pesar de ello, los estudios de transferencia pasiva sobre inmunidad adquirida en animales de laboratorio, valiéndose de suero inmunizante, no han comprobado patentemente que éste sea el único mecanismo, y ni siquiera que tenga importancia, en la inmunidad adquirida a estos agentes. Sin embargo, la inmunidad importante probablemente sea de carácter celular y humoral y parece estar dirigida contra el agente y, en algunos casos, contra "toxinas hipotéticas". El sitio intracelular que comúnmente ocupan los parásitos unicelulares pudiera protegerlos en cierta medida contra las fuerzas de inmunidad humoral, y limitar la cantidad de antígeno que escapa para llegar a tejidos productores de anticuerpo.

Los *linfocitos y las células plasmáticas* pudieran contribuir a la *inmunidad local* en la leishmaniasis, que presenta modelos interesantes para estudios inmunológicos. En la infección cutánea corriente por *Leishmania tropica,* aparece una lesión local que consiste en macrófagos en proliferación (en los cuales se multiplican los microorganismos) y progresa hasta tornarse intensamente infiltrada con linfocitos y células plasmáticas, después de lo cual disminuye el número de parásitos y de histiocitos. No se ha dilucidado la forma en que el infiltrado celular contribuya a la inmunidad.

La curación espontánea después de un periodo de meses va seguida de inmunidad duradera a la reinfección. En alguno que otro sujetos, no ocurre regresión completa, sino las lesiones progresan hasta formar granulomas gigantes en la llamada leishmaniasis recidiva. Los microorganismos no poseen mayor virulencia. Es patente que la enfermedad resulta de deficiencia inmunológica de alguna clase, a pesar de que abundan linfocitos y células plasmáticas, que se considera tienen papel principal en la inmunidad. La leishmaniasis difusa causada por *L. diffusa* pudiera corresponder a una enfermedad excesiva de carácter semejante. Hay proliferación ilimitada de histiocitos y parásitos dentro de estos últimos, con formación de histiocitomas progresivos. Las lesiones se caracterizan por escasez de linfocitos y células plasmáticas, y

la reacción de Montenegro es negativa. En muchos sentidos la enfermedad es semejante a la lepra lepromatosa.

Los anticuerpos anti-enzima pudieran contribuir a la inmunidad a algunos parásitos. Por ejemplo: en el caso del nematodo *Trichinella spiralis,* se ha observado que la incubación in vitro con suero inmune de animales infectados hace que se formen precipitados de antígeno y anticuerpo en varios orificios corporales; se afirma que al formarse estos precipitados pudiera detenerse el desarrollo larvario, inhibirse la ovulación, causar tamaño subnormal y disminuir la infectividad de las larvas. Aunque no son patentes los mecanismos de los cuales dependen estos efectos, se ha sugerido que los anticuerpos pudieran neutralizar enzimas del parásito necesarias para la nutrición y para la capacidad de invadir.

La acción de anticuerpo P-K pudiera ser otro mecanismo de inmunidad adquirida a animales parásitos, como se ilustra en la infección por *Nippostrongylus brasiliensis* en la rata. Durante un periodo particular, los parásitos son expulsados del intestino, posiblemente por anticuerpos P-K que producen reacción anafiláctica local. No es patente la forma en la cual esta reacción causa expulsión de los vermes.

En la inmunidad a *Trypanosoma lewisi* parecen participar *anticuerpos mortales e inhibidores del crecimiento especiales.* Cabe suponer que los anticuerpos tripanocidas IgG e IgM maten la mayor parte de *T. lewisi* en la rata en crisis. En cuanto a los demás, se impide la reproducción durante largo tiempo por la acción de otro anticuerpo llamado "ablastina", anticuerpo independiente de C′ y de carácter desconocido. La inmunidad al paludismo también depende, en parte por lo menos, de un anticuerpo humoral, pues puede brindarse protección con suero inmunizante.

La *inmunidad celular* probablemente tenga papel importante en la inmunidad a algunos animales parásitos, aunque no hay pruebas indiscutibles ni ejemplos bien definidos. Es común observar acumulación de células, de la índole de linfocitos y macrófagos, alrededor de parásitos invasores. Por ejemplo: cuando las larvas de *Ascaris suum* se exponen a las células peritoneales de conejos inmunes, son revestidas por linfocitos inmunes que se convierten en linfoblastos. Aunque no se han valorado el efecto de los linfocitos sobre las larvas ni la importancia in vivo de la reacción, es patente la posible aportación de esta forma de "inmunidad celular" a la resistencia contra los ascárides. Otra observación que favorece la importancia celular a los animales parásitos es que se ha logrado transferencia pasiva de resistencia adquirida valiéndose de células linfoides, pero no con suero como en el caso de *Trichinella spiralis.*

La *inmunidad por macrófagos* parece predominar en algunos casos. Algunos animales parásitos viven y se multiplican dentro de macrófagos y estimulan la formación de granulomas de manera semejante a como lo hacen las micobacterias. De cuando en cuando los parásitos encuentran dentro del macrófago un refugio contra las fuerzas extracelulares dañinas de la inmunidad; en otros casos, el macrófago puede destruir al parásito. Las respuestas a *Schistosoma mansoni* tienen interés particular pues, después de formarse el seudotubérculo primario, ocurre curación y el huésped se torna resistente a la reinfección. Después de la respuesta granulomatosa primaria, el animal responde al segundo ataque con huevos de esquistosomas por respuesta granulomatosa anamnésica apresurada de mayor intensidad, pero más breve que la primera. La capacidad para suscitar la respuesta secundaria puede transferirse con células inmunitarias, pero no con suero, y se inhibe valiéndose de suero antilinfocito. Se considera que la inmunidad entraña un tipo tardío de sensibilidad, suscitada por antígenos liberados lentamente a través de poros submicroscópicos de la corteza de los huevos de esquistosoma. Hay datos de que la necrosis central que tiende a presentarse en los seudotubérculos primarios, pero no en los secundarios, resulta de complejos antígeno-anticuerpo. Se ha propuesto que los macrófagos inmunitarios fagocitan y destruyen antígenos de esquistosomas más eficazmente que los macrófagos no inmunitarios, y de esta manera limitan la formación de complejos antígeno-anticuerpo y la necrosis. Así, se supone que los macrófagos inmunitarios contribuyen a la resolución temprana en los granulomas secundarios. Sin embargo, no se ha dilucidado el mecanismo por virtud del cual la respuesta granulomatosa apresurada puede contribuir a la inmunidad contra esquistosomas.

G. *Estimación de la inmunidad*

Dado que la inmunidad contra patógenos potenciales suele ser compleja, es tarea muy difícil medirla con exactitud, incluso en animales que pueden sacrificarse. Con raras excepciones, es imposible efectuar la estimación en el ser humano.

En unas cuantas enfermedades, como las causadas por toxinas, pueden tenerse indicaciones y hacerse estimación tosca de la inmunidad valiéndose de pruebas dérmicas con antígenos parasitarios o al estimar la concentración sérica de anticuerpos específicos. Por ejemplo: la prueba de Schick puede utilizarse como indicación de inmunidad a la difteria, y la concentración sérica de antitoxina tetánica mide, en números redondos, la inmunidad al tétanos.

En enfermedades en las cuales la primera infección suele brindar inmunidad completa y duradera, las manifestaciones de infección previa, de la índole de reacciones positivas a las pruebas cutáneas o presencia de anticuerpos específicos en el suero, a menudo son índice de inmunidad, aunque los anticuerpos que participan en las pruebas pueden no ser protectores. Por ejemplo: la reacción positiva a la prueba dérmica con virus de parotiditis o la presencia de anticuerpos contra virus de poliomielitis indican inmunidad a la enfermedad. En casos en los cuales los anticuerpos son protectores, puede obtenerse indicación de la inmunidad al precisar la capacidad del suero para proteger a animales contra el ataque del agente patógeno. Los métodos adecuados para medir la inmunidad en el ser humano tendrían, indudablemente, gran utilidad para valorar la eficacia de vacunas y para servir como guías de otros procedimientos profilácticos y terapéuticos, de la índole de tratamiento con antisuero. Al estudiar la historia natural y la epidemiología de enfermedades en pobla-

ciones de seres humanos y de animales puede hacerse una estimación tosca de la "inmunidad colectiva".

En ocasiones se logra estimar la inmunidad en animales de laboratorio con exactitud moderada si se controlan cuidadosamente las circunstancias. Entre las condiciones necesarias se cuentan control de la virulencia y número de organismos administrados. Dado que la virulencia del atacante es de gran importancia para estimar la inmunidad, la explicación minuciosa del tema es más adecuada para un tratado sobre microbiología médica.

H. *Ejemplos de la interacción de mecanismos específicos e inespecíficos de defensa del huésped contra parásitos*

La inmunidad completa a agentes infecciosos depende de interacción entre los factores de inmunidad adquirida específica y los factores de inmunidad innata.

Pondremos algunos ejemplos para ilustrar cómo estos sistemas actúan simultáneamente para destruir los microorganismos.

1. *Anticuerpo más C′ y lisozima*

La acción de anticuerpo específico y C′ sobre bacterias gramnegativas susceptibles aumenta notablemente si se añade a la mezcla de reacción lisozima, como mencionamos en el apartado D. Dado que la lisozima se presenta en la mayor parte de los tejidos y líquidos de mamíferos, suele estar disponible para atacar bacterias gramnegativas después que se han tornado susceptibles por la acción de anticuerpo y C′. La reacción puede ocurrir intracelular y extracelularmente, porque la lisozima es proporcionada fácilmente a la vacuola digestiva de los fagocitos por el mecanismo de transferencia de lisosomas. En consecuencia, la muerte y la digestión de microorganismos por acción de la lisozima pueden continuar dentro del fagosoma.

2. *Acción opsónica de anticuerpo más acción bactericida de fagocitos*

Muchas especies de bacterias no son atacadas por anticuerpo específico más C′ en un medio extracelular. A pesar de ello, el anticuerpo específico a menudo es mediador de la inmunidad adquirida específica para estos microorganismos, por virtud de la acción opsónica. Después de la ingestión por fagocitos, la mayor parte de los microorganismos encapsulados mueren y son digeridos rápidamente, como ocurre en el caso de *Diplococcus pneumoniae.* Cabe que el anticuerpo no participe en causar directamente la muerte del microorganismo en este caso. Sin embargo, en el sistema de *Salmonella typhimurium,* algunos datos sugieren que los anticuerpos que reaccionan con antígenos de superficie influyen en el destino del microorganismo después de la fagocitosis. No se ha dilucidado el mecanismo por virtud del cual los anticuerpos ayudan a causar la muerte intracelular de *S. typhimurium.*

I. *Factores variables que rigen el resultado de la infección*

Al considerar algunas de las variables que rigen las relaciones huésped-parásito, es importante percatarse de que muchos factores pueden influir de manera notable en el desenlace de la infección. Explicaremos concisamente algunas de estas variables, para introducir esta consideración importante de las relaciones huésped-parásito según se aplican a situaciones específicas. La explicación en detalle del tema y de sus diversos aspectos, de la índole de virulencia y acción patogénica de agentes infecciosos, es más adecuada para incluirla en tratados sobre microbiología, micología, virología y parasitología médicas.

1. *Edad del huésped*

Por lo regular, el animal neonato es notablemente resistente a las enfermedades infecciosas que son dominadas por inmunidad dependiente de anticuerpos humorales específicos, a causa de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos por la placenta o por el calostro. Al cesar la inmunidad pasiva (tres a nueve meses) el animal comienza a producir activamente anticuerpos según va teniendo contacto con los antígenos adecuados. En cambio, en las enfermedades granulomatosas de la índole de la tuberculosis, en las cuales los anticuerpos humorales no contribuyen a la inmunidad, hay susceptibilidad máxima en el periodo neonatal y la infancia, posiblemente porque no hay transferencia de inmunidad celular específica de la madre al feto ni al recién nacido.

Los cambios hormonales que ocurren en diversas etapas ulteriores del desarrollo pueden modificar la resistencia a las infecciones.

En términos generales, el huésped se enfrenta más eficazmente a las infecciones según aumenta la edad, hasta la senectud. Probablemente ello dependa de exposición frecuente a agentes infecciosos, que conserva la capacidad de respuesta anamnésica.

2. *Vía de entrada del parásito*

La vía de entrada del parásito puede influir de manera notable en el resultado de la infección. El bacilo de la tuberculosis humana *(Mycobacterium tuberculosis)* depositado sobre la piel en gran número por lo regular no desencadena infección; en cambio, se necesitan unos cuantos microorganismos para producir infección en vías respiratorias bajas. Por otro lado, *Pasteurella tularensis* puede iniciar la infección por la piel.

El ser humano no es huésped natural del bacilo de la tuberculosis bovina *(Mycobacterium bovis),* que carece de la capacidad de establecer una forma pulmonar continuamente transmisible de tuberculosis en el ser humano. Sin embargo, los microorganismos infectan fácilmente el aparato intestinal al ser ingeridos.

Es patente que, en lo que se refiere a muchos agentes patógenos, debe haber un conjunto muy especializado de circunstancias para que se establezca la infección.

3. *Estado fisiológico del huésped*

Si el huésped sufre desnutrición, carencias vitamínicas, trastornos circulatorios o se ha sometido a la acción de cualquiera de los agentes, de la índole de rayos X y cortisona, que disminuyen la producción de anticuerpos o la función fagocitaria, con frecuencia disminuye la resistencia, por lo cual muchas especies de agentes patógenos pueden infectar fácilmente y producir padecimiento. Por ejemplo: la neumonía lobar por *Diplococcus pneumoniae* es poco corriente en el adulto que goza de buena salud, pero es frecuente en los ancianos y en los alcohólicos desnutridos. El cólera puede ser devastador en poblaciones de individuos desnutridos, pero relativamente benigno en un grupo con nutrición adecuada.

4. *Defectos anatómicos del huésped*

Los diversos orificios naturales del cuerpo poseen su flora microbiana característica y, como regla, son notablemente resistentes a la infección. Sin embargo, si hay obstrucción o alguna anomalía anatómica por cualquier causa, verbigracia, traumatismo o procedimiento quirúrgico, puede aumentar mucho la susceptibilidad a la infección.

5. *Experiencia inmunitaria del huésped*

Las diversas exposiciones que el huésped pueda haber tenido con microorganismos rigen su respuesta global a la infección. Algunos parásitos poco virulentos pueden inmunizar al huésped contra microorganismos de otras especies, que incluyen gérmenes relacionados muy virulentos. El ser humano maduro en el curso de los años se expone a muchos tipos y cepas de patógenos y, en consecuencia, posee protección amplia de inmunidad adquirida a causa de experiencia acumulativa con enfermedades infecciosas.

6. *Magnitud de la dosis infectante del parásito*

En algunos casos basta un parásito para producir infección, y en otros se necesitan centenares o millares. La dosis infectante tendrá que ser mucho mayor en el huésped que tiene inmunidad adquirida parcial al microorganismo que en el que carece de ella. Los factores innatos de inmunidad también tienen papel importante para regir la magnitud de la dosis necesaria para que así pueda causar infección.

7. *Estado fisiológico del parásito*

El estado fisiológico de los parásitos y las circunstancias ambientales contribuyen de manera importante a la capacidad para comenzar una infección. Por ejemplo: los bacilos de la tuberculosis son más infecciosos si se reciben en nebulización que en polvo desecado. Algunos patógenos *(Treponema pallidum)* mueren por la desecación, y el contacto de persona a persona suele ser requisito obligado para la transferencia de un huésped a otro. En cambio, la rickettsia que causa fiebre Q *(Coxiella burnetii)* es notablemente resistente a la desecación y puede sobrevivir dentro de partículas de polvo o sobre las mismas largo tiempo, con pérdida escasa de la infectividad.

8. *Virulencia potencial del parásito*

Es difícil precisar el calificativo "virulencia", pues debe definirse en el contexto de una relación específica huésped-parásito. Sin embargo, todo patógeno ha adquirido propiedades muy especializadas que le brindan la capacidad de vencer la resistencia innata del huésped y de implantarse, multiplicarse y comenzar una infección. La virulencia de distintas cepas de microorganismos dentro de una especie a menudo varía mucho, pero en pocos casos se conocen los factores principales que contribuyen a la virulencia. Al proliferar el patógeno después de establecerse la infección, todas las fuerzas de inmunidad pueden ponerse en actividad, y sólo si el parásito vence a estos factores la infección inaparente se tornará manifiesta.

Bibliografía

BENACERRAF, B. Y MIESCHER, P.: Bacterial phagocytosis by the reticuloendothelial system in vivo under different immune conditions. Ann. N.Y. Acad. Sci., *88:*184, 1960.

BOYDEN, S.: The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. J. Exp. Med., *115:*453, 1962.

BRECHER, G., VON FOERSTER, H. Y CRONKITE, E. P.: Production, differentiation and lifespan of leucocytes. *En* The Physiology and Pathology of Leukocytes, p. 170, Edited by H. Braunsteiner. New York, Grune and Stratton, 1962.

CARR, I.: The cellular basis of reticulo-endothelial stimulation. J. Path. Bact., *94:*323, 1967.

COHN, Z. A. Y WIENER, E.: The particulate hydrolases of macrophagts. I. Comparaphology, cytochemistry, and biochemistry. J. Exp. Med., *121:*153, 1965.

COHN, Z. A. Y WIENER, E.: The particulate hydrolases of macrophages. I. Comparative enzymology, isolation, and properties. J. Exp. Med., *118:*991, 1963.

COULSON, A. S., GURNER, B. W. Y COOMBS, R. R. A.: Macrophage-like properties of some guinea-pig transformed cells. Int. Arch. Allergy, *32:*264, 1967.

DALES, S. Y KAJIOKA, R.: The cycle of multiplication of vaccinia virus in Earle's strain L cells. I. Uptake and penetration. Virology, *24:*278, 1964.

FLEMING, A.: On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. Proc. Roy. Soc. (London) Series B, *93:*306, 1922.

HIRSCH, J. G.: Antimicrobial factors in tissues and phagocytic cells. Bact. Rev., *24:* 133, 1960.
HIRSCH, J. G.: Cinemicrophotographic observations on granule lysis in polymorphonuclear leucocytes during phagocytosis. J. Exp. Med., *116:*827, 1962.
HOLMES, B., PAGE, A. R. Y GOOD, R. A.: Studies on the metabolic activity of leukocytes from patients with a genetic abnormality in phagocytic function. J. Clin. Invest. (por publicarse).
IMAEDA, T.: Electron microscopy. Approach to leprosy research. Intern. J. Lep., *33:* 669, 1965.
JENKIN, C. R.: The effect of opsonins on the intracellular survival of bacteria. Brit. J. Exp. Path., *44:*47, 1963.
JONES, V. E. Y OGILVIE, B. M.: Reaginic antibodies and immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat. II. Some properties of the antibodies and antigens. Immunology, *12:*583, 1967.
KARNOVSKY, M. L.: Metabolic basis of phagocytic activity. Physiol. Rev., *42:*143, 1962.
LEAKE, E. S. Y MYRVIK, Q. N.: Digestive vacuole formation in alveolar macrophages after phagocytosis of *Mycobacterium smegmatis in vivo*. J. Reticuloendothelial Soc., *3:*83, 1966.
MACKANESS, G. B. Y BLANDEN, R. V.: Cellular immunity. Prog. Allergy, *11:*89, 1967.
PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION: Immunologic aspects of parasitic infections. Proceedings of the Special Session June 13, 1967, Scientific Publication No. 150, 1967.
ROWLEY, D.: Phagocytosis and immunity: The carrier state and cellular immunity. Experientia, *22:*9, 1966.
STAMEY, T. A., FAIR, W. R., TIMOTHY, M. M. Y CHUNG, H. K.: Antibacterial nature of prostatic fluid. Nature, *218:*444, 1968.
SUTER, E. Y RAMSEIER, H.: Cellular reactions in infection. Adv. Immunol., *4:*117, 1964.
TAYLOR, A. E. R. (dir.): Immunity to parasites: Sixth symposium of the British Society for Parasitology. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1968.
TILLETT, W. S.: The bactericidal action of human serum on hemolytic streptococci. I. Observations made with serum from patients with acute infections and from normal individuals. J. Exp. Med., *65:*147, 1937.
VENNEMAN, M. R., BIGLEY, N. J., KLUN, C. L., ZACHARY, A. Y DODD, M. C.: The induction of cellular immunity in experimental salmonellosis. Fed. Proc., *27:*429, 1968.
VIROLAINEN, M.: Hematopoietic origin of macrophages as studied by chromosome markers in mice. J. Exp. Med., *127:*943, 1968.
WILSON, R. J. M. Y BLOCH, K. J.: Homocytotropic antibody response in the rat infected with the nematode, *Nippostrongylus brasiliensis*. J. Immunol., *100:*622, 1968.
WOLSTENHOLME, G. E. W. Y O'CONNOR, M. (dirs.): Interferon, Ciba Foundation Symposium. Boston, Little, Brown & Co., 1967.
YOUMANS, A. S. Y YOUMANS, G. P.: Preparation of highly immunogenic ribosomal fractions of *Mycobacterium tuberculosis* by use of sodium dodecyl sulfate. J. Bact., *91:*2139, 1966.
ZEYA, H. I. Y SPITZNAGEL, J. K.: Arginine-rich proteins of polymorphonuclear leucocyte lysosomes: Antimicrobial specificity and biochemical heterogeneity. J. Exp. Med., *127:*927, 1968.

Glosario

LOS NOMBRES adecuados son muy importantes para la comunicación sobre cualquier tema; se trata de armas poderosas para dirigir el pensamiento y, si se eligen adecuadamente, pueden ayudar muchísimo a la enseñanza.

Con los adelantos en los conocimientos, los cambios en la nomenclatura son lógicos y convenientes. Hay necesidad aguda de precisar el significado de muchos términos inmunológicos de uso corriente. El Dr. Peter Gorer, fallecido, al referirse a algunos nombres que se utilizaban en la inmunidad de trasplantes, afirmó lo siguiente: "Supongo que estas palabras deben tener gran atractivo por virtud de su fonética, porque no hay motivo alguno para seguirlas usando en su contexto actual ... ningún científico o grupo de científicos por más eminentes que sean, tienen el derecho de atribuir un significado técnico a alguna palabra que contradice de manera directa cualquiera de sus acepciones en uso general." Gorer trató de imponer orden en esta "jerigonza de casa de locos" de la inmunología de trasplantes al proponer nombres que eran exactamente descriptivos; ulteriormente, se aceptaron en general. Tenemos la esperanza de que pronto se hagan adelantos semejantes respecto a otras palabras. En seguida daremos algunos ejemplos de nombres inadecuados y de uso equivocado.

Causa especial confusión utilizar las palabras "sensible", "susceptible" e "inmune" (ver cap. 13). El significado literal de la palabra "inmune" es estar "protegido contra agentes o influencias perjudiciales, etc.", y el significado de la palabra "sensible" o "susceptible" es este: "un estado de mayor capacidad para responder específocamente a un antígeno o un hapteno." A pesar de ello, la palabra "inmunizar" a menudo se utiliza para designar el efecto opuesto; esto es, el proceso de tornar a un animal muy susceptible a un agente, de la índole de un antígeno (ejemplo: anafilaxia). Además, el antígeno utilizado para tornar al animal susceptible a menudo se designa por la palabra contradictoria "inmunógeno".

En la inmunidad adquirida específica suele considerarse que la "respuesta inmunitaria" incluye una fase *aferente* durante la cual las células susceptibles de responder al antígeno son "preparadas", una fase central en la que se forma anticuerpo, y una fase *eferente* en el curso de la cual se logra inmunidad por

anticuerpos o células inmunitarias. A pesar de ello, la designación "respuesta inmunitaria" a menudo se utiliza para denotar sólo las fases aferente y central de la respuesta y, además, sin tomar en cuenta si participa "inmunidad". Un nombre más adecuado para designar los fenómenos que terminan en la producción de anticuerpos sería "respuesta de anticuerpos".

El significado literal del nombre "célula inmunocompetente" es cualquier célula que participe en la reacción inmunitaria a cualquier nivel, incluidos macrófagos que pueden someter a modificaciones especiales al antígeno, actuar como células efectoras, o ambas cosas, y también las células que producen anticuerpos y sus progenitores inmediatos. A pesar de ello, el nombre célula "inmunocompetente" suele utilizarse en un sentido más restringido; a saber: para designar aquellas células que responden al antígeno al producir anticuerpo, o al dar origen a células que producen anticuerpo.

Las palabras "antígeno" y "hapteno" se idearon originalmente con significados precisos. Es lamentable la proposición reciente de eliminar la palabra "hapteno" y utilizar el nombre "antígeno" para designar cualquier substancia que reaccione específicamente con anticuerpo, sin tomar en cuenta la capacidad de suscitar producción de anticuerpos. Substituir la palabra "antígeno" por "inmunógeno" también carece de utilidad y confunde, por el motivo patente de que no todos los antígenos suscitan inmunidad.

"Enfermedad autoinmune" tiene el propósito de designar un padecimiento autodestructivo que se supone resulta de anticuerpos producidos por un individuo que reaccionan con sus propios antígenos y producen daño. Es patente que sería mejor el nombre de "enfermedad por autoanticuerpos", pues "enfermedad autoinmune" significa literalmente "inmune a sí misma", y denota protección y no lesión del individuo.

El significado de "tolerancia inmunológica" no se advierte patentemente, y puede interpretarse de manera equivocada como si denotara "tolerante a la inmunidad". Un nombre más adecuadamente descriptivo e inteligible es "tolerancia a antígeno", que manifiesta el significado verdadero; esto es: falta de reacción o "tolerancia" a antígeno.

Otro nombre, "acrecentamiento inmunológico", que significa literalmente acrecentamiento de la inmunidad, en realidad denota el resultado del estado opuesto, deficiencia de la inmunidad.

La siguiente es una lista limitada de nombres y sus definiciones inmunológicas:

Acrecentamiento inmunológico: Aumento de la supervivencia de injertos de tejidos incompatibles (tumores o tejidos normales), dependiente de anticuerpos humorales específicos.

Aglutinina: Anticuerpo que produce conglomeración o aglutinación de un antígeno en partículas o insoluble.

Alergeno: Una substancia (antígeno o hapteno) que suscita alergia.

Alergia: Estado de reactividad aumentada específica a un antígeno o hapteno, como ocurre en la fiebre del heno. La palabra suele utilizarse para designar estados de sensibilidad tardía dependiente de alergenos por contacto, y sensibilidad inmediata dependiente de anticuerpos de Prausnitz-Kütsner.

Alérgicas, enfermedades: Enfermedades que resultan de alergia. Incluyen una amplia gama de enfermedades, desde las que presentan lesiones superficiales de la índole de urticaria, hasta las que producen lesiones profundas; verbigracia: poliarteritis nudosa.

Aloanticuerpo (isoanticuerpo): Anticuerpo producido por un individuo que reacciona específicamente con un antígeno que se presenta en otro individuo de la misma especie. "Isoanticuerpo" suele utilizarse en hematología, y "aloanticuerpo" al trabajar en trasplantes de tejidos.

Aloantígeno (isoantígeno): Antígeno que desencadena formación de anticuerpos en miembros genéticamente distintos de la misma especie.

Alógeno: Que pertenece a sujetos genéticamente distintos de la misma especie.

Alógena, *enfermedad* (enfermedad homóloga, enfermedad secundaria, desmedro, etcétera): Enfermedad que resulta principalmente de reacciones de injerto contra huésped; puede ser aguda o crónica (ver cap. 18).

—*inhibición:* El efecto inhibidor, dependiente de diferencias antigénicas, que tienen las células alógenas mutuamente cuando están en contacto in vitro e in vivo.

Aloinjerto (homoinjerto): Injerto que proviene de un donador alógeno.

Aloinmune (isoinmune): Estado de ser específicamente inmune a un antígeno alógeno.

Alotipo, proteínas de: Variantes polimorfas de una proteína dada que entrañan diferencias antigénicas genéticamente reguladas. Ejemplo: en el caso de IgG.

Anafilaxia, *aguda:* Choque general (a menudo mortal) que ocurre en término de minutos después de volver a exponerse a un antígeno extraño específico.

—*cutánea:* Tipo inmediato de reacción de sensibilidad cutánea a un antígeno específico, en la que participan anticuerpos anafilácticos.

—*cutánea pasiva.* Ver *Anafilaxia cutánea.*

—*duradera.* Ver *Arthus, reacción de.*

Anamnésica, respuesta (fenómeno de recuerdo, fenómeno de memoria): Respuesta apresurada de producción de anticuerpo para un antígeno que ocurre en un animal que ya ha respondido al antígeno.

Antianticuerpos: Autoanticuerpos formados contra determinantes antigénicos ocultos formados en anticuerpos (moléculas de globulina gamma) que se supone quedan al descubierto durante la deformación de la molécula de anticuerpo al formar complejo con antígeno. La palabra también se usa en sentido más limitado para designar anticuerpos contra moléculas de anticuerpo que no se conjugan, producidas en animales alógenos o xenógenos.

Anticuerpo (Ac): Una substancia (por lo regular globulina gamma, si no invariablemente), que puede ser producida en un animal por un antígeno o por un hapteno combinados con portador, y que reacciona específicamente con el antígeno o con el hapteno. Algunos anticuerpos se presentan de manera natural sin estímulo antigénico conocido.

—*alocitófilo* (anticuerpo homocitotrópico): Un anticuerpo producido por un individuo que es citófilo para células de otro individuo de la misma especie. Ejemplo: anticuerpo P-K en el ser humano.

—*xenocitófilo* (anticuerpo heterocitotrópico): Anticuerpo producido por un individuo de una especie que posee propiedades citófilas para las células de otra especie. Quizá no sea citófilo para la especie de origen.

Anticuerpos, *anafilácticos* (anticuerpos anafilactógenos; ver *Anticuerpos de Prausnitz-Küstner):* Anticuerpos que producen "anafilaxia verdadera".

—*asociados con células* (anticuerpos ligados a células): Anticuerpos en las células o sobre las mismas; comprenden anticuerpos de células que forman anticuerpos y anticuerpos citófilos.

—*citófilos* (anticuerpos citotrópicos): Anticuerpos que tienen afinidad por células, que dependen de fuerzas de ligadura independientes de aquellas que conjugan el antígeno con el anticuerpo.

—*de Prausnitz-Küstner* (anticuerpos P-K, reaginas, anticuerpos dermosensibilizantes, anticuerpos atópicos, anticuerpos anafilácticos): Anticuerpos de la clase IgE, de los cuales dependen la sensibilidad de tipo P-K y la anafilaxia "verdadera" en el ser humano y los animales.

—*naturales:* Anticuerpos que ocurren de manera natural sin estimulación deliberada de antígeno. Está comprobado que algunos de ellos surgen a causa de exposición natural a antígeno (ver cap. 20).

—*sitio de reacción de* (sitio de conjugación de antígeno, sitio de combinación del anticuerpo): El sitio local invertido de la superficie de un anticuerpo que reacciona con el sitio determinante antigénico sobre un antígeno.

—*univalentes* (anticuerpos funcionalmente univalentes, anticuerpos no precipitantes, anticuerpos incompletos, anticuerpos bloqueadores): Anticuerpos que se comportan como si fueran funcionalmente univalentes y, en consecuencia, no causan precipitación ni aglutinación en medio salino.

Antigenizar (neologismo): Administrar un antígeno a un animal; esto es, administrar una substancia que se ha comprobado es antigénica en circunstancias adecuadas. El antígeno administrado puede producir o puede no producir anticuerpos específicos en el animal de ensayo (substantivo, antigenización).

Antígeno (Ag): Substancia que tiene la capacidad de reaccionar específicamente con anticuerpos y, en circunstancias adecuadas, puede suscitar en el animal formación de anticuerpos específicos.

—*extrínseco:* Antígeno que no es componente de la célula.

—*intrínseco:* Antígeno que es componente de la célula.

—*oculto:* Autoantígeno que no llega a tejidos que producen anticuerpos.

—*accesibles:* Antígenos propios del individuo que en estado normal pueden llegar a tejidos que laboran anticuerpos, y a los cuales el huésped normalmente es tolerante.

—*de histocompatibilidad* (antígenos de trasplante): Antígenos codificados por "genes de histocompatibilidad" que rigen la compatibilidad de tejidos y órganos injertados.

—*heterófilos:* Antígenos comunes a más de una especie.

Antiglobulina, prueba de. Ver *Coombs, prueba de.*

Arthus, reacción de: Reacción descrita inicialmente como reacción local grave de sensibilidad producida en el sitio de inyección de antígeno en un animal que posee anticuerpos séricos precipitantes específicos. También puede producirse reacción general de Arthus (anafilaxia duradera).

Atopia: Nombre que a veces se utiliza para denotar sensibilidad de tipo P-K.

Auto: Prefijo que indica o significa propio, por sí mismo.

Autoanticuerpo, enfermedad por. Ver *Autoinmunitaria, enfermedad.*

Autoanticuerpos: Anticuerpos producidos por un animal, que reaccionan con los antígenos propios del animal. Suele desconocerse el estímulo, pero pudieran ser los antígenos propios del animal o antígenos extraños de reacción cruzada.

Autoantígeno: Un "antígeno propio" que desencadena formación de autoanticuerpos.

Autóctono (nativo): Que se presenta en la parte del organismo en la cual se origina; tumor autóctono = tumor que lleva el huésped de origen.

Autoinjerto: Injerto que proviene del mismo animal en el cual se trasplanta.

Autoinmunitaria, enfermedad (enfermedad autoalérgica, enfermedad por autoanticuerpo): Enfermedad que, al aplicar los requisitos adecuados, se estima resulta de interacción de autoanticuerpos, celulares o humorales, con antígenos del individuo afectado.

Autoinmunizar (autosensibilizar): "Inmunizar" a un animal contra sus propios antígenos.

Autólogo: Que proviene del sujeto mismo.

Autotolerancia: Tolerancia a los autoantígenos, que se supone adquirida durante la vida embrionaria y fetal.

Bence-Jones, proteínas de: Proteínas urinarias que consisten en cadenas polipeptídicas ligeras producidas en exceso en pacientes de mieloma múltiple. Las hay de tipos I y II.

Bolsa de Fabricio: Estructura cloacal de las aves que posee elementos linfoides que se supone rigen la producción de anticuerpos humorales.

Calostro: La primera secreción de la glándula mamaria después del parto; suele ser muy viscosa y rica en seroglobulinas y minerales.

Célula, *comprometida:* Célula comprometida a la producción de anticuerpos específicos para un determinante antigénico dado. Incluyen células preparadas, células de memoria y células que producen anticuerpo.

—*inducible* (célula inducible por antígeno, linfocito virgen, célula X): Célula no preparada que puede responder a antígeno para convertirse en célula preparada o en célula que produce anticuerpo. Es estimulada por antígeno durante la fase de inducción de la respuesta de anticuerpo (ver cap. 6).

—*inmunocompetente* (célula sensible a antígeno): Cualquier célula que puede ser estimulada por antígeno para formar anticuerpos u originar células que

los produzcan, incluidas células inducibles, células preparadas y células de memoria.

—*linfoide(s):* Cualquiera de las células, o todas ellas, de las series linfocítica y plasmacítica.

—*pironinófila grande:* Célula que se tiñe con colorante de pironina; esto es, célula que se encuentra en síntesis activa y rica en RNA. Las células de esta índole aparecen en abundancia en el tejido linfoide estimulado por antígeno.

—*preparada:* Célula que ha sido "preparada" o "cebada" por antígeno para producción de anticuerpo (ver cap. 6).

—*cebadas* (células cebadas de los tejidos, basófilos de la sangre): Dos tipos de células que difieren en origen y morfología, pero que poseen caracteres estructurales y funcionales semejantes; a saber: gránulos basófilos voluminosos, citofilia para anticuerpos P-K, capacidad de almacenar y liberar heparina y de actuar como mediadoras de la inflamación al ponerse en contacto con antígeno.

—*de memoria:* Células que pueden presentar respuesta apresurada de anticuerpo a antígeno. Pueden consistir en células de memoria breve o de memoria duradera.

Clona: Población de células que derivan de una célula por división asexual.

Coadyuvante: Substancia que, al mezclarse con un antígeno, acrecienta su antigenicidad.

Comensalismo: Estado de asociación de dos organismos distintos en los cuales el parásito beneficia y el huésped no es afectado.

Complemento (C′): Sistema multifactorial de nueve o más componentes normales del suero, caracterizados por la capacidad para precipitar en determinadas reacciones antígeno-anticuerpo (ver cap. 10).

—*activación del:* Fomento de las acciones mortal o lítica del complemento.

—*fijación del:* Fijación de C′ a un complejo antígeno-anticuerpo (ver capítulo 10).

Coombs, prueba de (prueba de antiglobulina): Prueba de aglutinación para descubrir proteínas séricas de las células. Las proteínas descubiertas suelen ser anticuerpos "funcionalmente univalentes" componentes de C′, o ambas cosas. *a)* Directa: prueba para anticuerpos sobre la célula; *b)* indirecta, prueba para anticuerpos en el suero.

Choque tuberculínico: Choque general, tardío y específico, desencadenado en un animal susceptible por tuberculina. Suele comenzar en unas horas y alcanza el máximo en 15 a 20 horas.

Depuración inmunitaria. Depuración del antígeno de la circulación, dependiente del que forma complejo con anticuerpos.

Desensibilización: Procedimiento que consiste en que un individuo sensible o susceptible se torna insensible a un antígeno o un hapteno por tratamiento con el agente.

Desmedro. Ver *Alógena, enfermedad.*

Determinante antigénico o de antígeno: Una pequeña configuración superficial evertida y tridimensional sobre la molécula de antígeno, que reacciona con el sitio de reacción de anticuerpo sobre la molécula de anticuerpo.

Disgammaglobulinemias: Trastornos o anomalías de globulinas gamma.

Duradera, anafilaxia. Ver *Arthus, reacción de.*

Enfermedad por hemisoinmunidad (EHII): (enfermedad Rh, enfermedad por hemisoanticuerpo): Enfermedad dependiente de hemisoanticuerpo; v. gr.: enfermedad Rh.

Fagocitina: Proteína básica en los neutrófilos que se supone contribuye a la destrucción intracelular de bacterias gramnegativas fagocitadas.

Fagolisosoma. Ver *Lisosoma.*

Fc (fragmento cristalizable): Un segmento de la molécula de anticuerpo IgG obtenido por tratamiento con agentes reductores en presencia de urea.

Fla (fragmento ligador de antígeno): Un segmento de la molécula de anticuerpo IgG, obtenido por tratamiento con papaína y reducción, que posee un sitio de reacción de anticuerpo. En circunstancias oxidantes, los fragmentos Fla vuelven a combinarse para formar la molécula bivalente $F(la)_2$, desprovista de segmento Fc de la molécula original.

Folículo linfoide (centro germinativo, nódulo linfocitopoyético, folículo linfoide secundario): Acumulación de células en proliferación que se tiñen de pálido en el tejido linfoide, como en la corteza de ganglios linfáticos.

Forssman, antígenos de tipo de: Ejemplos de antígenos heterófilos (ver cap. 3).

Freund, coadyuvante de: *a)* Completo = emulsión de Freund de agua en aceite mineral, ceras vegetales y bacilos muertos de la tuberculosis, utilizado para incorporarse con antígeno con el propósito de estimular la producción de anticuerpos. *b)* Incompleto = mezcla de Freund sin bacilo de la tuberculosis.

Globulina gamma: Fracción del suero, caracterizada por movilidad electroforética, que consiste en cierto número de clases moleculares y subclases de inmunoglobulinas y otras globulinas de tipo no anticuerpo.

Hapteno: Substancia que se combina específicamente con anticuerpo, pero que no suscita formación de anticuerpo a menos que esté ligada a un portador de peso molecular elevado. Algunos determinantes antigénicos, de la índole de agentes químicos simples, representan todo el hapteno.

Hemaglutinación pasiva: Hemaglutinación producida por anticuerpos que reaccionan con antígenos adsorbidos a eritrocitos.

Hemaglutinina: Anticuerpo que reacciona con uno o varios determinantes antigénicos especiales en los eritrocitos y causa aglutinación de estos últimos.

Hemisoanticuerpo: Isoanticuerpo antieritrocítico; esto es, anticuerpo producido por un individuo de una especie que reacciona con los glóbulos rojos de otro individuo de la misma especie.

Hemolisina (amboceptor): Un anticuerpo antieritrocito que puede activar específicamente C′ para causar lisis de hematíes.
Hetero-: Otro o diferente; suele utilizarse para significar "de otra especie".
Heterólogo. Ver *Xenógeno.*
Hipersensible (hipersusceptible). Ver *Sensible.*
Homo-: Prefijo griego que significa lo mismo, igual, semejante.
Homóloga, enfermedad. Ver *Alógena, enfermedad.*
Homólogo. Ver *Alógeno.*
Humorales, anticuerpos: Anticuerpos que se presentan en los líquidos corporales (humores).

Inaccesible, antígeno. Ver *Antígeno, oculto.*
Incompletos, anticuerpos. Ver *Anticuerpos, univalentes.*
Infección: Estado que denota invasión del huésped por un parásito.
Injerto blanco, reacción de: Reacción a injerto de tejido, en la cual el injerto "no prende" ni se vasculariza, sino permanece exangüe y se rechaza rápidamente. Por lo regular, el tejido implantado es segundo injerto.
Inmune: Estado de estar protegido contra agentes o influencias perjudiciales.
Inmunidad: Estado o condición de ser capaz de resistir, de vencer, o de ambas cosas, agentes o influencias perjudiciales.
—*activa:* Inmunidad adquirida como resultado de la experiencia con un organismo (por lo regular específica y dependiente de anticuerpo); también innata.
—*adoptiva:* Inmunidad producida por la adquisición de células linfoides inmunes.
—*pasiva:* Inmunidad dependiente de adquisición de anticuerpos maternos o de inyección de anticuerpos.
Inmunizar: El acto o el proceso de tornar a un individuo resistente o inmune a un agente perjudicial.
Inmunógeno: Antígeno que suscita inmunidad específica.
Inmunoglobulinas (Ig): Clases de globulinas a las cuales pertenecen los anticuerpos.
Interferón: Proteína producida por las células como respuesta a materiales extraños que poseen ácido nucleico, de la índole de virus, que trastorna la síntesis de nuevos virus.
Iso-: Idéntico (del griego *isos* = igual).
Isoanticuerpo: Ver *Aloanticuerpo.* Nombre utilizado en estudios de grupos sanguíneos para designar un anticuerpo formado por un individuo que reacciona con antígenos de otro individuo de la misma especie.
Isoantígeno: Ver *Aloantígeno.* En estudios hematológicos suele utilizarse la palabra isoantígeno.
Isógeno: Ver *Singénico.*
Isoinjerto: Injerto que proviene de un donador singénico.
Isoinmune: Ver *Aloinmune.*
Isólogo: Ver *Singénico.*

Kernicterus: Tinción de las masas nucleares de cerebro y médula espinal por pigmentos biliares, con cambios degenerativos concomitantes; puede ocurrir en la enfermedad hemisoinmune.

Lectinas: Materiales derivados de vegetales que causan aglutinación específica de eritrocitos.
Lisosoma: Estructura ligada a la membrana en el citoplasma de las células, que suele poseer abundantes enzimas hidrolíticas. Los lisosomas a menudo experimentan fusión con vesículas fagocíticas o pinocíticas y forman fagolisosomas.

Microbio (microorganismo): Un organismo de tamaño microscópico, sea parásito o saprófito.
Muerte alérgica: Muerte de una célula que produce o transporta anticuerpo, que se supone resulta de estimulación excesiva por antígeno. Puede ser activa o pasiva.
Mutualismo: Estado en el cual dos organismos distintos viven juntos con beneficio mutuo.

Neutrófilo (leucocito polimorfonuclear, neutrófilo polimorfonuclear): Fagocito de la sangre con núcleo lobulado y gránulos citoplásmicos neutrófilos.

Oculto, antígeno: Ver *Antígeno oculto.*
Opsonina: Substancia sérica, por lo regular anticuerpo, que reviste partículas, de la índole de bacterias, para facilitar la fagocitosis.

Parabiosis: Unión quirúrgica del cuerpo de dos individuos.
Parálisis antigénica. Ver *Tolerancia inmunológica.*
Parasitismo: Estado de asociación entre el parásito y el huésped.
Parásito: Organismo que de manera natural vive dentro de otro organismo o sobre el mismo.
Patogenismo (neologismo): Estado de asociación entre un patógeno y su huésped.
Patógeno: Parásito que tiene capacidad de producir enfermedad.
Pinocitosis (microfagocitosis): Fenómeno de englobar gotitas de líquido, "acto de beber por las células", en la cual las invaginaciones de la membrana plasmática producen formación de vesículas intracitoplásmicas.
Portador: Individuo que alberga y expulsa patógenos sin presentar síntomas manifiestos de enfermedad. De esta manera, un portador puede propagar un padecimiento.
Precipitina: Anticuerpo que reacciona específicamente con antígeno soluble y forma un precipitado.

Quimera: Un individuo formado por tejidos genéticamente diferentes.

Reacción, *injerto contra huésped* (ICH): Reacción inmunitaria de las células injertadas contra el huésped (ver cap. 18).

—*TLN* (reacción de transferencia de linfocitos normales): Reacción que se desarrolla como resultado de la inyección de linfocitos alógenos en la piel (ver cap. 18, apartado *N).*

Reagina: Ver *Anticuerpos de Prausnitz-Kustner.*

Rechazo de segundo injerto (rechazo de segundo orden o de injerto secundario): Rechazo apresurado de un segundo injerto dependiente de inmunidad adquirida al primer injerto.

Respuesta, *de anticuerpo:* Producción de anticuerpos como respuesta al estímulo por antígeno (ver también *Respuesta inmunitaria).*

—*inmunitaria:* Respuesta específica que origina inmunidad. La respuesta global incluye una fase aferente durante la cual las células susceptibles de responder son "preparadas" por antígeno, una respuesta central durante la cual se forman anticuerpos, y una respuesta eferente o efectora en la cual se logra inmunidad por anticuerpos y células inmunes.

Rh, enfermedad. Ver *Hemisoinmune, enfermedad.*

Roncha y eritema, reacción de: Reacción de sensibilidad cutánea de tipo P-K dependiente de histamina, caracterizada por elevación edematosa y eritema intenso.

SAL. Ver *Suero antilinfocito.*

Saprófito: Vegetales, de la índole de bacterias u hongos, que viven sobre materia orgánica muerta.

Schultz-Dale, reacción de: Contracción de músculo liso producida in vitro por antígeno aplicado al músculo extirpado de un animal susceptible.

Sedimentación, coeficiente y constante: Representan el índice de sedimentación de un soluto, en centímetros por segundo, por unidad de campo centrífugo de fuerza (dinas/gramo). La constante absoluta de sedimentación se obtiene a partir de un coeficiente dado de sedimentación al efectuar correcciones para las condiciones en agua a la temperatura de 20°C. Las constantes de sedimentación se expresan en unidades Svedberg (S). Una unidad Svedberg (S) es igual a 10^{-13} veces la constante de sedimentación absoluta.

Sensibilidad tardía: Estado específico de sensibilidad que se caracteriza por dilación de muchas horas en el momento de comienzo y el curso de la reacción. Puede transferirse por células, pero no por suero.

Sensibilizar: Fenómeno de aumentar la reactividad específica de un sujeto o de una célula a un agente. La palabra suele emplearse para designar el fenómeno de aumentar la reactividad dependiente de anticuerpos o "células inmunes" específicos.

Sensible (susceptible): Estado de mayor capacidad para responder específicamente a un antígeno o un hapteno.

Shwartzman, reacción de: Reacción inflamatoria local no inmunológica, con hemorragia y necrosis, producida por inyección de endotoxina bacteriana.

Simbiosis: Hecho de que vivan juntos dos organismos diferentes.

Singénico: Relacionado con animales genéticamente idénticos, o casi idénticos, como gemelos idénticos o animales de cepas muy endogámicas.

Suero antilinfocito (SAL): Antisuero contra linfocitos xenógenos, a menos que se especifique lo contrario.

Tolerancia a antígeno: Ver *Tolerancia inmunológica.*

Tolerancia inmunológica (tolerancia, parálisis antigénica, supresión inmunológica, falta de reactividad inmunológica, tolerancia a antígenos): Hecho de que no ocurra respuesta de anticuerpo a un antígeno potencial después de exponerse a este último. La tolerancia suele resultar de exposición previa a los antígenos (ver cap. 7).

—*Desdoblada:* Incapacidad para desarrollar un aspecto y no el segundo de los siguientes: respuesta de sensibilidad tardía y respuesta de anticuerpo humoral.

—*fetal:* Tolerancia adquirida por exposición a antígenos durante la vida intrauterina.

—*genética:* Tolerancia que resulta de identidad genética. Ejemplo: gemelos idénticos, animales de cepas endogámicas y tolerancia del híbrido F_1 a tejidos paternos.

—*por alimentación:* Tolerancia a antígenos extraños adquirida por ingestión de los mismos.

—*por paridad:* Tolerancia de la madre a antígenos extraños del feto como resultado de la gestación.

Transfusión, reacción por: La reacción "verdadera" por transfusión depende de administración de sangre, suero o plasma incompatibles.

Vacuna: Suspensión de microorganismos muertos o vivientes que se inyecta o ingiere con el propósito de producir inmunidad activa. Las soluciones de antígenos de la índole de toxoides y extractos de polen a veces se llaman "vacunas".

Vacunación: Inyección o ingestión de un antígeno (o antígenos) inmunógeno con el propósito de producir inmunidad activa.

Virulencia: Palabra usada para designar grados de patogenicidad de cepas de parásitos dentro de una especie; ejemplo: las cepas no encapsuladas de *D. pneumoniae* son avirulentas, pero las cepas encapsuladas son virulentas.

Xenógeno (heterólogo): Relacionado con individuos de distinta especie.

Xenoinjerto (heteroinjerto): Injerto obtenido de un animal de distinta especie del que lo recibe.

Xenoinmune (heteroinmune): Condición de ser específicamente inmune a un antígeno xenógeno.

Indice alfabético

ABLASTINA, en inmunidad a animales parásitos, 344
ABO, sistema. Véase *Sangre y plasma, transfusión*
Acrecentadores, anticuerpos, 228
Acrecentamiento. Véase *Inmunológico, acrecentamiento*
Adherencia inmunitaria, anticuerpos en, 126
componentes de complemento en, 124, 126
Adoptiva, inmunidad. Véase *Glosario*
Agammaglobulinemia. Véase *Inmunoglobulinas, enfermedades por carencia de*
Aglutinación. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
bloqueadores, 118, 119
cuadros de, de los grupos sanguíneos ABO, 252
de, células mixtas, 132
eritrocitos tratados con enzimas, 119, 262, 266, 275, 301
en pruebas de compatibilidad antes de transfusión, 267
pasiva, 118
por anticuerpos IgE, 172, 175
sitios de determinantes antigénicos, influencia de los, en la, 119
virus, hemaglutinación por, 133
inhibición de la hemaglutinación por, 133
Alergenos, 174, 175. Véase *Glosario*
en sensibilidad tardía de tipo por contacto, 201
Alergia, 161
Alérgicas, enfermedades, activas, modelos de, dependientes de, antígenos y haptenos extraños, angiítis nodular, 285, 286
enfermedad por suero, 286
lesiones por sensibilidad tardía, 288
púrpura por sedormid, 285, 286
pasivas, modelos de, 290
Alógeno(a), enfermedad. Véase *Injertos de tejidos y órganos, reacción de injerto contra huésped*
inhibición, 159, 227, 242
como mecanismo de vigilancia contra neoplasias, 243
Aloinjertos. Véase *Injerto de tejidos y órganos*
Aloparabiosis. Véase *Injerto de tejidos y órganos, reacciones injerto contra huésped*
Alotipos, de proteínas séricas. Véase *Inmunoglobulinas, clase IgC*
Anafilácticos, anticuerpos. Véase *Anafilaxia; Inmunoglobulinas, clase IgE; Sensibilidad de tipo Prausnitz-Kustner*
Anafilaxia, anticuerpos en, 180
IgE, 172, 180, 195
choque anafilactoide, 187
cutánea, activa, 195
adoptiva, 196
pasiva (ACP), 165, 195
de tipo Forssman, 187
duradera, 168, 182
en, el ser humano, 181
muerte en la cuna, 183
otros animales, 175, 185
ratones, 183, 185

Anafilaxia, estados, de resistencia inespecífica a la, 186
refractarios, 183
general, 172, 179
cambios sanguíneos en, 185
comparación de la, en animales y hombre, 184
en cobayo, activa, 181
estados, de resistencia inespecífica a la, 186
refractarios, 183
pasiva, 182, 183
invertida, 183
historia de, 179
in vitro (reacción de Schultz-Dale), 187
liberación de mediadores en, 180
patogenia, 188
por complejos solubles antígeno-anticuerpo, 186
substancia de reacción lenta en, 155, 190
transferencia pasiva de suero, 183, 190
Anafilatoxina, y componentes de complemento, 124
Anamnésica, respuesta. Véase *Anticuerpo, respuesta de, secundaria*
Angiítis, 288, 289
infecciones bacterianas y, 288
nodular, 288
periarteritis, 288
poliarteritis, 288
por sensibilidad de tipo Arthus, 168
Shwartzman, fenómeno de, 170
Anillo, prueba de precipitina en, 127
Animales, parásitos. Véase *Huésped-parásito, interacción; Inmunidad*
Anticuerpo(s), acrecentamiento, 87, 224, 228, 235, 245
anafilácticos, 171, 180, 195
análisis cuantitativo de, 117
anti D, en prevención de enfermedad Rh, 267, 281
asociados con células, 40
citófilos, 40, 61, 101, 103, 137-145, 153, 176, 180
acción opsónica de, 338
en, inmunidad, celular adquirida, 149, 340
de aloinjerto, 149
prueba de inhibición de migración, 203, 204
sensibilidad, inmediata, 140
tardía, 144, 208
para, células cebadas, 138, 140
granulocitos, 140
macrófagos, 66, 77, 138-140, 225, 295, 328, 329
y fagocitosis, 141
descubrimiento de, 66-68
avidez (afinidad de), 9, 15, 57, 82, 99, 112
bloqueadores. Véase *Anticuerpos, funcionalmente univalentes*
calientes, 301
clases moleculares de. Véase *Inmunoglobulinas*
clasificación de tipos genéticos. Véase *Inmunoglobulinas, clase IgG*
como antígenos, 34, 36
definición, 9, 76
degradación, 101-110
de grupo sanguíneo, 254, 260, 266, 267, 275
destino de, 101-110, 176
distribución de, 101-110
barreras para el paso de, 108, 297
paso de madre a descendientes, 103-108, 274
en, adherencia inmunitaria, 126
calostro, 106, 107
enfermedades autoinmunitarias, 76, 77
leche, 106
encorvamiento de, 119
entrada en células, 148, 151
especificidad, 10
fisiológicos, 260
formación de. Véase *Anticuerpos, respuesta de; Inmunoglobulinas, síntesis de*
fragmento. Véase *Inmunoglobulinas, clase IgG*
fríos, 301
funcionalmente univalentes (bloqueadores incompletos), 134, 173, 263, 275, 287, 301
heterófilos, 20, 218
humorales, 10, 219, 222, 343
incompletos. Véase *Anticuerpos funcionalmente univalentes*
inmunitarios en sistemas de grupos sanguíneos, 254, 260
más complemento, en inmunidad, 124, 336
naturales, 125, 126, 251, 260, 336, 339
opsónicos, 125, 338, 339
propiedades de, 10, 31-42
pruebas para. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*

purificación de, 135
respuesta de, anamnésica. Véase *Anticuerpo, respuesta secundaria*
antígeno(s), competencia en, 46
vía de entrada y, 44, 126
bolsa de Fabricio y, 52
células que participan en, 51, 52, 70
coadyuvante, efecto en, 48
competencia y, 50, 70
dosis de antígeno y, 45
en feto y neonato, 105
falta de. Véase *Inmunosupresión*
filogenia de, 43
influencia de la evolución en, 44, 54
in vitro, 74
modificación de antígeno y, 48
ontogenia de, 48
primaria, 54
antígenos polisacáridos en, 54
clases moleculares de anticuerpos en, 55
reconocimiento de los propios, 53
regulación homeostática de, 58, 59
secundaria (anamnésica), 54, 208
ampliación de la especificidad en, 57
base de, 56, 57
depuración inmunitaria de antígeno en, 56
fase negativa, 55
función de, 57
mayor avidez de anticuerpo durante, 57
variaciones genéticas en, 46
secreción por células, 75, 144
semidesintegración de, 102
síntesis. Véase *Anticuerpos, respuesta de; Inmunoglobulinas, síntesis de*
aspectos celulares de, 69, 70
in vitro, 74
regulación homeostática de, 58, 59
secreción de, por las células, 75
teorías acerca de, 72, 93-100
instrucción, 94
la línea germinativa, 98
selección, 95-98
clonal, de Burnet, 72, 96, 97, 98, 293
natural, de Jerne, 96
y cadenas pesada (P) y ligera (L), 75
sitios de reacción de, 10, 39
teorías acerca de la síntesis de. Véase *Inmunoglobulinas, síntesis de*
valencia, 10
y componentes del complemento en inmunidad, 124
Antígeno(s), accesibles, propios, 14, 54
almacenamiento de, 29
carácter extraño de, 14
celulares, 19, 159
células reticulares dendríticas, afinidad por, 60, 61
competencia de, 39, 208
de, Forssman, 21
grupo sanguíneo, ABO, 252, 260, 262
privados, 273
públicos, 273
Rh, 266, 274, 301
reacción cruzada, 22
de músculo cardiaco y anticuerpos antiestreptocócicos, 285
trasplante (histocompatibilidad), 21, 215, 221, 222. Véase *Injerto de tejidos y órganos*
definición de, 9
destino de, 25-30, 60, 61
en partículas, 19, 25, 26, 58, 81
paso entre madre y feto, 238
solubles, 25, 26, 58, 81
depuración inmunitaria de, 28, 29
determinación genética de, 21, 22
distribución de, 19-23
dosis, influencia en respuesta de anticuerpo, 45, 80, 81
en, falta de defensas específicas de anticuerpos, 45, 80
sensibilidad tardía, 203
especificidad, 10
específicos de, especie, 14, 21, 22
órgano, 20
en enfermedades autoinmunitarias, 294
tumor, 241-246
estructurales, 20
extrínsecos, y, daño inmunológico, 148
sensibilidad tardía, 149
filogenia de, 22
heterófilos, 20
intrínsecos, y daño inmunológico, 149
localización, en ganglios linfáticos, 29
marcados como propios, 22, 53, 292
ocultos, 14, 54, 292
ontogenia de, 21, 260, 261
persistencia de, 28, 29
propiedades de, 81, 82
propios, 14, 53
relacionados con virus, 242

Antígeno(s), sitios determinantes de, 10
valencia, 10
variación entre individuos, 19-21
vías de entrada, 25, 44
Antígeno-anticuerpo, acción(es) mutua(s), aplicaciones de, 135
estimación de nitrógeno de anticuerpo, 117
in vitro, activación del complemento, 151
adherencia inmunitaria, 126
aglutinación, reacción de, 117. Véase también *Aglutinación*
anticuerpo funcionalmente univalente, descubrimiento de, 134
conglutinación, 133
Coombs, pruebas de, aglutinación de células mixtas, 132
carácter de, 131
directa, 132, 277
en, anemia hemolítica autoinmunitaria, 301
diagnóstico de enfermedad hemisoinmune de feto y neonato, 267
indirecta, 132, 268
difusión en gel, 128-130
inmunoelectroforesis, pruebas de, 128, 129
Ouchterlony, prueba de, 128, 129
Oudin, prueba de, 128
enzima-antienzima, reacciones, 127, 344
fijación de complemento, reacción, 121-124
fuerzas que intervienen en la unión, 116
hapteno univalente, descubrimiento de, 134
hemaglutinación. Ver *Aglutinación*
hormona-antihormona, reacciones, 127
inmovilización, pruebas de, 134
marcado(s), con, fluoresceína, 28, 130, 131
substancia radiactiva, 130
en inmunovaloración con microscopio electrónico, 130
neutralización de toxinas, 126, 127
opsonización, 124, 125
anticuerpos, citófilos en, 324
específicos, como opsoninas, 125
cápsulas bacterianas, 124
influencia de complemento en, 124, 125
opsónico, índice, 125
opsoninas naturales, 125
reacción precipitante, 112
caracteres de, 116, 117
del anillo, 127
proporción óptima en, 113, 114
teoría del retículo en, 116
sitios celulares de, 148
virus, hemaglutinación de, 133
inhibición de la, 133
neutralización, 134
in vivo, 62
consecuencias, beneficiosas de, 161-164
perjudiciales de, 161-164
en daño inmunológico, 147-160
fijación de complemento, 165, 166, 338
opsonización, 338
más fagocitosis, 125, 346
toxinas, neutralización de, 337
virus, neutralización, 339
unitaria, hipótesis, 112
Antígeno-anticuerpo, complejos, activación por complemento, 149
citófilos, propiedades de, 148, 149
citotóxica, acción de, 149
composición en, exceso de, anticuerpo, 114
antígeno, 114
proporción óptima, 112
en, anafilaxia, 186
enfermedad(es), alérgicas pasivas experimentales, 290
por suero, 286
glomerulonefritis, 29, 288, 299
reacción(es), de Arthus, 165-170
por transfusión, 271
inmunitaria, depuración, 28
neutralización de toxina y, 126
primarios, 28, 112, 116
reticular, estructura, 116
reversibilidad de formación, 116
secundarios, 112, 116
toxicidad, en presencia de complemento, 149
Antiglobulina, prueba de. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas, pruebas de Coombs*
Antilinfocito, suero (SAL), efecto en transferencia pasiva de sensibilidad de tipo tardío, 207

permanencia de injerto por, 236
supresión de, inmunidad de trasplante por, 233
la reacción de tuberculina por, 198-200
síntesis de inmunoglobulinas por, 84, 85
Antitoxinas, 126, 337
Arteritis. Véase *Angiitis*
Arthus, sensibilidad de tipo, antígeno-anticuerpo: complemento, complejos de, 165-170
base de, 149
en, angiítis nodular, 288
bagazosis, 288
enfermedad por suero, 287
pulmón de labrador, 288
rechazo de injertos, 219
granulocitos, papel en, 165, 166
reacción, general de Arthus, 165, 166
local de Arthus, 165, 166
Asma, 171, 175, 176
Asociados con células, anticuerpos. Véase *Anticuerpos*
Atópicas, 172. Véase *Glosario*
Autoalérgica, encefalomielitis. Véase *Autoinmunitarias, enfermedades, modelos de*
Autoanticuerpos, 14, 15, 54, 98. Véase también *Autoinmunitarias, enfermedades, modelos de*
clonas prohibidas, 98
definición, 14
teoría de selección clonal en formación de, 98
Autoinjerto. Véase *Injertos de tejidos y órganos*
Autoinmunitarias, enfermedades, modelos de, anemia hemolítica autoinmunitaria, 151, 293, 301, 302
conceptos etiológicos de, 22, 293
definición, 291
diversas, 302
efecto de coadyuvantes y substancias directivas en, 204, 294
encefalomielitis autoalérgica experimental (EAE), 14, 54, 295
glomerulonefritis experimental, papel de, complejos solubles antígeno-anticuerpo en, 29, 275
complemento en, 299
requisitos para, 292
sensibilidad tardía en, 291
y antianticuerpos, 77
Autorreconocimiento. Véase *Antígenos*
Avidez (afinidad). Véase *Anticuerpos*

BAGAZOSIS, 288
Bazo, prueba de Jerne con, 66, 67
síntesis de anticuerpos en, 59, 64
Bence-Jones, proteínas, 36, 91
Blanco, células, destrucción por contacto con macrófagos, 141, 144
Bolsa de Fabricio, y, respuesta de anticuerpos humorales, 52
sensibilidades inmediata y tardía, 208
Bovinos, gemelos. Véase *Quimerismo*
Bradicinina, 156

CALOSTRO, anticuerpos en, 106, 107
Cáncer. Véase *Neoplasias*
Cebadas, células, liberación de, heparina por, 185
por mediadores de la inflamación, 155, 185
y anticuerpos citófilos, 138, 140
Célula inmune-célula blanco, contacto entre, reacciones citotóxicas, 151, 152
en, enfermedad alógena crónica, 227, 228
injertos primarios, 151
linfocitos y, 144, 151
Citófilo, anticuerpo. Véase *Anticuerpos, asociados con células*
Clona, prohibida, 302
Clonal, teoría de selección. Véase *Inmunoglobulinas, síntesis, teorías acerca de*
Coadyuvantes, acción de, 47, 48
de Freund, 47, 48
y, enfermedades autoinmunitarias (experimentales), 204, 205, 294-302
sensibilidad tardía, 145, 204, 205
síntesis de anticuerpos citófilos, 138, 145
respuesta granulomatosa, 47
definición, 47
efecto directivo en sensibilidad tardía, 205, 208, 294
Colonias, inhibición de, prueba de Hellström de, 242
Complemento, acción antibacteriana de, 120, 150, 337

Complemento, activación por interacción antígeno-anticuerpo, 149, 150
actividades biológicas de los componentes de, 124, 143
aglutinación pasiva y, 133
anticuerpos contra, 132, 133
complejos con antígeno y anticuerpo, daño por, 149
componentes de, 120
conglutinación y, 133
definición de, 119
curva de dosis de, y respuesta, 123
en, daño inmunológico. Véase *Inmunológico, daño*
enfermedades hemisoinmunitarias en animales, 282
glomerulonefritis, 299
inmunidad a aloinjertos, 223
inmunoadherencia, 126
prueba(s) de, inmovilización, 134
Jerne, 66
reacción de Arthus, 165-170
fijación. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
hemólisis, mediada por, 120, 151
opsonización y, 124, 125, 126
perfiles séricos de, en enfermedades humanas, 125
sucesión y actividad biológica, 121
sinergismo con lisozima, 333, 346
y respuesta, curva de dosis de, 123
Conglutinación, pruebas de, 133
Contacto, sensibilidad por. Véase *Tardío, sensibilidades de tipo*
Coombs, pruebas de (antiglobulinas, pruebas). Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones, mutuas*
Coproanticuerpo. Ver *Intestino, anticuerpos*
Corneal, reacción, a la tuberculina, 200
respuesta, de sensibilidad tardía, en inmunidad de aloinjerto, 225
Corticosteroides. Véase *Inmunosupresión*
Cristalino, proteínas, diferencias según la especie, 22
Cuna, muerte en la, 183

CHOQUE, anafiláctico, 179-196
anafilactoide, 187
de Forssman, 187
por, complejos solubles antígeno-anticuerpo, 179, 186
transfusión, 271
tuberculina, 198

DEPURACIÓN, mecanismo de, 25, 28, 326
Dermatitis, anticuerpos de Prausnitz-Kustner y, 173
Ide, reacciones de, 290
por contacto, eccematosa, 202
y aloinjertos, 218
Desensibilización, anticuerpos bloqueadores y, 173
en, anafilaxia, 183
sensibilidad de tipo, Prausnitz-Kustner, 173
tardío, 201, 208
inmunidad de trasplante, influencia en, 234
Desmedro, 227
Destrucción de hematíes por un mecanismo no fagocitario, 142
Difteria, 106
aspectos históricos, 1, 3
neutralización de toxina en, 126, 337
Schick, prueba de, para inmunidad, 345
vacunación contra (vacuna DPT), 46, 48
Diplococcus pneumoniae, 348
efecto de la cápsula sobre fagocitosis y, 19, 124, 331
en inmunoadherencia, 126
polisacáridos de, 29, 124
Disgammaglobulinemias, 88, 90
Doctrina del pecado antigénico original, 72
Duradera, anafilaxia, 168, 182

EICHWALD-SILMSER, efecto de, 215
Electroforesis, de inmunoglobulinas, 31
Endotoxina, en fenómeno de Shwartzman, 170
peligros en transfusiones de sangre y plasma, 271
y resistencia inespecífica natural a la reacción a la tuberculina, 201
Enfermedad Rh, prevención de la, por administración de anticuerpos Rh, 59
Enzima-antienzima, reacciones. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
Epiplón, en defensa interna, 332
Eritrocitos. Véase *Sangre y plasma, transfusión de; Hemisoinmune, enfermedad del feto y el neonato; Hemólisis*
complemento y anticuerpo, lisis de, 120
destrucción por, macrófagos, 144

sistema reticuloendotelial, 276
e inmunoadherencia, 126
en prueba, de Jerne, 66, 67
de la roseta, 66, 68, 69, 77
respuesta de anticuerpos a, 64
Especial, bloqueo, 126, 134, 140, 339
Especie, especificidad de, de antígenos. Véase *Antígeno*
Espermina, 335
Estreptocócica, infección, y, angiítis, 288
factor Tillett, 335
fiebre reumática, 285
opsoninas, 345
glomerulonefritis, 299
Experimental, encefalomielitis autoalérgica (EAE). Véase *Autoinmunitarias, enfermedades, modelos*

FAGOCITINA, 334
Fagocitosis, cápsula bacteriana y, 19, 124, 331
células que tienen la facultad de efectuar, 225, 326
de, anticuerpos, 151
destino de antígenos después de, 27
en defensa interna, 325
fenómenos de, 327
fomento por anticuerpos citófilos, 141
microfagocitosis (pinocitosis), 20
de, anticuerpos, 151
antígenos, 28
opsoninas en, 124, 125, 327, 331, 346
quimiotaxia y, 166, 325
superficial, 327
Fc, fragmento. Véase *Inmunoglobulinas, clase IgG*
Fiebre reumática, 285
Fisiológicos, anticuerpos, 260
Flora, microbiana normal, 307
Fluorescentes, anticuerpos, técnica de, 28, 130
Forssman, antígeno de, 20
choque de, 187
Freund, coadyuvantes. Véase *Coadyuvantes*

GEL, prueba de difusión. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
Gestación, influencia en, compatibilidad de transfusión, 254
tolerancia a aloinjertos, 81
inmunización a antígenos Rh durante, 277
paridad, tolerancia por, 80
pruebas para anticuerpos Rh durante, 277
rechazo tardío de aloinjerto durante, 233
tolerancia fetal, desarrollo durante, 80
Glomerulonefritis. Véase *Autoinmunitarias, enfermedades, modelos de*
Gm, alotipo, 40
Granulocitos, anafilaxia cutánea pasiva y, 195
anticuerpos citófilos y, 140
destino de, antígeno dentro de, 26
microorganismos dentro de, 327-332
en defensas internas, 59, 60, 322, 325
reacción de Arthus, 166
factores antibacterianos en, 333, 334
neutropenia en enfermedad leucocitaria isoinmune, 282
Granulomatosa, respuesta, 345
y coadyuvante de Freund, 47, 48
Grupos sanguíneos, anticuerpos de, y reproducción, 283

HAPTENOS. Véase *Antígenos*
conjugación con portadores, 15, 16, 205
definición, 15
en inmunidad a parásitos, 16
papel, en sensibilidades de tipo tardío, 201
univalentes, descubrimiento de, 134
valencia de, 15
y tolerancia inmunológica, 82
Hemaglutinación. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
pasiva. Véase *Aglutinación*
Hematina, 335
Hemisoinmune, enfermedad del feto y el neonato, 273-283
con participación del sistema, ABO en el ser humano, historia natural de, 274
Rh en el ser humano, destrucción de eritrocitos por macrófagos en, 153, 267, 275, 301
diagnóstico y pronóstico, 267
genética en relación con, 280
historia natural de, 274
patología de, 275, 276
predicción de, 276, 277
prevención de, con anticuerpos anti D, 281, 282
tratamiento de, 278, 279
exsanguinotransfusión, 278, 279

enfermedad del feto y el neonato, en animales, 282
Hemocitoblastos, 63, 64
Hemólisis, después de transfusión sanguínea, 268, 271
mediada por anticuerpo y complemento, 120, 151, 152
Hemolítica, enfermedad, del feto y del neonato. Véase *Hemisoinmune, enfermedad del feto y el neonato*
Heno, fiebre del, 172, 175, 181
Heterófilo. Véase *Anticuerpos; Antigenos*
Heteroinjerto. Véase *Injerto de tejidos y órganos, xenoinjerto*
Híbridos, F_1, aloinjertos paternos, respuesta a, 215, 216, 234
aloparabiosis en, 231
inhibición alógena en, 159
susceptibilidad a enfermedad alógena crónica, 227, 228
IgG, molécula de anticuerpo, 34
Hiedra venenosa, 202
Hiperestimulación, muerte celular debida a, 83. Véase también *Glosario*
Hipergammaglobulinemia, 90
Hipogammaglobulinemia, 89, 272
Histamina, en, anafilaxia, 182
inflamación, 154, 155
liberación en reacción de Prausnitz-Kustner, 176
susceptibilidad de especie, variación en, 185
Homoinjerto. Véase *Injerto de tejidos y órganos, aloinjerto*
Hormona-antihormona, reacciones, 127
Huésped-parásito, acciones mutuas. Véase *Inmunidad*
conceptos de enfermedad contagiosa, 305
evolución del patogenismo, 310
haptenos, en, 16
infección, variables que rigen el resultado de, 347
parásitos, no patógenos, 307, 308
patógenos, 308, 309
atributos de, 313, 314
eliminación teórica de, 317
intracelulares, 331
mecanismos de transmisión de, 314-317
respuesta anamnésica y, 56, 57
tolerancia fetal, y, 80
IDE, reacciones de, 290
IgM. Véase *Inmunoglobulinas*
Infecciones. Véase *Huésped-parásito, acciones mutuas*
causadas por transfusiones de sangre y plasma, 271
en agammaglobulinemia, 322
silenciosas, 80
Inflamación, 325
cambios de la permeabilidad vascular en, 157
en defensa interna, 325
mediadores de. Véase *Mediadores, de inflamación*
Injerto de tejidos y órganos,
aloinjertos, de piel,
primarios, de espesor, completo, 218
parcial, 218
feto de mamíferos como, 236
histopatología de, durante rechazo, 219
inmunosupresión, efecto sobre los, 84, 85
primarios, cambios en ganglios linfáticos y, 220
comportamiento de, 218
inmunidad a, anticuerpos citófilos y, 143
acrecentadores, 224
humorales y, 223
célula inmune-célula blanco, contacto entre, 151
celular, 222, 224
en comparación con inmunidad a xenoinjertos, 222
endotelio y, 224
sensibilidad tardía y, 144
transferencia pasiva de, 219, 222
rechazo de injertos singénicos de piel de macho sobre hembra, 215, 218
restablecimiento de la circulación en, 217, 218
substitución endotelial en, 218
y dermatitis, 218
reacción(es), directa, 230
locales (de transferencia de linfocitos normales), 230
secundarios, anticuerpos humorales y, 219, 221, 224
componente de Arthus de la inmunidad a, 219, 220
rechazo de, comparado con el de los primarios, 219
antecedentes históricos de, 212

antígenos de trasplante (histocompatibilidad), carácter químico, 221
distribución de, 221
escape de, del injerto, 220
genética de, 221, 225
respuesta inmunitaria a, 221
autoinjertos, comportamiento de, 217
como arma de investigación, 238
contra huésped (ICH), reacciones de, 227-233
aloparabiosis, 230
enfermedad alógena, aguda, 229
crónica, células linfoides como blanco, 227, 228
desmedro, 227, 228, 234
en agammaglobulinemia de tipo suizo, 227
en híbridos F_1, 227
enfermedad secundaria o agotadora, 227
rayos X en la inducción de, 227
injerto alógeno de substitución con médula ósea, 231
enfermedad secundaria en, 233
xenoparabiosis, 231
nomenclatura, 216
principios de, 215
privilegiados, injertos y sitios de, 226
cámara anterior del ojo, 226
cartílago, 226
cerebro, 226
córnea, 219
rechazo, base genética de, 221, 225
de aloinjertos y xenoinjertos de segundo orden, 219
riñones, trasplante de, 299
estimaciones de histocompatibilidad y, 235, 236
singénicos, comportamiento de, 217
trasplante, inmunidad de, complemento en, 223
inhibición, específica, 233
acrecentamiento e, 224, 234
natural, 234
provocada, 234
tolerancia genética e, 234
y quimerismo, 234
inespecífica, provocada, 233
injerto blanco, reacción dependiente de, 219, 220
linfocitos en, 218, 221, 225
macrófagos en, 218
y agammaglobulinemia, 233
xenoinjertos, primarios, comportamiento de, 219
inmunidad a aloinjertos y comparación entre, 222
transferencia pasiva de, 219, 222
restablecimiento de circulación, 219
secundarios, 219
anticuerpos humorales en el rechazo de, 219, 220, 222
componente de Arthus en, 219
Inmediato, sensibilidades de tipo. Véase *Anafilaxia; Arthus, sensibilidad de tipo de; Prausnitz-Kustner, sensibilidad de tipo de*
relación con sensibilidad de tipo tardío, 163, 208
y, anticuerpos citófilos, 140
bolsa de Fabricio, 208
Inmovilización, prueba de, 134
Inmunidad, a, animales parásitos, 342-345
ablastina en, 344
anticuerpos, de Prausnitz-Kustner en, 344
humorales en, 343
inmunidad celular en, 343
linfocitos y células plasmáticas en, 343
macrófagos en, 334
injertos. Véase *Injerto de tejidos y órganos*
neoplasias. Véase *Neoplasias*
como mecanismo de vigilancia, 243
parásitos. Véase *Huésped-parásito, acciones mutuas*
actividad de complemento en, 120, 124, 143, 150, 338
adquirida, 320, 321
anticuerpos, como mecanismos de defensa, anticuerpos más complemento, 120, 124, 150, 338
neutralización de, toxinas, 337
virus, 339
opsonización, 338
tolerancia inmunológica, y, 339
haptenos de parásitos e, 16
influencia de productos microbianos sobre, 314
innata, 320
interacción de mecanismos de anticuerpo más completo más lisozima, 346
opsoninas más acción bactericida de fagocitos, 346

Inmunidad, a, sistemas, anatómicos de defensa, externos, 321
internos, 325-332
cavidades serosas, 332
depuración, mecanismo de, 326
fagocitos y fagocitosis, 325, 326
inflamación, 325
sistema, linfático, 332
reticuloendotelial, 326
bioquímicos de defensa, sin participación de anticuerpos, ácidos orgánicos, 335
espermina, 335
fagocitina, 334
hematina, 335
interferón, 321, 336
lisina beta, 323, 334
lisozima, 319, 323, 346
mesohematina, 335
peroxidasa-tiocianato-peróxido de hidrógeno, sistema, 335
polipéptidos básicos, 334
properdina, 336
Tillett, factor, 335
virósicos, inhibidores, 336
adquirida, celular, 330, 331
anticuerpos citófilos y, 143, 340
aspectos teóricos de, 340-342
definición, 330
opsoninas y destrucción intracelular de parásitos, 125, 346
transferencia pasiva de, 344
estimación de, 91, 345, 346
Inmunitaria, depuración, 86
de complejos solubles antígeno-anticuerpo, 29
definición, 28
en respuesta secundaria de anticuerpo, 56, 59
desviación, en, encefalomielitis alérgica experimental, 297, 299
sensibilidades de tipo tardío, 201
y acrecentamiento inmunológico, 87
respuesta. Véase *Anticuerpo, respuesta de*
Inmunización, activa, 320, 321
aspectos históricos, 1
con, DPT, 46, 48
vacuna(s), 1
mixtas (competencia de antígenos), 46, 48
del neonato, 49, 50, 105
de la madre, 276
pasiva, 106, 320, 321
del feto, 48, 49, 103, 104, 107, 108
Inmunocompetentes, células, 51, 70. Véase también *Glosario*
Inmunoconglutinina, 133
Inmunoelectroforesis, 129, 130
Inmunógenos. Véase *Glosario*
Inmunoglobulinas. Véase *Anticuerpos*
clase, IgA, 38
estructura de, cadena, L, 38
P, 38
modelo, 39
funciones de, actividad protectora en secreciones, 108, 322
en virosis, 339
pieza secretoria de, 32, 37
secreción de, 102, 110
IgD, 39
IgE, 38, 39
citofilia de, 138, 139
funciones de, en, anafilaxia, 180
sensibilidades de tipo Prausnitz-Kustner, 38, 171-177
IgG, 32-36
alotipos genéticos, 22, 40, 73, 281
citofilia de, 138, 139
estructura de, cadena, L, 34
P, 34
modelos, 33, 37, 39
fragmentos de, 34
Fla, 34
Fla', 34
Fc, 34, 40, 107, 138, 139
funciones de, actividad protectora del intestino, 108
antibacterianas, por activación de complemento, 337
contra animales parásitos, 344
en infecciones por virus, 339
IgM, 37, 38
citofilia de, 138
estructura de, cadena, L, 36
P, 36
modelo, 37
funciones, antibacterianas, por activación de complemento, 337
contra animales parásitos, 344
en, aglutinación, 119
infecciones por virus, 339
clasificación de, 31-42
concentración sérica de, en neonatos, 108
deficiencia de. Véase *Inmunoglobulinas, enfermedades por deficiencia*

definición, 31
electroforesis e, 31
enfermedades por deficencia de, 88, 91
agammaglobulinemia, adquirida, primaria, 87, 88, 89
secundaria, 88, 90
anticuerpos, de grupo sanguíneo en, 260
de tipo suizo, y desmedro humano, 227
hereditaria, 87, 88
y falta de isoaglutininas naturales de grupo sanguíneo, 87
inmunidad de trasplante y, 233
sensibilidad tardía en, 197, 208
susceptibilidad a infección en, 322
aplasia tímica hereditaria y, 87, 89
disgammaglobulinemias, y, 90
pruebas para, 91
regulación homeostática de la síntesis de, 58, 59
exceso de, 90
fórmulas estructurales y propiedades, 32
humanas, 31-42. Véase también *Glosario*
producción de, variabilidad según la edad, 50
propiedades de, 31, 32
síntesis. Véase *Anticuerpos, síntesis de*
Inmunología, evolución y campo, 1
nomenclatura, 2, 161, 351-361
piedras miliares en el desarrollo de, 3
Inmunológico(a), acrecentamiento, 86, 224, 228, 245
influencia del, en inmunidad de trasplante, 234
agotamiento, 84
competencia, 50, 70
daño, in vitro, 147
con participación de antígenos, intrínsecos, 149
citotoxicidad de anticuerpo humoral, 149
más complemento, 151
y haptenos extrínsecos, 148
citotoxicidad de anticuerpo humoral, 149
citotoxicidad de anticuerpo humoral más complemento, 151
citotoxicidad del complejo Ag:Ab:C', 149
y sensibilidad tardía, 149
resultante de contacto de célula inmune-célula blanco, 151
sitios celulares de interacción antígeno-anticuerpo y, 148
in vivo, 154
en encefalitis autoalérgica experimental, 297
inflamación, cambios de permeabilidad vascular en, 157
mediadores de la, 154, 156. Véase también *Mediadores de la inflamación.*
maduración, 49, 50, 51
madurez, 49
posibles ventajas de la, 52
parálisis. Véase *Tolerancia inmunológica*
Inmunoselección, teoría de, 243
Inmunosupresión, de, anticuerpos humorales, por, antígeno, 45
retroalimentación de anticuerpo, 50, 57, 59, 86, 105, 106, 208, 283
inmunidad celular, contra, aloinjertos, 83, 84
animales parásitos, 344
por, anticuerpos acrecentadores, 87, 235
inespecífica, 48
por, drenaje del conducto torácico, 233
fármacos, 84, 227, 233, 235, 299
hormonas esteroides, 85, 201, 233, 235
rayos X, 84, 231, 235, 299
suero antilinfocito, 84, 85, 198, 199, 207, 233, 235, 299
timectomía, 233, 299
Inmunovaloración con microscopio electrónico, 130
Insulina, carácter refractario a, 127
antígeno específico de órgano, 20
Interferón, 321, 336
Intestino, anticuerpos en, 108, 110, 322
linfáticos en la pared del, 44
paso de anticuerpos maternos al, 108
Inv, alotipo, 41
Isoaglutininas, 252
Isoinjerto, 216
Isoinmune, enfermedad, de leucocitos y plaquetas, 282
por globulinas de alotipo, 282

JERNE-NORDIN, técnica de, 66
Jones-Mote, sensibilidad de, 209

LECTINAS. Véase *Glosario*
Leche, anticuerpos en, 106, 107
sensibilización, en muerte en la cuna, 193
Leucocitos. Véase *Suero antilinfocito (SAL); Granulocitos; Linfocitos; Macrófagos*
reacción por transfusión dependiente de incompatibilidad de, 271
Linfático(a)(s), ganglio, cambios, durante rechazo de aloinjerto primario, 220
en sensibilidades de tipo tardío, 207, 208
en agammaglobulinemia, 87
estructura (en relación con respuesta inmunitaria), 59-62, 208
factor de permeabilidad en sensibilidades de tipo tardío, 208
localización del antígeno en, 29
sistema, en, defensa interna, 332
la respuesta inmunitaria a aloinjertos, 220
vénulas poscapilares de estructura, 66
Linfocitos, anticuerpos superficiales secretados por, 144
citotoxinas liberadas por, 149, 153, 156, 203, 208, 225
como blanco en enfermedad alógena crónica, 229
en agammaglobulinemia, 87
inmunidad, a animales parásitos, 343, 344
de injerto, 218, 220, 224
producción de anticuerpos, 59, 66
sensibilidad(es) de, Jones-Mote, 209
tipo tardío, 144, 207, 208
transferencia pasiva de, 200
inmunes, y destrucción de células blanco, 144, 153
reacción de transferencia producida por, 230
uso de, en estimación de histocompatibilidad, 236
Lisina beta, 323, 334
Lisozima, en, inmunidad antibacteriana, 323, 333
pruebas de inmovilización, 134
sinergismo con complemento de, 333, 346
Listeria monocytogenes, e inmunidad celular, 341
Listeriosis, 328
Lupus eritematoso generalizado, 54, 302
MACRÓFAGOS, anticuerpo citófilo para, 66, 67, 138, 144, 225, 297, 328
como células efectoras en la reacción a la tuberculina, 144
destino de microorganismos dentro de, 327, 328
emigración, inhibición de, en sensibilidades de tipo tardío, 144
en, defensas externas, 324
enfermedad alógena aguda, 229
inmunidad, celular antibacteriana, 340
de aloinjerto, 218, 225
sensibilidades de tipo tardío, 200, 201
síntesis de anticuerpo, 49, 62
inmunes, como células agresoras, 153, 225
lisozima en, 334
reacción de desaparición de, 144
Macroglobulinas, aglutininas de grupo sanguíneo ABO, 260, 262
crioaglutininas, 301
de Waldenström, 91
factor reumatoide, 285
IgM. Véase *Inmunoglobulinas*
Macromolecular, polimorfismo, 21, 41, 259
Marcados como propios, hipótesis de antígenos, 54
Mediadores de la inflamación, bradicinina, 156
en reacciones de sensibilidad tardía, 208
estructura, fuente y caracteres, 181
histamina, 155
participación de, en la reacción dérmica de Prausnitz-Kustner, 176
origen y liberación de los, 156
serotonina, 155
substancia de reacción lenta (SRL-A), 155, 190
susceptibilidad de especies a, 180
Mesohematina, 335
Mieloma, células plasmáticas en, 35, 36, 91
proteínas de, estudio de, 35
de Bence-Jones, 36, 91
Muerte, alérgica, 225
de células linfoides paternas injertadas, 228
Mycobacterium tuberculosis, cera D en, 205
desarrollo intracelular de, 341, 342
efecto de, espermina sobre, 335
lisozima sobre, 333
e inmunidad celular, 341, 342
inmunidad a, 331
propiedades patógenas de, 314
relación con huésped de, 309

NEOPLASIAS, anticuerpos acrecentadores en, 224, 245
antígenos de, específicos de tumores, 241-247
posible papel en inducción y progreso de tumores, 243
provocados por agentes químicos, 242
relacionados con virus, 244-246
estimación de inmunidad por prueba de inhibición de colonias, 242
hipergammaglobulinemia en, 90
influencia sobre rechazo de aloinjerto, 233
inhibición alógena y, 159, 243
inmunología de, 241-247
tumores, aloinjertados, 241
naturales (espontáneos), 241
producidos por, agentes químicos, 242
virus, 244-246
inmunoselección, teoría de, y, 243
inmunoterapia de, 246
mieloma, 36, 91
Neuraminidasa, 119, 336
Nodular, angiítis, 288, 289
Nomenclatura. Véase *Inmunología*

OCULTOS, antígenos. Véase *Antígenos*
Oftalmía simpática, 302
Opsonización. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
Organo, antígenos específicos de, 20, 21, 34, 294
Ouchterlony, prueba de, 128, 129
Oudin, prueba de, 128

PARABIOSIS, 241, 242
Parásitos, animales. Véase *Huésped-parásito, acciones mutuas; Inmunidad*
Patógenos. Véase *Huésped-parásito, acciones mutuas*
Penicilina, derivados hapténicos de, 194
sensibilización por, 192, 193
Peroxidasa-tiocianato-peróxido de hidrógeno, sistema antimicrobiano, 335
Piel, como barrera a la infección, 322
reacciones, en sensibilidad de tipo Prausnitz-Kustner, 172
y sensibilidades de tipo tardío, 44, 199, 201
Pinocitosis, 28, 107, 148. Véase *Glosario*
de anticuerpos, 151, 157
en neutralización de virus, 339
Placenta, como injerto privilegiado, 226
paso de, anticuerpos a través de, 49, 50, 103, 104, 274
fragmento Fc y, 107, 108
antígenos a través de, 49, 238, 275
Plaquetas. Véase *Medadores de la inflamación, fuentes y liberación*
antígenos de grupo sanguíneo en, 282
disminución de número durante la reacción a la tuberculina, 198
en anafilaxia, 185
incompatibilidad, en transfusiones sanguíneas, 270
y, adherencia inmunitaria, 126
anemia hemolítica autoinmunitaria, 301
púrpura, 286
Plasmáticas, células, en, agammaglobulinemia, 87
especies de vetebrados, 44
inmunidad a animales parásitos, 343
mieloma, 35
rechazo de aloinjerto primario, 218
síntesis de anticuerpo, 62-68
longevidad de, 64, 66
y sensibilidad de tipo tardío, 208
Polen, 173, 175
Poliarteritis. Véase *Angiítis*
Polimorfonuclear, leucocito. Véase *Granulocitos*
Prausnitz-Kustner (P-K), sensibilidad de tipo de, 140, 171-177
alergenos en, 172, 175
anticuerpos en, 140, 171
bloqueadores, 173
citofilia para tejidos, 176
clase IgE, 38, 172-176
comparación filogenética de, 175
e inmunidad a animales parásitos, 344
en, enfermedad por suero, 287
animales, 175
propiedades de, 172
desensibilización en, 173
fiebre del heno, 171, 175, 181
liberación de mediadores en reacciones de, 176
órganos y tejidos de choque en, 172
reacciones, dérmicas en, 172
generales en, 172
transferencia pasiva de, 173
en transfusiones de sangre y plasma, 270

Precipitina, reacción. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
Properdina, y complemento, 336
Proporción óptima, 114, 115, 127
Púrpura (trombocitopénica), 285, 286

QUIMERISMO, en, gemelos dicigotos de reses, 53, 80
injertos alógenos de substitución, 232, 233, 234
sistema ABO humano, 260
Quimiotaxia, componentes de complemento y, 124
en reacción de Arthus, 166
fagocitosis y, 166, 325
y sensibilidad de tipo tardío, 208

RABIA, virus de la, 106
huésped natural del, 308
vacuna y encefalomielitis autoalérgica experimental, 295
Rayos X, efectos en, inducción de enfermedad alógena, 227
síntesis de, anticuerpos y, 58, 69
inmunoglobulinas, 58, 84
tolerancia inmunológica, destrucción de, 83
inducción de, 82
transferencia pasiva de sensibilidad tardía, 207
Reacción, injerto contra huésped (ICH). Véase *Injerto de tejidos y órganos*
lenta, substancia de, de anafilaxia (SRL-A), 155, 190
Reaginas. Véase *Prausnitz-Kustner, sensibilidad de tipo de*
Reticuloendotelial, sistema, destino de antígenos en, 25, 26
en defensa interna, 326
estimulación en, enfermedad alógena crónica, 229
inmunidad de aloinjerto, 221
mecanismos de depuración, 25, 326
y destrucción de eritrocitos, 276
Reumática, fiebre, antígenos de reacción cruzada en, 285
Reumatoide, artritis, 302
factores reumatoides en, 285
y agammaglobulinemia, 89
Rhesus (Rh), antígeno, anticuerpo. Véase *Sangre y plasma, transfusión de*
enfermedad. Véase *Hemisoinmune, enfermedad del feto y el neonato*
Roseta, prueba, para descubrir células que elaboran o transportan anticuerpo, 66, 76, 77

SALMONELAS, 27
anticuerpos citófilos contra, 143
e inmunidad celular, 341, 342
Sangre y plasma, transfusión de, antígenos, privados y, 273
públicos y, 273
destrucción de eritrocitos alógenos y, 269
respuesta anamnésica en, 254
exsanguinotransfusión, en enfermedad Rh, 278, 279
grupos sanguíneos en animales, 267
historia de, 249-251
infecciones y choque bacteriano en, 271
peligros de, 270
principios de, 252-255
problemas, especiales de, 272
medicolegales y, 258
pruebas de compatibilidad, antes de, 267, 268
en injerto de órganos, 235
reacciones, dependientes de incompatibilidad de plaquetas o leucocitos, 282, 283
verdaderas por transfusión, 270
sistemas de grupos sanguíneos, mayores (ABO), 251, 252
anticuerpos de, 260
clases de, 260
fisiológicos, 251, 260
inmunitarios, 254, 260
insuficiencia de la producción de, 87
antígenos, 251, 252
secreción de, 259, 274
cuadros de aglutinación en, 252
descubrimiento de, 251
donador y receptor universales, 254
genética de, 255-258
H, substancia, relación con, 256
Landsteiner, principios de, 252
Lewis, relaciones mutuas con sistema de, 256
quimerismo y, 260
relación de, con la enfermedad, 263
subgrupos de, 255
y reproducción, 283
menores, 264, 274
Lewis, 256, 260
Li, 264
MN, 263
Rh, 264-266
anticuerpos, 255, 262, 267, 275
persistencia de, 267
antígenos, 266
y anemia hemolítica autoinmunitaria, 301
enfermedad. Véase *Hemisoinmune, enfermedad de feto y neonato*
genotipos, 265
nomenclatura, 265
Sarampión, virus del, inmunización de embarazadas con, 106
interferón y, 336
supresión de reacción de sensibilidad tardía por, 201
Schick, prueba de, 345
Schultz-Dale, reacción de, 187
Secundaria, enfermedad, 227
Sedimentación, constante de. Véase *Glosario*
Sedormid, púrpura por, 286, 287
Sensibilidad. Véase *Arthus, sensibilidad de tipo de; tardío, sensibilidades de tipo; inmediato, sensibilidades de tipo*
clases y subclases de anticuerpo en, 164
estados naturales de, 163
Sensibilización, a penicilina, 192, 193
Serotonina. Véase *Mediadores de la inflamación*
variaciones de la susceptibilidad de especies a, 186
Shope, papiloma de, 245, 246
Shwartzman, fenómeno de, 170
Sialomucina, como barrera inmunológica en abazón, del criceto, 226
del trofoblasto, 237
Singénico, injerto. Véase *Injerto de tejidos y órganos*
Suero, enfermedad por, 286

TARDÍO, sensibilidad de tipo, bolsa de Fabricio y, 208
carácter de, 197
desviación inmunitaria en, 201
e inmunidad de aloinjertos, 143, 225
en enfermedades por autoinmunidad, 291
inducción de, 204, 205
cera D y, 205
coadyuvante de Freund y, 145, 204, 205
por alergenos por contacto, 44, 201, 202
proteínas en comparación con polisacáridos en, 208
inhibición de. Véase *Inmunosupresión*
in vitro, reacciones en, 203, 204
inhibición de la migración de macrófagos, 203
in vivo, reacción(es), a la tuberculina, carácter refractario, a 201, 208
cutánea, 198
en varias especies animales, 200
general, 198
transferencia pasiva de, 200, 208
antígenos extrínsecos y, 149
corneal, 200
"Ide", 290
por contacto, 201
cambios de ganglios linfáticos en, 207
prueba del parche en, 202
transferencia pasiva de, en el ser humano, 203
Jones-Mote y, 209
macrófagos en, 201, 207
mecanismos básicos que participan en diversas reacciones de, 207
mediadores de, 208
relación con sensibilidades de tipo inmediato, 163, 208
timo y, 50, 208
y, agammaglobulinemia, 198, 208
anticuerpos citófilos en, 144, 208
lesiones que dependen de, 288
Teorías, de formación de anticuerpos. Véase *Inmunoglobulina, síntesis de*
Tétanos, 106
Tillett, factor, 335
Timo, en, agammaglobulinemia de tipo suizo, 87, 89
desmedro, 227

Timo, en, enfermedades autoinmunitarias, 294
especies de vertebrados, 44
inmunidad, celular, 50, 51
de aloinjerto, 52
maduración inmunológica, 51
respuesta de anticuerpo, 50, 51
sensibilidades de tipo tardío, 208
extirpación del, e inmunidad de trasplante, 233
Tiroiditis, de Hashimoto, 54, 302
Título de aglutinación, 118
Tolerancia inmunológica, 79-84
adquirida, artificialmente, por, inyección de antígenos extraños, 80
la alimentación, 82
naturalmente, autotolerancia, 54
fetal, 80
paridad, 80
antígeno(s), de competencia y, 46
polisacáridos y, 82
e inmunidad, 339
en, parabiosis, 231
producción de enfermedad alógena crónica, 227
haptenos y, 82
influencia, del carácter y la dosis de antígeno, 45
sobre la, inmunidad de trasplante, 234
respuesta de anticuerpo, 46, 50
interrupción de la, 22, 83
y, encefalomielitis alérgica experimental, 299
sensibilidad de tipo tardío, 208
Tos ferina, 106
Toxina, neutralización. Véase *Antígeno-anticuerpo, acciones mutuas*
Transferencia pasiva, de inmunidad a aloinjertos, 222
de la sensibilidad a la tuberculina, 200
Transfusión. Véase *Sangre y plasma, transfusiones de*
Trasplante, antígenos de. Véase *Antígenos*
de tejidos y órganos. Véase *Injerto de tejidos y órganos*
Treponema pallidum, infectividad de, 349
inmunoadherencia de, 126
peligro de transfusión de plasma y sangre, 271, 272
propiedades patógenas de, 313
prueba de inmovilización de, 134
Trofoblasto(s), 107
como injerto privilegiado, 236, 237
fibrinoide formado por el, 237
Tuberculina, reacción de. Véase *Tardío, sensibilidades de tipo*
Tumores. Véase *Neoplasias*

UREMIA, efecto en rechazo de aloinjertos, 233
Urticaria, 172, 175, 176

VACUNACIÓN. Véase *Inmunización*
Vacunas, autógenas, ensayos en cáncer, 246
contra la rabia, y encefalomielitis autoalérgica, 297
dosis estimulantes o de refuerzo, 57
DPT, 46
Virulencia potencial de parásitos, 349. Véase también *Glosario*
Virus, hemaglutinación por, 133
infección por, anticuerpos en, 339
diagnóstico por prueba de fijación de complemento, 121, 122
inhibición de la hemaglutinación por, 133
inhibidores de, 336
interferón, 336
neutralización de, 134, 339
producción de tumor por, 242, 143

WALDENSTRÖM, macroglobulinemia de, 91

XENOINJERTOS. Véase *Injertos de tejidos y órganos*
Xenoparabiosis. Véase *Injerto de tejidos y órganos, reacción de injerto contra huésped*

Esta obra se terminó de imprimir el día 5 de agosto de 1970, en los talleres de EDIMEX, S. de R. L. Andrómaco, 1. México 17, D. F.