1889

PRINCIPIOS DE INMUNOLOGIA

JAIME RAMIREZ JAUREGUI
M.V. M.S.

Director Centro de Diagnóstico
ICA

Ibagué - 1977

I N D I C E

Página

Página

Página

GENERALIDADES SOBRE INMUNIDAD

Por inmunidad se entiende, las propiedades de un organismo gracias a las cuales, éste ofrece resistencia contra agentes nocivos. La resistencia de un individuo ante el ataque de un antígeno (Ag), puede ser de grados variables y va desde una completa susceptibilidad, caso en el cual parece, hasta una fuerte resistencia.

Los fundamentos de esta ciencia se establecieron en tiempo muy remotos, cuando se descubrió que las personas y animales que se habían curado de una infección por determinados gérmenes llegaban a ser inmunes a ellos, esto es, que no sufrían nunca un segundo ataque. En el hombre este hecho se observó especialmente con las enfermedades de la infancia, que no volvían a padecerse y que no infectaban a los adultos que cuidaban a los niños. En pestes y epidemias, siempre había personas que habían sobrevivido a ataques previos y se sabía, por ello, que podían cuidar sin peligro a los enfermos. Entre los animales, fue probablemente tan sólo en el caso del moquillo del perro donde se reconoció claramente la inmunidad de este tipo.

La infección deliberada de individuos con una enfermedad para provocar la inmunidad se realizó por primera vez con la viruela. Esta enfermedad epidémica del hombre tenía una elevada mortalidad y los que curaban, aunque quedaban inmunes, se desfiguran invariablemente por cicatrices de las pústulas. Los chinos emplearon un rapé hecho de costras de lesiones de viruela como una medida profiláctica, aunque se desconoce la eficacia de la acción protectora de este método. Los europeos occidentales aprendieron de los turcos una práctica de inocular a los niños pequeños con material de las lesiones de casos benignos de la enfermedad. Dicha inoculación se denominó variolización y su empleo se acreditó para extenderse, especialmente en Circasia, un distrito famoso por la belleza de sus mujeres. Este método era, sin duda, terriblemente peligroso, aunque en las condiciones de la elevada mortalidad infantil, el peligro pudo haber sido más aceptable que lo que ahora nos parece. Se dice que la variolización fue introducida en Gran Bretaña por Lady Wortley Montague, esposa del embajador británico en la Sublime Puerta (Corte de los Turcos Otomanos en Constantinopla) y aunque se recogió en círculos elegantes, su empleo fue prohibido en 1840.

Un método llamado "dashe", quizá semejante a la variolización fue utilizado por los nómadas Fulani de Africa Occidental para vacunar su ganado vacuno contra la perineumonía contagiosa bovina, cuyo agente etiológico es el Mycoplasma mycoides. Tejido pulmonar de los bovinos que habían muerto de la enfermedad se introducía en cortes hechos en la piel sobre los huesos nasales de los animales que debían inmunizarse.

El primer avance inmunológico basado científicamente, fué hecho por Edward Jenner. Durante el ejercicio de médico práctico en su juventud en Gloucestershire, le dijo una bella campesina que ella no padecería la viruela porque ya había tenido la viruela vacuna. Esta afirmación le interesó y le inspiró para emprender sus cuidadosas investigaciones posteriores. El conocimiento popular de que la viruela vacuna, protegía contra la viruela humana, parece estaba muy difundido, aunque muy pocos obraban de acuerdo con ello para extender la inoculación deliberada de otras personas con el virus.

Sin embargo, los logros siguientes se hicieron en el campo veterinario por Louis Pasteur. Este hombre extraordinario, de profesión químico, que fundó la ciencia de la microbiología, fué uno de los creadores de la inmunología aplicada. Como sucede frecuentemente en las ciencias biológicas, la observación inicial de Pasteur se realizó por casualidad. Habiendo dejado un cultivo de bacilos del cólera de las aves, Pasteurella multocida, sobre la mesa del laboratorio en 1879, halló a su regreso que su conocida virulencia (elevada capacidad para producir enfermedad mortal) se había perdido aparentemente. Además, encontró que las aves que habían sido inoculadas con el viejo cultivo, no podían infectarse con cultivos virulentos recientes, es decir, estaban inmunes. Pasteur pudo repetir el experimento, cultivando deliberadamente P. multocida en condiciones anaerobias. Los gérmenes se convirtieron en atenuados (de reducida virulencia), pero todavía eran capaces de conferir protección a los pollos a los que se inoculaban. Pasteur reconoció la semejanza de este efecto con el método de Jenner y le dió el nombre general de vacunación.

Procedió inmediatamente Pasteur a aplicar su método de vacunación, con gérmenes atenuados, a la prevención de otras enfermedades de los animales. Obtuvo una forma atenuada de bacilo del carbunco bacteridiano por cultivo a una temperatura elevada y demostró que los animales a los que se inoculaba quedaban eficazmente protegidos contra la inoculación de bacilos virulentos. Más tarde observó que el gérmen que determina el mal rojo del cerdo, Erysipelothris insidiosa, podía ser atenuado mediante pases por un hospedador anormal, el conejo (pase es la sucesiva transferencia de gérmenes de un animal infectado a uno nuevo). En cada pase el germen aumentaba su virulencia para el conejo, mientras que su virulencia para el cerdo disminuía. De esta manera llegaba a ser tan atenuada para el cerdo, que podía utilizarse como una vacuna eficáz para esta especie.

Una gran contribución realizada por Pasteur a la terapéutica humana fue su método de vacunación contra la rabia. El denominado virus de calle de la saliva de los perros infectados con rabia se pasó a través de conejos, hasta que los mataba en un período de tiempo constante; se le llamó entonces virus fijo. La médula espinal de los conejos infectados con virus fijo se desecaba durante períodos de tiempo variable en un desecador sobre hidróxido potásico y se trituraba para pulverizarlas. Para realizar la vacunación se inoculaban diariamente los conejos o perros con una suspensión del polvo, siendo la primera inyección de médula que se había desecado durante 14 días y las inyecciones siguientes de médula que se habían desecado durante períodos sucesivamente más cortos. Al terminar la serie de inyecciones, se observó que los animales eran inmunes a la infección con virus fijo y con virus de la calle.

En 1885, llegó la oportunidad de probar el método en el hombre. Un muchacho Joseph Meister, que había sido mordido gravemente por un perro rabioso, fue vacunado por Pasteur y sobrevivió; el método de vacunación de Pasteur se convirtió inmediatamente en el tratamiento tipo de aquellos que habían sido mordidos por animales rabiosos y la técnica se ha modificado poco hasta ahora.

MECANISMOS INESPECIFICOS DE LA INMUNIDAD

DIFERENCIAS GENETICAS

Dentro de una especie única, se producen diferencias en la susceptibilidad a la infección que se deben a la variación genética. Se ha observado en América, que los negros son mucho más susceptibles a la tuberculosis que los hombres de descendencia europea. Se supone que ello puede deberse a que la tuberculosis es endémica en Europa desde hace mucho tiempo que ha sido suficiente para que haya tenido lugar una selección natural contra ella en sus habitantes.

LOS TEGUMENTOS DEL ORGANISMO

Las primeras barreras que debe vencer un organismo patógeno son las superficies orgánicas: la piel y las mucosas. La piel es una eficaz barrera que posee también poderosas propiedades autoesterilizantes. Los cultivos bacterianos extendidos sobre la piel mueren con mayor rapidez que los cultivos similares extendidos en una placa de vidrio. Los principales agentes bacterianos de la piel parecen ser los ácidos grasos insaturados de las secreciones de las glándulas sebáceas (sebo), el ácido láctico del sudor y así mismo la elevada presión osmótica producida por las sales de las secreciones desecadas. Estos agentes, son también capaces de matar o de inhibir el crecimiento de los dermatofitos.

Las mucosas son generalmente barreras para la infección y el moco presente sobre las vías respiratorias o genitales es bactericida. Las vías respiratorias tienen una elevada eficacia en captar partículas y mecanismos de eliminación en las sinuosidades de los cornetes y en los cilios del epitelio que contínuamente desliza las partículas atrapadas hacia el exterior. En el tracto alimenticio, la elevada acidéz del contenido del estómago verdadero mata a casi todos los gérmenes que llegan a él, Aunque el duodeno y las demás partes del intestino delgado son por lo general estériles, los gérmenes en el intestino posterior son abundantes. Unicamente pueden suponerse los

factores que mantienen frenados a estos últimos, pero en determinadas circunstancias, por ejemplo, tras las lesiones de radiación, pueden invadir el organismo. Los gérmenes comensales del intestino, por su número y por su capacidad para multiplicarse rápidamente, por utilizar convenientemente los alimentos disponibles y por eliminar a los competidores, son enemigos de la supervivencia de las especies patógenas.

LA TEMPERATURA

Es bien conocido en el laboratorio que algunos microorganismos crecen únicamente a ciertas temperaturas. Por ejemplo: las gallinas que son inmunes naturalmente al antrax, pueden ser infectadas,si se les baja la temperatura corporal; el gonococo muere generalmente en temperaturas superiores a los 40ºC. De ahí la utilidad de la aplicación de la diatermia en el tratamiento de estas infecciones, antes del advenimiento de los antibióticos.

FAGOCITOSIS

Si un agente agresor vence las barreras naturales de la Inmunidad Natural, un segundo mecanismo de defensa entra en actividad, la fagocitosis. Esta función la cumplen los polimorfonucleares neutrófilos o granulocitos y los macrófagos, derivados de los monocitos, células de gran motilidad que "patrullan" contínuamente el organismo. Por otra parte, células fagocitarias fijas, a nivel de pulmones, hígado, bazo, medula ósea y ganglios linfáticos, complementan la acción de las primeras. Antes de estudiar el proceso íntimo de las fagocitosis, veamos las características morfológicas de las células responsables de este mecanismo.

NEUTROFILOS

Son producidos en la medula ósea y en su formación y liberación intervienen por lo menos dos factores: la granulopoyetina que hace que algunas de las células básicas pluripotenciales, se transformen

en unipotenciales que dan orígen a la serie mieloide: el factor de liberación de los granulocitos, posiblemente producido por los monocitos circulantes, y que regula la cantidad de granulocitos que deben salir de la medula al torrente circulatorio y de ahí a los tejidos. Los tres tipos de granulocitos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, ejercen funciones de fagocitosis, pero los dos primeros en forma limitada, en tanto que los últimos lo hacen activamente.

Los neutrófilos se encuentran en la sangre en período de tránsito hacia los tejidos en donde primordialmente ejercen sus funciones. En circulación, son células esféricas de gran plasticidad y que se deforman para la locomoción, adquiriendo formas similares a la de la amiba. Circulan en los líquidos intersticiales y pasan fuera de los vasos sanguíneos por diapedesis.

En las formas inmaduras, Mielocitos y Promielocitos, tienen lugar la síntesis de varias proteínas que son concentradas en el aparato de Golgi, para formar gránulos, o lisosomas los cuales se dividen en primarios o azurófilos y secundarios o específicos. Los primarios contienen una serie de enzimas hidrolíticas, gran cantidad de mieloperoxidaza, proteínas catiónicas de bajo peso molecular que poseen actividad bactericida y fungicida. Los secundarios, lactoferrina (proteína de poder microbicida), fosfatasas alcalinas y muromidaza. Las proteínas catiónicas se dividen en 5 grupos, cada uno de ellos con actividad específica contra algún germen.

Los neutrófilos también participan directa e indirectamente en la producción de una sustancia llamada SRS, o sustancia de reacción lenta, que tiene importancia en las reacciones alérgicas.

Los neutrófilos cumplen su función especialmente en el espacio extravascular y poseen la característica de adherirse a los endotelios vasculares, transpasan la pared de los vasos sanguíneos y entran al espacio intersticial con gran facilidad y rapidez.

El polimorfo nuclear neutrófilo fuera de la capacidad de fagocitar

los antígenos o partículas tiene también función importante en la fagocitosis, de los complejos antígeno anticuerpo y tanto el primer caso como el segundo lo hacen formando vacuolas o fagosomas en las cuales vierte las distintas enzimas para producir la digestión o la alteración de la molécula o el complejo fagocitado, digestión que puede ser completa y llevar a la degradación total del antígeno o incompleta y simplemente transformarlo para facilitar su digestión completa por parte de los macrófagos.

Algunas bacterias son fagocitadas por polimorfonucleares, pero no atacadas por sus enzimas y permanecen por lo tanto viables químicamente la fagocitosis posterior del polimorfo nuclear con la bacteria adentro por parte de los macrófagos, lleva a la transformación y degradación de la bacteria.

FAGOCITOS MONONUCLEARES

Se originan igualmente en la medula ósea, circulan en la sangre como monocitos y se transforman en los tejidos en Macrófagos o en células fagocitarias, fijas como histiocitos o especializadas como las de Kupffer en el hígado. Esta diferenciación en células fagocitarias especiales se acompaña de características histioquímicas especiales. Así por ejemplo, los macrófagos alveolares adquieren una especial capacidad de oxidación.

En 1969 un grupo de expertos reunidos por la Organización Mundial de la Salud estudió la clasificación de los sistemas fagocitarios y resolvió aconsejar no emplear en lo sucesivo las denominaciones de sistema de macrófagos o de sistema reticuloendotelial o sistema reticulohistiocitario. Recomendó la denominación de <u>sistema fagocitario mononuclear</u> para designar los polimonocitos y sus precursores en la medula ósea, los monocitos en la sangre periférica y los macrófagos en los tejidos.

El sistema mononuclear es útil al organismo para defenderlo mediante la ingestión de partículas extrañas que entran a los tejidos o al

torrente circulatorio. El sistema se origina en la médula ósea y la célula más precoz, que puede ser identificada morfológicamente, es el promonocito, que al dividirse da lugar a los monocitos, los cuales representan células relativamente inmaduras que circulan en la sangre y que al llegar a los tejidos y encontrar ciertas condiciones favorables se transforman en macrófagos y adquieren el equipo necesario para digerir el material fagocitado. La actividad fagocitaria tiene lugar primordialmente fuera del torrente circulatorio. Los macrófagos fijos que se encuentran en el bazo, ganglios linfáticos, medula ósea, etc., provienen posiblemente de los monocitos, y se localizan en los órganos dentro de las redes formadas por las células reticulares. Algunas células multinucleadas como los osteoclastos, se derivan de los monocitos y en consecuencia hacen parte de este sistema. Las células fagocitarias del sistema nervioso central o microglías, se incluyen, porque posiblemente provienen de los monocitos. En este punto no hay aún certeza, las células gigantes encontradas en algunos procesos inflamatorios, así como las multinucleadas, llamadas células epitelioides, provienen también de los monocitos o macrófagos.

En contraposición a los granulocitos, la actividad fagocitaria del macrófago puede ser específica o inducida. El organismo vírgen del contacto con el bacilo tuberculoso, por ejemplo, poses macrófagos que cuando fagocitan el bacilo tuberculoso son incapaces de digerirlo No obstante, con la infección tuberculosa, o con el BCG, se logra una activación, o "entrenamiento" del macrófago, gracias al cual, éste aprende a ser "agresivo" y reaccionará posteriormente en presencia del mismo bacilo, en forma diferente y con capacidad metabólica de digerirlo. Es pués una célula que "aprende" a defender al organismo contra determinado antígeno.

El macrófago degrada la bacteria o molécula antigénica de gran tamaño para separar de ella los inmunogenos o radicales, o porciones verdaderamente antigénicas, las cuales presentan a los linfocitos. Sin la acción de los macrófagos, los linfocitos no serían activados y transformados en células inmunológicas activas.

IMPORTANCIA DE LOS MACROFAGOS EN LA ESTIMULACION ANTIGENICA.

Para la producción óptima de anticuerpos o de inmunidad mediada por células, se requiere la interacción de los linfocitos B y T con los macrófagos, es decir, la interacción entre estas 3 células garantiza el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico.

La transmisión de la información de los macrófagos y los linfocitos ocurre por contacto directo y así, en los cortes histológicos de ganglios linfáticos o de nódulos linfoides que estén en actividad inmunológica importante, se observan con frecuencia grupos de linfocitos y de células plasmáticas alrededor de los macrófagos a los cuales se adhieren íntimamente de membrana a membrana. En este contacto, el macrófago pasa al linfocito moléculas de radicales antigénicos unidos a partículas de RNA - mensajero originadas en su núcleo. Este complejo Ag-RNA, inicia en el linfocito las reacciones necesarias para hacerlo inmunológicamente activo.

Lo que es más importante y que encierra un potencial muy grande para el tratamiento de una serie de afecciones, es el hecho de que los macrófagos pueden ser entrenados a atacar determinados antígenos, no solo por el contacto directo con éstos, sino por activación cruzada. Es decir, un antígeno determinado puede hacer que los macrófagos aprendan a atacar a otros similares. Así, la infección tuberculosa que logre ser controlada por el organismo, hace que éste sea más resistente a la lepra. Por otra parte, trabajos epidemiológicos recientes han puesto en evidencia que la vacunación con el BCG activa en cierta forma la inmunidad celular, posiblemente a nivel de macrófagos, e impide en un porcentaje importante de casos, la aparición de leucemias agudas en niños.

TRANSFORMACION DE LOS MACROFAGOS

Estas células tienen la característica de poder dividirse en el lugar de la inflamación, con lo cual se asegura una concentración apropiada en cualquier momento. Por otra parte, si el cuerpo extraño a ser fagocitado, resulta demasiado grande para un macrófago, se forman las células gigantes, bien sea por fusión de varios de los macrófagos o por multiplicaciones periódicas, que no terminan con la división del citoplasma, sino con la formación de una célula multinuclear y de un gran citoplasma, con lo cual el cuerpo extraño o agente invasor puede ser "amurallado" y separado del resto del microambiente. Estas células pueden alcanzar un diámetro de 40 a 50 micras y tener hasta 50 núcleos. Se reconocen por lo general dos variedades de células gigantes, una la de tipo cuerpo extraño, en la cual éste, está rodeado por una gran célula que contiene múltiples núcleos dispersos en todo el citoplasma. Otra, las células de Langhans, frecuentes en la infección tuberculosa y en la cual los núcleos están en forma de herradura en la periferia de la célula. Estas células son frecuentes en las inflamaciones tipo granuloma crónico, que se presentan cuando los macrófagos no logran destruír al antígeno. Esto es frecuente en las infecciones tuberculosas, en la sífilis, fiebre por rasguño de gato, linfogranuloma inguinal, lepra y brucelosis. En todas estas entidades se ha logrado individualizar el agente etiológico, no así en la sarcoidosis en donde la formación de granulomas debe corresponder a una reacción de defensa contra un agente aún no identificado.

FAGOCITOSIS

La función principal de neutrófilos y macrófagos es la de fagocitosis, que estudiaremos conjuntamente dado que se efectúa en forma similar por estas células.

La Fagocitosis es la función por la cual las células especializadas, localizan, identifican, e introducen al citoplasma celular, agentes patógenos y una vez formada la vacuola fagocitaria, excretan en ella las distintas enzimas que llevan a la muerte o desintegración del antígeno. La función fagocitaria se cumple en el organismo por las siguientes células: los polimorfonucleares neutrófilos y los monocitos que se encuentran en la sangre y en los tejidos; los macrófagos tisulares, llamados también histiocitos, abundantes en los órganos linfoides, incluyendo en bazo y la medula ósea; y los macrófagos especializados, como las células de Kupffer de los sinosoides hepáticos y los macrófagos de los alvéolos pulmonares.

QUIMIOTAXIS

Gracias a ella los movimientos sin orientación de las células fagocitarias, adquieren una movilidad vectorial unidireccional como respuesta a estímulos químicos, que hacen que estas células se concentren en el lugar que el organismo las necesita para su defensa.

Son varias las sustancias que obran como agentes mediadores de la quimiotaxis, algunas se originan en los productos bacterianos, otras en factores sanguíneos activados, como el factor Hageman, Kalicreínas y en algunas de las sustancias producidas por los linfocitos como linfoquininas y linfotoxina. No obstante, el elemento de mayor poder quimiotáxico se origina en el sistema protéico del complemento, que al ser activado por la reacción Antígeno - Anticuerpo (Ag - Ac) desencadena la producción de sus diferentes componentes. La activación de los factores C_3 y C_5 dá los fragmentos C_3A y C_5A de bajo peso molecular y de gran poder quimiotáxico. En ausencia de inmunoglobulinas o anti - cuerpos, y en algunos casos especiales, la actividad de los factores responsables de la quimiotaxia puede ocurrir por la llamada vía alterna, que excluye la activación de los factores C_1 C_4 y C_2.(Ver Properdín). Cualesquiera que sea el orígen de estos factores quimiotáxicos, ellos están representados por sustancias o moléculas solubles que actúan a distancia sobre las células macrófagas y en forma similar a como lo hacen las hormonas, activando los receptores en la superficie de los fagocitosi El gradiente de moléculas establecido entre el sitio de

producción de las mismas y el lugar donde el fagocito recibe el estímulo, dá lugar a movimientos unidireccionales del fagocito en busca del centro de mayor concentración de las moléculas o sea el sitio donde éstas están siendo producidas. La respuesta de los polimorfonucleares suele ser más rápida y la migración más activa que la de los monocitos.

FRAGMENTACION DEL ANTIGENO

Una vez que el fagocito ha llegado a la zona de irritación o de ingreso del antígeno, debe entrar a reconocer cuál es el elemento que debe atacar. Estas células muestran una gran selectividad en cuanto al reconocimiento de las partículas o gérmenes, función que parece se opera por el reconocimiento de estructuras ó características especiales de la superficie del elemento o partícula a fagocitar.

Los Macrófagos por ejemplo, no fagocitan normalmente a los eritrocitos jóvenes, pero aquellos que por los microtraumas de la circulación y por las alteraciones metabólicas empiezan a presentar alteraciones en su superficie, son fácilmente fagocitados y destruídos. Por otra parte, la estructura exterior del antígeno puede ser modificada por la adherencia a ella de ciertos elementos como los anticuerpos y los cambios estructurales producidos por esta unión, facilitan extraordinariamente la fagocitosis. Esta activación de los fagocitos por el recubrimiento del antígeno, se llama Opsonificación (preparación para la comida) y adquiere gran valor en los procesos de defensa del organismo contra la infección por gérmenes bacterianos.

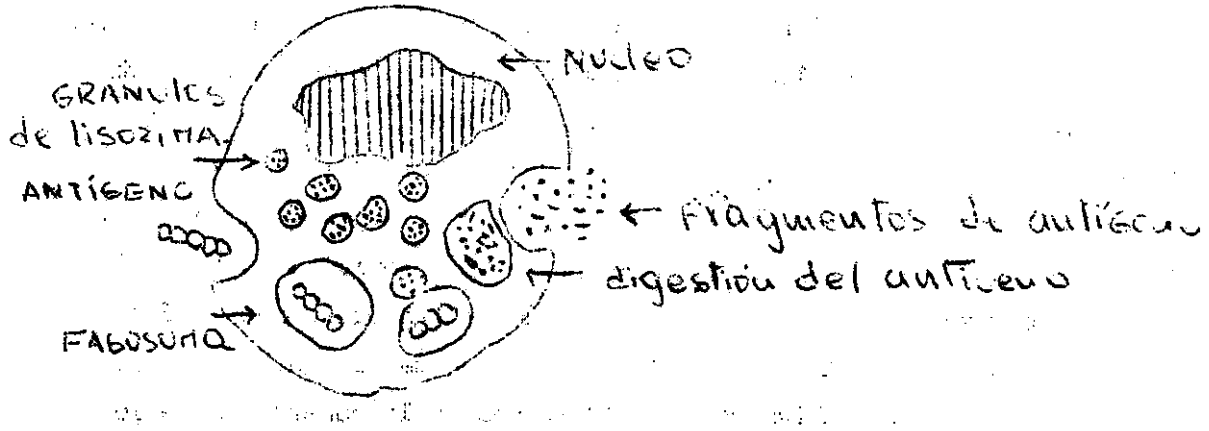


FIGURA 1. Fagocitosis por un Polimorfo Nuclear.

Los anticuerpos que tienen esta propiedad de Opsonificación son exclusivamente de tipo de IgG ó IgM y especialmente la G_1 y G_3.

El complemento provee también factores de activación opsónica que refuerzan la acción de los anticuerpos, o permiten cierta activación de la fagocitosis en ausencia de anticuerpos. Son pues las moléculas derivadas de la activación del factor C_3 del complemento y los anticuerpos tipo de inmunoglobina G los de mayor poder de opsonificación en el plasma. En ausencia de Opsoninas, la ingestión de partículas es muy lenta.

INGESTION

Después de que se establece el contacto entre las células fagocitaria y la partícula a fagocitar, el citoplasma hialino de la célula, extiende sus seudópodos alrededor de ésta, establece contacto con ella, la rodea totalmente y forma una vesícula o fagosoma, en la cual la parte de la membrana celular que es englobada viene a formar la pared del fagosoma. La vesícula así formada se aleja de la periferia de membrana celular y se dirige hacia la parte central del citoplasma. La interiorización de fragmentos de membrana para formar las vesículas fagocitarias, hace que el aspecto exterior de la célula se modifique fundamentalmente y de una célula esférica con múltiples pliegues, se pasa a una de superficie lisa carente de ellos (Figura 1).

El proceso de fagocitosis lleva a la muerte irremediable del polimorfonuclear, en cambio la célula mononuclear, puede regenerar su membrana celular y adquirir nuevamente la potencialidad de fagocitar nuevas moléculas antigénicas. El proceso de ingestión de la partícula requiere un adecuado equilibrio de calcio y de magnesio y en ausencia d disminución de éstos, la función se ve reducida.

DESGRANULACION

Una vez que se forma el fagosoma, los gránulos de la célula fagocitaria adquieren una gran movilidad, se aproximan y vierten en él su contenido enzimático, (degranulación interna). Como la pared del fagosoma es membrana celular, la liberación de las enzimas no van a efectar el citoplasma de la célula, ya que éstas actuarán sobre el contenido del fagosoma

y no sobre el resto de los componentes celulares. Por otra parte, la formación del fagosoma impide que la degranulación se haga hacia el exterior, lo que acarrearía la liberación de enzimas al medio en el cual se encuentra la célula fagocitaria, con producción de alteraciones en las proteínas de los tejidos. La degranulación se produce posiblemente por la acción de los microfilamentos y de los microtúbulos, que si bien es cierto facilitan los movimientos de traslación de la célula, controlan también los movimientos internos de los diferentes organelos celulares. No todo antígeno fagocitado tiene la capacidad de producir la liberación de las enzimas en el fagosoma; el Mycobacterium tuberculosis y el Toxoplasma gondii son excepciones.

MUERTE Y DIGESTION DEL ANTIGENO

Una vez se ha producido la fagocitosis, el paso más importante que tiene lugar es la formación del Peróxido de Hidrógeno, uno de los elementos de mayor actividad bactericida. La producción de este H_2O_2 se origina en una cadena de reacciones que se inicia con la reducción del oxígeno para formar superóxido (O_2 -), reacción mediada por una oxidasa. Este superóxido es nuevamente reducido para formar el Peróxido de Hidrógeno. El poder bactericida del Peróxido es tan notable, que las células tienen mecanismos enzimáticos para destruirlo rápidamente cuando se genera en exceso o cuando por cualquier razón, traspasa la membrana del fagosoma y entra al citoplasma de la célula.

Los microorganismos fagocitados son por lo general muertos y degradados por un sinnúmero de procesos metabólicos y enzimáticos. El pH de la vacuola fagocitaria de los neutrófilos, es aproximadamente de 3,5 a 4 y ésto de por sí, tiene gran poder bactericida. La formación del peróxido es activada por éste pH bajo y ya se mencionó que esta sustancia, el peróxido, tiene gran actividad bactericida. Por otra parte, una enzima de bajo peso molecular, la Lisozima ataca fuertemente los mucopéptidos de la membrana celular de algunas bacterias. La lactoferrina, que es una proteína unida a moléculas de hierro, tiene la capacidad de impedir la proliferación de las bacterias dentro del fagosoma. Enzimas proteolíticas que hidrolizan proteínas, atacan la bacteria y hacen que ésta muera y en muchos casos sea degradada a partículas pequeñas. La

Mieloperoxidasa refuerza la acción del peróxido en presencia de iones de cloro y yodo, formando un sustrato altamente tóxico que sería el que en última instancia "mataría" a la bacteria. La deficiencia en este sistema, como se verá más adelante, ocasiona un mal funcionamiento de los neutrófilos, incapaces entonces de matar ciertas bacterias, como ocurre en el caso de la enfermedad Granulomatosa crónica.

La actividad bactericida de las células mononucleares es similar a la de los polimorfonucleares, sin embargo, los macrófagos carecen de la lactoferrina y de las proteínas catiónicas. Por otra parte los Macrófagos alveolares tienen un gran desarrollo en actividad de catalasa, con función similar a la peroxidasa.

La muerte de la bacteria fagocitada no implica su degradación completa y frecuentemente se aprecia en los fagosomas de los monocitos, fragmentos más o menos grandes del gérmen fagocitado.

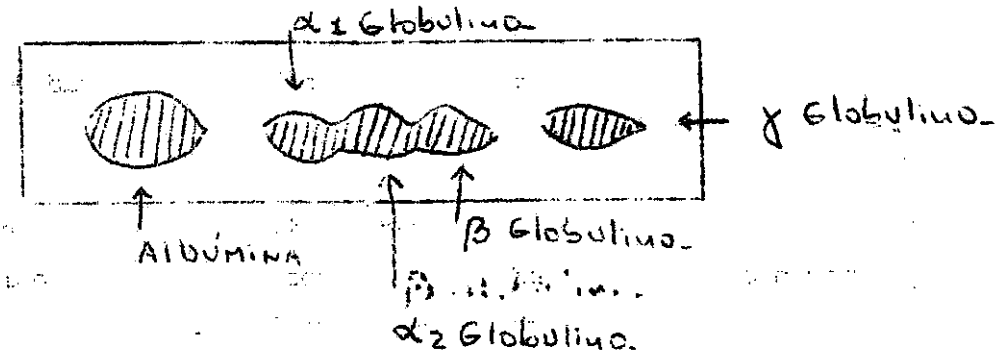
El mecanismo de la Fagocitosis puede estar deficiente en una o varias de las etapas descritas, con lo cual puede haber una susceptibilidad especial a diferentes tipos de infecciones.

ANTICUERPOS

Son proteínas séricas especiales llamadas Inmunoglobulinas (Ig) cuya producción se estimula por la presencia de un Antígeno (Ag). Poseen dos o más sitios de combinación con la superficie del Ag que estimuló su producción, formando complejos antígeno anticuerpo (Ag-AG).

Las gamaglobulinas, como también se definen, poseen la menor movilidad anódica en condiciones normalizadas de electroforesis (tampón barbital pH 8.6 fuerza iónica 0.1). No obstante se ha hecho evidente que algunas proteínas séricas con una movilidad rápida muestra también actividad de Anticuerpo y son antigénicamente semejantes a las globulinas.

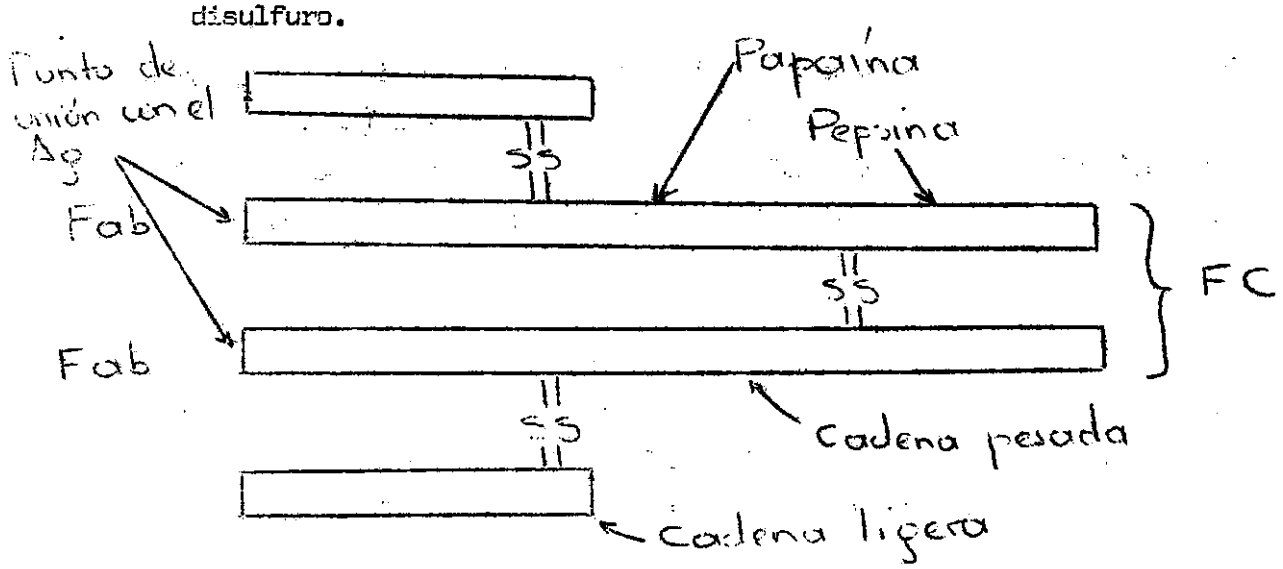
Entre las propiedades físico químicas más importantes se encuentran su solubilidad en sales, movilidad electroforética, tamaño molecular y sedimentación en la ultracentrífuga, electroforéticamente caen en la porción gamma y beta 2 de las globulinas y unas cuantas caen dentro de los alfa globulinas. Mediante análisis por ultracentrifugación se dividen en 2 clases principales, aquellas con coeficiente de sedimentación de 7 s y aquellas con coeficiente de sedimentación de 19 s. (Svedberg).



Electroforesis de un suero sanguíneo

Estructura de las Inmunoglobulinas.

La estructura de una inmunoglobulina 7 S consiste en 2 cadenas peptídicas "pesadas" (H) y 2 cadenas ligeras (L) unidas por enlaces de disulfuro.



La papaina rompe la molécula en 3 fragmentos, dos llamados Fab llevan cada uno un punto de unión con el antígeno y un fragmento Fc llamado fragmento cristalizable, llava los sitios químicos para la fijación de complemento, fijación cutánea, permeabilidad placentaria, el locus Gm que reacciona con el factor reumotoide y la mayor parte de la fijación de carbohidratos.

Inmunoglobulina G (IgG)

Tiene un peso molecular de 140.000 y se halla presente en mayor cantidad que las otras Inmunoglobulinas (80%), posee dos sitios de unión con el Ag. y son proteínas relativamente estables en el suero, durante años a bajas temperaturas.

IgG se encuentra en la sangre, y en los líquidos tisulares ya que es capaz de atravesar las paredes de los capilares, forma también la mayor parte de las inmunoglobulinas del sudor, en el que se hallan presentes pequeñas cantidades de IgA.

Actua en las pruebas de fijación de complemento y de aglutinación pero se requieren miles de moléculas. La IgG puede fijarse en células cebadas por pocas horas y pueden llegar a fijarse a macrófagos.

En el hombre únicamente la IgG puede pasar a través de la placenta que es de tipo hemocorial muy delgado y alcanza en esta forma la circulación fetal. La mayor parte de los animales tienen una placenta más compleja y ninguna de las inmunoglobulinas es capáz de atravesarla y llegar al feto.

IgG es la de más larga vida biológica, 27 días, el feto no la sintetiza. El paso de la madre se hace por transporte activo a partir de los trofoblastos gracias a la propiedad que tiene la fracción Fc de adherirse a la membrana de estas células que la introducen a su citoplasma y la liberan en el lado fetal.

IgG, es un anticuerpo que actúa sobre bacterias, toxinas y virus. Existen 4 variedades de la misma según los sitios en donde se localicen los radicales o puentes sulfidrilo que unen las cadenas pesadas entre sí. Se denomina G_1, G_2, G_3 y G_4.

La G_4 no activa el complemento, G_3 es muy activa en este sentido, G_2 y G_1 muy poco. Por otra parte G_1 y G_3 se adhieren con mayor facilidad a los macrófagos. Los Abs antinucleares del Lupus eritematoso son por lo general IgG3.

Inmunoglobulina M (IgM)

Tiene un peso molecular de 900.000. Se compone de grandes moléculas 19 S y en consecuencia se encuentra solo en el espacio intravascular. Se sintetiza primordialmente en el bazo y tiene gran importancia en defensa contra bacteremias y septicemias, posee 10 sitios de unión con el antígeno. Puede aglutinar bacterias al unir sus flagelos y neutralizar varias moléculas de virus. Una sola molécula desencadena la activación del sistema del complemento. Esta ausente en el feto por cuanto no transpasa la barrera placentaria.

Los Anticuerpos del grupo sanguíneo humano ABO son principalmente de este tipo IgM. Por ello, no puede llegar al feto para ocasionar reacciones, si por razones genéticas éste es de un grupo diferente al de la madre, pero es la primera en sintetizar el recién nacido y aún se afirma que la sintetiza el feto in útero. Es la única inmunoglobulina presente en los tiburores y es posible que sea la primera clase evolucionada.

Se encuentra preferentemente en vasos sanguíneos y no se encuentra en secreción mucosa y en el sudor. En muchas reacciones una molécula de IgM es tan efectiva como centenares de moléculas IgG, pero, es menos eficáz en la inactivación de toxinas y no interviene en las reacciones de hipersensibilidad.

La sustancia química mercapto-etanol es capaz de destruír la actividad de la IgM rompiendo los enlaces disulfuro que mantiene unidas las partes de la molécula. La IgG no se afecta, se emplea para diferenciar estas dos inmunoglobulinas. Esta distinción es de particular interés en la diferenciación de las infecciones agudas y crónicas por Brucella. La vida media de IgM es de 5 días.

Inmunoglobulina A (IgA)

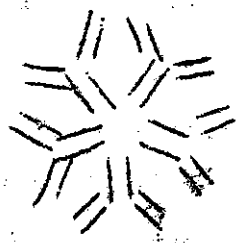
Tiene un peso de 150.000 a 320.000 según que se presente como mono o dimero. Existe una concentración alta de esta Ig en las secreciones orgánicas, como saliva, calostro, lágrimas, secreción nasal y bron - quial y secreciones del tracto digestivo en donde se presenta unida a la llamada pieza secretoria o de transporte que se sintetiza en las células epiteliales de la mucosa e impide la digestión y absorción de la IgA.

La IgA se sintetiza primordialmente por células plasméticas de la sub-mucosa y las células de los epitelios producen la pieza secretoria.

La IgA que se encuentra en las secreciones se sintetiza específicamente en células especiales que se hallan presentes en las glándulas salivares y criptas duodenales. Resiste la tripsina y la pepsina y se ha llamado coproanticuerpo.

IgA es la principal Ig hallada en el calostro. En la pared intestinal de los animales jóvenes existe un mecanismo especial de transporte que permite a esta Ig llegar a la circulación del recién nacido. La IgA no interviene en las reacciones de hipersensibilidad no fija complemento ni toma parte en las reacciones de precipitación. El papel principal parece ser el de inactivar virus; más que gérmenes. Para obrar como un buen anticuerpo contra bacterias requeriría tener la capacidad de activar el complemento, función que no posee. Indirectamente ayuda a la defensa contra bacterias porque facilita la opsonificación gracias a la cual, unida al anticuerpo tipo A puede ser fácilmente Fagocitada cuando transpasa la barrera de la mucosa, ya que los macrófagos se encuentran en las submucosas pero no en la luz del tracto digestivo.

Otra función de la IgA es la prevención de enfermedades alérgicas al unirse a los antígenos que normalmente se ingieren en los alimentos o entran vía aérea como polenes y polvo. Al unirse y antagonizar antígenos impide su entrada al torrente circulatorio y en consecuencia evita reacciones perjudiciales dentro del organismo. En personas con deficiencia de IgA se encuentran en la sangre concentraciones altas de anticuerpos contra la leche, posiblemente porque algunos de los antígenos de ésta, ingresan al organismo en ausencia de IgA en la mucosa del intestino. Algo similar parece que ocurre con algunos de los antígenos que entran vía respiratoria. La carencia de IgA puede ser, además, un factor desencadenante de enfermedades autoinmunes posiblemente porque en estos casos no serían antagonizados los virus. Su vida media es de 5 - 6 días.

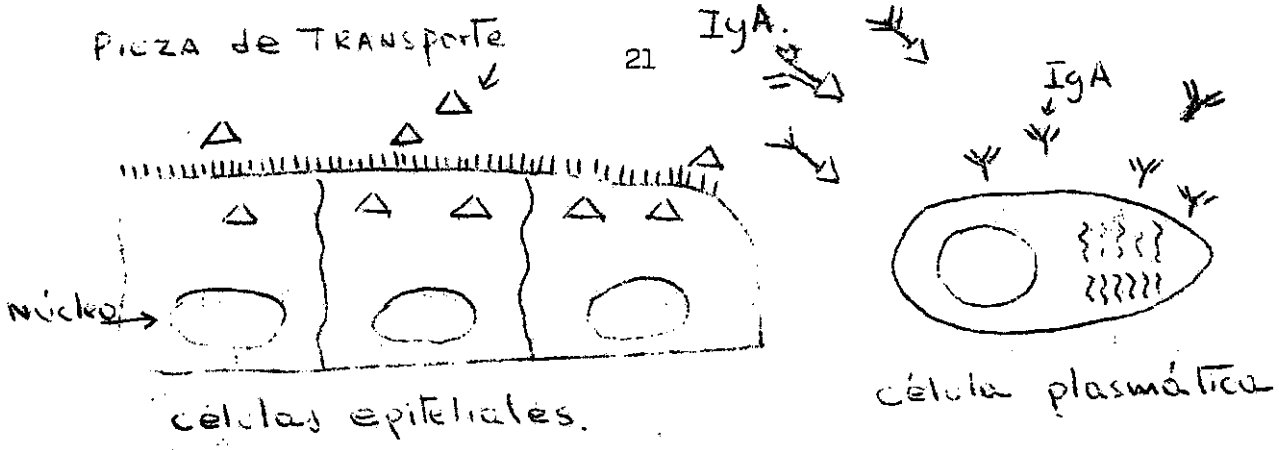


IgM

Pieza de transporte
IgA

Inmunoglobulina D (IgD)

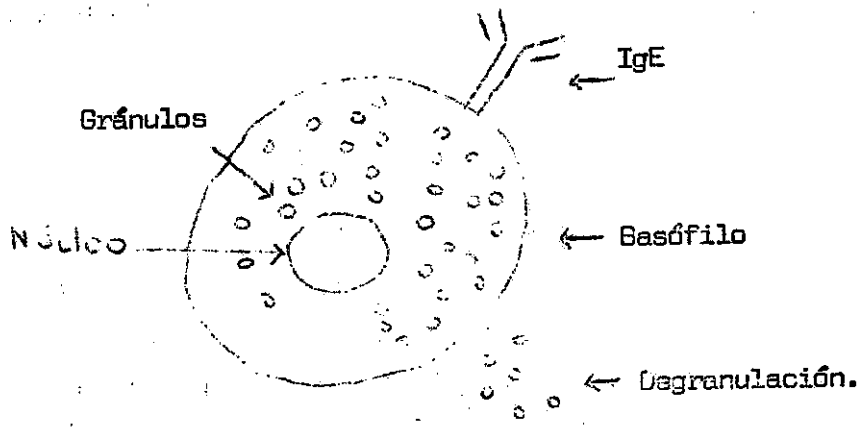
Es de reciente descubrimiento y aún no se conocen sus funciones específicas en el mecanismo normal de la inmunidad. Su producción anormal ocurre en el mieloma D de escasa ocurrencia, igualmente se ha encontrado como compromete a algunos anticuerpos contra la tiroglobulina, contra la insulina, penicilina, toxoide diftérico, y hace parte de algunos de los llamados anticuerpos antinucleares en el Lupus eritematoso. Existen linfocitos que tienen en su membrana celular IgM y simultáneamente presentan IgD. Filogenéticamente es la última en aparecer en la escala zoológica lo cual implica funciones importantes que se definan con el avance de las investigaciones.



Inmunoglobulina E (IgE)

Son anticuerpos que sensibilizan la piel en la alergia, su vida media es de 2 días y su tasa de síntesis baja. Fue identificada por Ishizaka, en 1966; en un anticuerpo citofílico es decir, que se adhiere a la membrana celular de los basófilos y mastocitos tan pronto es producida por células plasmáticas. El contacto del antígeno con este anticuerpo ligado a los basófilos y mastocitos produce degranulación y liberación de histamina de estas células que desencadenan procesos inflamatorios.

Su nivel sanguíneo se eleva considerablemente en pacientes con asma extrínseca y otras alergias. Se ha buscado con insistencia su fun - ción normal en los mecanismos de inmunidad. Se sugiere que podría tener la función de "portero" que ante el ataque por un Ag. abriría los capilares de la región afectada para facilitar el ingreso de anticuerpos tipo IgG e IgM que atacaría al agresor.



IgE (Ac citofílico)

Síntesis de anticuerpos

Con excepción del timo los anticuerpos se sintetizan en células linfoides de bazo, medula ósea y ganglios linfáticos, de otro lado, las células que elaboran y liberan las inmunoglobulinas, se ha demostrado son las de la serie de células plasmáticas y también algunos linfocitos.

Las células plasmáticas se reconocen fácilmente ya que poseen un núcleo excéntrico y un citoplasma intensamente basófilo. Los cortes de células plasmáticas muestran gran cantidad de ribosomas que indican la activa producción de proteínas.

Barreras a los anticuerpos

Los anticuerpos no superan la barrera hematoencefálica formada por células endoteliales aplanadas superpuestas y reforzadas con células gliales, esto es de gran importancia en la interpretación de las enfermedades autoinmunes, pues, por estar las células del cerebro "vedadas" al reconocimiento que ejercen los linfocitos en la edad embrionaria, no son reconocidas como propias.

Existen barreras menos estrictas como articulaciones, vejiga, útero y vagina lo cual tiende a explicar la severidad de las infecciones císticas y la escasa formación de anticuerpos contra los espermatozoides en el caso de la vagina.

Clases de anticuerpos

Antitoxinas : Anticuerpos contra toxinas

Aglutininas : Anticuerpos que primero inmovilizan a los organismos móviles y después aglutinan a las células formando masas. Las aglutininas solo se pueden demostrar si el anticuerpo está constituído por partículas o si el antígeno es absorbido a la superficie de las partículas visibles de tamaño uniforme como los eritrocitos.

Precipitinas : Anticuerpos que forman complejos con las moléculas de antígeno en solución dando por resultado un precipitado solo puede ser demostrado cuando el antígeno es soluble.

Lisinas : Anticuerpos que junto con el complemento disuelven las células antigénicas.

Opsoninas : Anticuerpos que se combinan con los componentes superficiales de las células microbianas de manera que éstas son más fácilmente englobadas por los fagocitos.

Anticuerpos Neutralizantes : Anticuerpos que vuelven no infeccioso al antígeno (comúnmente virus).

Anticuerpos fijadores de complemento : Se demuestran por el consumo de complemento en una reacción Ag y Ab (Antígeno - Anticuerpo).

Anticuerpos "bloqueadores" inhibitorios y otros no precipitantes se combinan con el antígeno, pero no se pueden demostrar macroscópicamente a menos que inhiban o bloquen una reacción o que la proteína del anticuerpo pueda ser identificada.

COMPLEMENTO

Se encuentra una sustancia llamada Complemento en el plasma, o en el suero, de todos los mamíferos. Siempre está presente con estímulo antigénico o no y es posible observar dos formas lítica o nolítica, características de diferentes especies animales. El Complemento lítico se ha estudiado más extensamente pese a que no se presenta en la mayoría de los animales domésticos. La actividad de este tipo de Complemento es la de una enzima que es capaz de destruír muchos antígenos con los que esté combinado el Anticuerpo. Hasta que se produce la combinación Antígeno - Anticuerpo, el Complemento está totalmente inactivo no teniendo efecto sobre los antígenos bacterianos por ejemplo.

La principal acción del Complemento lítico una vez que se ha fijado al complejo Antígeno - Anticuerpo es actuar como una esterasa capaz de alterar las estructuras lipídices.

Los equinos, ovinos, bovinos, cerdos, perros y ratones carecen de C_2 y en consecuencia carecen de poder lítico.

Muchas reacciones Ag - Ac no tendrían efecto de defensa del organismo, si no existiera el complemento. El sistema está integrado por once proteínas denominadas factores, que van del C_1 al C_9. El factor C_1, está a su vez integrado por tres subfactores, C_1 q, C_1r y C1s.

La activación en cadena de ellos, produce sustancias con importantes actividades biológicas, mediadores de la inflamación y responsables de la lisis de células o bacterias. La reacción Ag-Ac, que tienen lugar en la superficie de una célula no ocasiona de por sí daño al agente agresor, pero sirve de base para la activación del complemento, y selecciona el sitio en donde éste debe actuar para producir la lisis de la célula. Cuando el Ac, reacciona con el Ag, el factor C_1q se une a la región Fc, del anticuerpo.

La reacción en cascada de los otros factores, tiene un efecto de amplificación, ya que uno activa varias moléculas del siguiente. El factor C_1q requiere para su unión con el complejo Ag-Ac la presencia próxima de dos regiones Fc; de aquí, que actuó más potentemente con la IgM que con la IgG, ya que la M puede reaccionar con 10 partículas de antígeno y otras tantas del factor Clq.

La fracción Clq se une, a las fracciones C_1r y C_1s y adquiere actividad de esterasa, uniendo a los sitios hidrofílicos de la membrana celular o bacteriana, el factor C4 y luego el C2, que adquiere actividad de convertasa y actúa sobre el C3 (la nomenclatura de los factores del complemento se hizo antes de que se estableciera su orden de acción) (Figura 2).

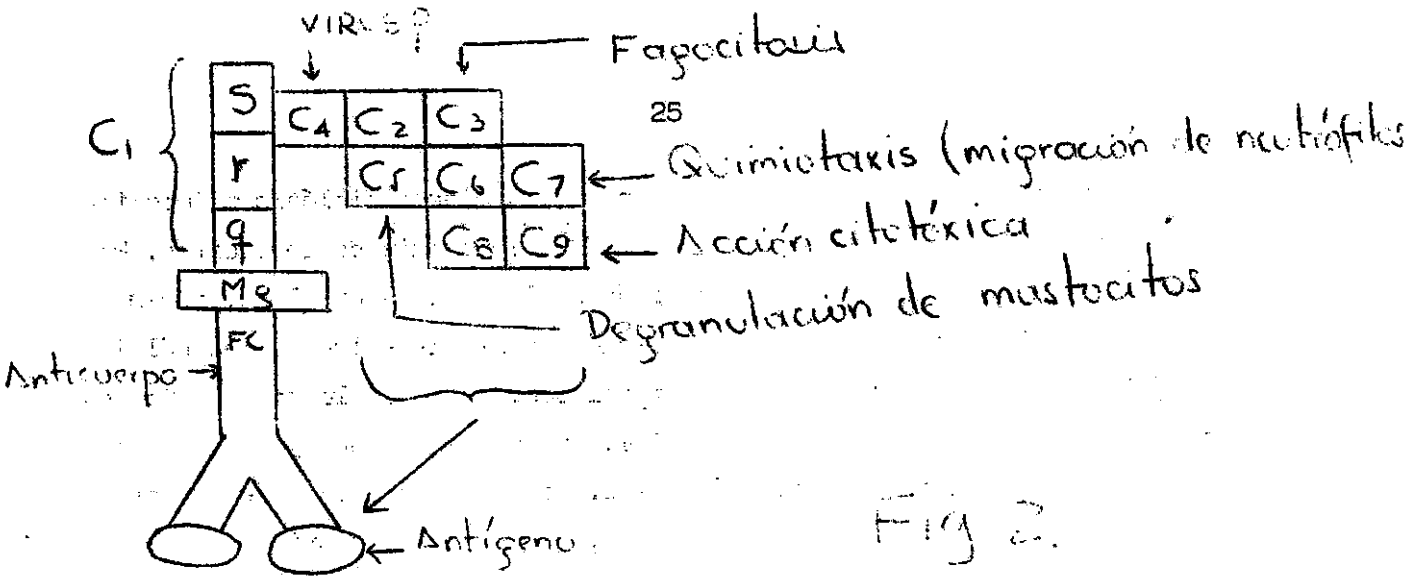


Fig 2.

El Complemento se inactiva a 56ºC por media hora y está disminuido en los casos en que hay formación de complejos Ag-Ac como en el Lupus eritematoso a la glomerulo-nefritis.

ACTIVACION DE LOS DIFERENTES ELEMENTOS DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y SU IMPORTANCIA BIOLOGICA

La activación del factor C4 tiene una función biológica conocida hasta el momento y es, la de neutralizar el virus del herpes simple. Posiblemente, pueda tener también la capacidad de neutralizar otros virus, pero hasta el momento no ha sido demostrado. La formación del factor C_1 , C_4, C_2 , genera posiblemente, una sustancia del tipo de las quininas, que tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad vascular y en consecuencia ayudar en el mecanismo de la inflamación.

La activación del factor C3 por el complejo C_1, C_4, C_2, da lugar a la formación de dos fragmentos denominadas C3b y C3a, siendo el C3b el más importante, representa el 96% de la molécula original y cumple la función especial de adherirse a ciertas terminaciones que existen en la membrana de las células fagocitarias, los macrófagos y leucocitos, y en consecuencia facilitar el que estos puedan fagocitar el complejo antígeno-anticuerpo -complemento (opsonificación). Este factor puede, igualmente, producir la adherencia inmunológica, gracias a la cual los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a eritrocitos, plaquetas y leucocitos dando verdaderas aglutinaciones en vivo que estimulan la fagocitosis por medio del sistema mononuclear fijo.

El otro factor, el C3a cumple igualmente 2 funciones biológicas importantes, una la de anafilotoxina y la otra de quimiotaxis de leucocitos. Por la primera función, produce contracción de la musculatura lisa, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de la histamina de las células basófilas, es decir todo el complejo del proceso de inflamación. Por su segunda función de actividad biológica, atrae a los leucocitos al lugar donde ha tenido lugar la reacción Ag-Ac. Es importante tener en cuenta que la activ[illegible] de una molécula de C1, al iniciar la serie de activación de los otros elementos del complemento, lo hace en una forma geométrica y al llegar a la fracción C3, por cada fracción C1, activada, quedan activadas 1.000 de la C3, es pués una reacción amplificadora.

Inmediatamente después de la activación del factor C3, ocurre la activación del factor C5, que como el 3 es activado en dos fracciones, la a y la b, ambas con función similar a las del factor C3, es decir, con actividad anafilotoxoide y quimiotáxica para los leucocitos. Igualmente parece tener alguna importancia en la activación del sistema fagocitario y así algunas cepas de ratones en las cuales hay ausencia del C5, son extraordinariamente susceptibles a infecciones por neumococo y meningococo por deficiencia en la fagocitosis.

Posteriormente se forma un complejo por la activación de los factores 5-6 y 7, complejo que parece tener una acción especial sobre los leucocitos al activar algunas de sus enzimas.

Finalmente la activación de los factores C8 y C9 produce efectos citotóxicos sobre la membrana celular en la cual, al microscopio electrónico, se observan poros por los cuales se escapa el contenido intracelular y la célula es irreversiblemente alterada.

Al igual que el sistema de coagulación, el del complemento tiene una serie de factores encargados de frenar la activación indefinida del sistema, es decir hay antifactores. Hasta el momento actual, se conocen, los que actúan contra la activación del C1, del C3 y del C6. El más bien identificado hasta el momento, es el de C1, llamado inhibidor de la

esterasa del C1. Pacientes que carecen de este inhibidor, sufren fre - cuentes episodios de edema angioneurótico, que compromete especialmente la laringe y pone en peligro la vida. Así que los diferentes factores del complemento y los correspondientes inhibidores de cada uno de ellos, constituyen dos sistemas que se mantienen en equilibrio.

En esta forma, una reacción química en cadena termina produciendo alteraciones morfológicas visibles al microscopio. La reacción no necesariamente es total y la activación de algunos factores, tiene de por sí, función biológica importante. Se conocen carencias congénitas de algunos de los factores del complemento.

En las células epiteliales de la mucosa intestinal se sintetizan los diferentes factores del primer componente del complemento. Los restan - tes, se producen en varios órganos y son sintetizados por los macrófagos y células fijas del sistema retículo endotelial.

Los distintos factores y las sustancias inhibidoras de estos factores, representan de un 5 a un 10% del peso total de las proteínas sanguíneas y están como todas ellas, en un continuo equilibrio de síntesis y catabolismo.

PROPERDIN

Su descubrimiento se debe a Pillemer y col. en 1954. Es un sistema constituído por varias proteínas. Factores A, D, B y E, que al activarse por el sistema antígeno - anticuerpo o por el efecto de algunos polisacáridos insolubles, activa el sistema del complemento en su etapa final, es decir a partir del factor C3. En otras palabras el factor C3 del complemento y la activación progresiva de los otros factores hasta llegar al C8 y C9, se hace por activación de los primeros factores del complemento, C1, C2, C4 o alternativamente por efecto del Properdin.

Algunos Lipopolisacáridos que se encuentran en bacterias pueden activar el sistema del complemento, a través del Properdín, sin necesidad de la reacción antígeno-anticuerpo. Constituye este sistema una manera

adicional de defensa del organismo contra algunas infecciones y posiblemente contra deficiencias genéticas de los primeros factores del complemento. El Properdín propiamente dicho es una molécula de 223.000 de peso molecular que se encuentra en la zona alfa dos de la electroforesis y para cuya acción se requiere la activación del factor A, que con el factor B activa el D, el cual a su vez por intermedio del E, transforma y activa el Properdín que entra a actuar sobre el factor 3 del complemento.

INTERFERON

Como la aparición de anticuerpos antivirales solo se produce varios días después de la infección, en la defensa del organismo contra las infecciones por virus, existe un elemento de similar importancia a la del complemento en la lucha contra las bacterias : es el Interferón. Se trata de una proteína específica para cada especie, que defiende las células de un organismo de la invasión por virus. Cuando un virus entra a una célula, prolifera dentro de ella y después de un proceso de replicación sale e invade otras células, en donde igualmente, en el período de 12 a 48 horas prolifera, para tratar de repetir nuevamente el ciclo. Afortunadamente cuando el título del virus llega a ciertos niveles, el organismo produce interferón, con lo cual la cantidad de proliferación del virus, disminuye radicalmente y da tiempo a que los otros elementos del sistema inmunitario, desencadenen la producción de anticuerpos contra el virus.

El Interferón es específico para las células a las cuales debe proteger, pero no para los virus individualmente, es decir, la presencia del interferón defiende a las células de una gran variedad de virus.

Experimentalmente, si se agrega interferón, a un cultivo de células previamente infectadas con un virus, el contacto con éste impide la proliferación masiva del virus.

El interferón actúa interfiriendo la transcripción del ARN mensajero y puede estimularse por partículas víricas inactivadas o activas y también por ARN aislado, por lo que, parece ser producida por el organismo y no elaborada por el virus infectante.

El interferón se caracteriza por ser una proteína estable en los ácidos sensibles a la tripsina, no dializable y es producido por estímulo de virus, rickettsias y endotoxinas bacterianas o polinucleotidos sintéticos.

El RNA de doble tira de los reovirus ha demostrado poseer una excelente capacidad para estimular la producción de interferón.

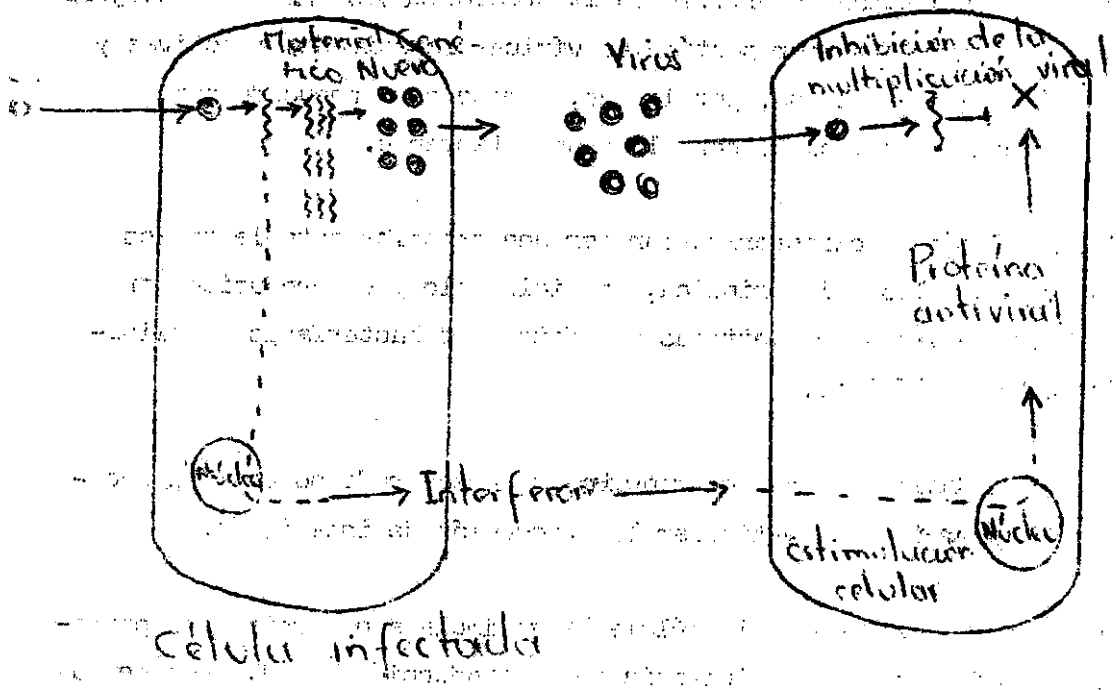
La presencia de éste en la célula la estimula a producir otra proteína llamada proteína inhibitoria de la traducción (PIT). Se cree que la PIT se une a los ribosomas celulares y los altera de tal manera que el RNA viral no es traducido. El RNA mensajero celular es traducido normalmente.

Los elementos del sistema retículo endotelial parecen proporcionar la mayor parte del interferón durante la mayoría de las infecciones virales.

La estimulación de los animales con varias sustancias ha revelado la existencia de por lo menos dos clases de interferón. Una de ellas parece encontrarse preformada y se libera en la sangre dentro de las dos horas posteriores a la infección de estatolon o endotoxina. El interferón tardio se sintetiza después de la estimulación adecuada.

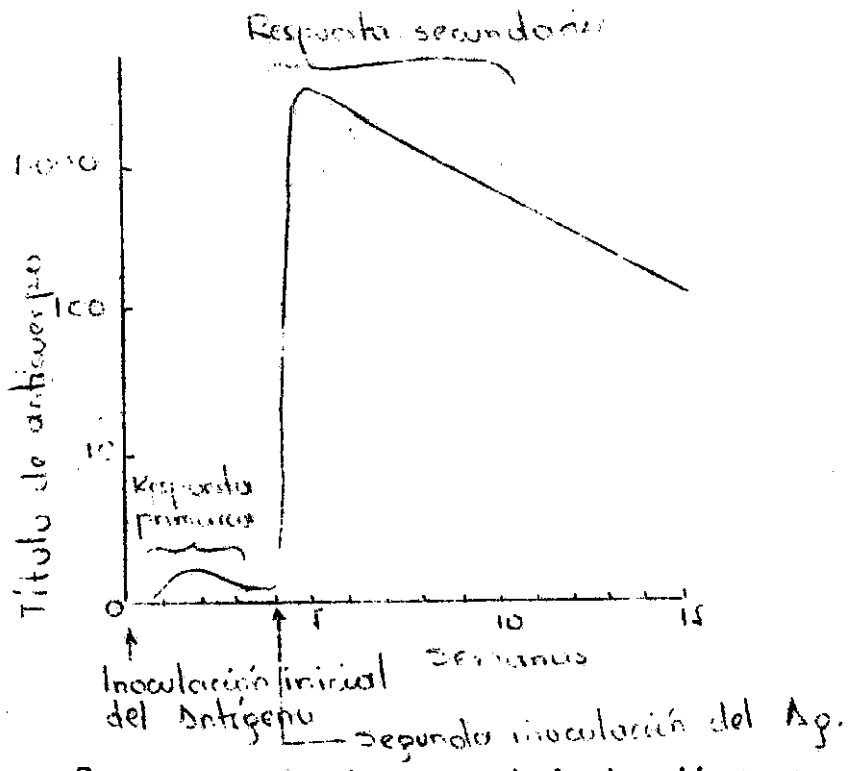
La baja antigenicidad y el potente efecto antiviral ha estimulado su interés considerable para su posible aplicación para controlar las enfermedades virales. Sin embargo, no han sido aún vencidas las dificultades existentes para producir cantidades suficientes de dicho material.

INTERFERON


Material genético Nuevo
Virus
Inhibición de la multiplicación viral
Proteína antiviral
Núcleo
Interferon
Estimulación celular
Núcleo
Célula infectada

RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA

La respuesta de anticuerpo a una inoculación única (primaria) de un antígeno muerto no alcanza por lo general un título elevado y la producción de anticuerpo posterior puede ser de corta duración. Sin embargo, si una segunda dosis de antígeno (secundaria o de recuerdo) se administra 2-4 semanas más tarde, se produce una respuesta muy rápida y poderosa, elevando el nivel de anticuerpo a una cima alta en 3-5 días. Seguidamente el título de anticuerpo del suero cae lentamente durante muchos meses y después de un año o más, puede hallarse tan poca cantidad de anticuerpo que no sea detectable. Sin embargo, durante los años siguientes el animal continúa siendo capaz de dar una respuesta de tipo secundario si se estimula nuevamente por la infección natural o por una dosis de recuerdo de la vacuna. Con vacunas simples muertas es corriente administrar una inoculación primaria seguida, tras algunas semanas, por una segunda e incluso por una tercera inoculación. Así mismo, para asegurar la continuación de la protección inmunitaria, pueden administrarse anualmente dosis de recuerdo.



Respuestas primaria y secundaria de anticuerpo.

INMUNIDAD ESPECIFICA

El sistema fagocitario descrito anteriormente, constituye la primera línea de defensa del organismo contra el ataque de agentes patógenos. Un segundo sistema, más específico y especializado, contribuye a reforzar la acción defensiva del primero. Está integrado por los linfocitos que circulan libremente en la sangre, en los canales linfáticos, en los espacios intersticiales de todos los tejidos y aquellos que se asientan en el Timo, en el Bazo y en los demás órganos linfoides. Sin la existencia de este segundo sistema, la defensa contra una segunda agresión por un mismo germen, sería exactamente igual a la primera, y no habría lugar al establecimiento de un sistema específico de control, que llamamos inmunidad adquirida, y que protege al organismo contra la repetición de muchas de las enfermedades infecciosas. Por otra parte, este sistema altamente especializado conserva la individualidad biológica de cada individuo, rechazando toda célula, tejido y órganos extraño que espontánea o artificialmente trate de introducirse al organismo. Es por lo tanto indispensable profundizar un poco en el origen y funcionamiento de los linfocitos.

LINFOCITOS

Influjos hormonales especiales, derivados unos de ellos del Timo, condicionan la diferenciación de algunas células de la línea básica fundamental de la médula ósea, que como ya mencionamos, es pluripotencial. Esta diferenciación dá origen a una nueva línea unipotencial, mediante la formación de una célula blástica, que unos autores llaman Linfoblastos y otros prefieren llamar Inmunoblasto. La producción de linfocitos en la médula ósea es apreciable y un organismo normal produce en 24 horas 6,5 por 10^{10}, de linfocitos, a fin de poder mantener una población adecuada de estas células, que en su totalidad, contando las que están en circulación, las de la médula ósea, y las de los diferentes órganos linfoídes, tienen un peso global de 1.500 gramos en el adulto. Los linfocitos provenientes de ese Linfoblasto o Inmunoblasto, empiezan a recibir a nivel de la

misma médula, influjos hormonales que llevarán a su trasformación y diferenciación en dos grupos distintos de células. Unos, los llamados Linfocitos T, son timo dependientes y se originan en un grupo de células que de la médula ósea migran al Timo en donde reciben algunas modificaciones adicionales, para entrar luego en circulación y cumplir una serie importante de funciones de defensa que analizaremos más adelante. Otros, darán lugar a la serie llamada Linfocitos B o Bursa dependientes, que al madurar y recibir un estímulo adecuado, se transforman en células plasmáticas responsables de la producción de anticuerpos.

<u>Características de los distintos tipos de linfocitos</u>. Las aves y especialmente el pollo, ha sido un animal de gran utilidad en el estudio de la inmunidad, ya que sus características anatómicas en el sistema inmunitario, permiten delimitar claramente las funciones de los linfocitos T y B. Efectivamente en este animal existen dos órganos linfoides claramente diferenciados: El timo y la bursa de Fabricius. La resección del primero, o Timectomía, produce una marcada detección en algunos aspectos del mecanismo inmunitario del animal, siempre y cuando esta intervención se haga inmediatamente después del nacimiento. Se aprecia una atrofia de gran parte del tejido linfoide en zonas especiales de los ganglios linfáticos y del bazo, conocidas como Timo dependientes. El desarrollo corporal de estos animales se hace lento, adquieren el aspecto de animales caquécticos, muy susceptibles a un gran número de infecciones, pero que aceptan muy bien los injertos de tejidos o de órganos. Si por otra parte se les reseca la Bursa, dejando intacto el Timo, el animal rechazará los injertos pero no podrá producir anticuerpos y habrá atrofia en los órganos linfoides de las zonas que normalmente están bajo el influjo directo de la Bursa. En el hombre está muy bien delimitado el Timo pero no se conoce con certeza el órgano equivalente a la Bursa. La médula ósea, los nódulos linfoides del tracto digestivo, y el hígado han sido considerados posibles órganos bursa equivalentes.

LINFOCITOS T

Son células que derivan del Linfoblasto o Inmunoblasto de la médula ósea ante el influjo de la Timopoyetina, hormona producida por las células epiteliales del Timo que trasforma la constitución proteíca de la membrana celular y desencadena la aparición de grupos antigénicos especiales que los van a diferenciar de los otros linfocitos. Son los responsables de que ellos adquieren funciones específicas. Estas terminaciones antigénicas son variadas y se denominan antígenos Thy, O, T_1, Ly-3, Ly-5. El estudio de estas terminaciones antigénicas permiten definir si determinado linfocito que se encuentra en circulación o en un órgano especial, es de tipo T o de tipo B, de lo cual se deduce a la vez, si está ejerciendo una función de defensa de la llamada mediada por células, o de la llamada Humoral o productora de anticuerpos. Estos linfocitos que adquieren esta estructura en su membrana celular, salen de la médula y migran hacia el Timo, en donde posiblemente otra hormona, la Timocina, les transforma parcialmente la configuración protéica de la membrana y las convierte en células capaces de responder a un estímulo antigénico. Al salir del Timo pierden el antígeno T_1 y conservan el O, adquieren un nuevo antígeno, LG, a la vez que se hacen muy sensibles al estímulo antigénico. Los TL son pequeños, de vida prolongada, que se mide en meses o años, circulan en la sangre y en los tejidos, penetran por las venas poscapilares a los ganglios linfáticos, y por las arterias a los folículos linfoides periarteriales del bazo. Ya en circulación, están listos a recibir de los macrófagos, los radicales inmunogénicos que éstos han preparado para ellos al digerir los antígenos. Estos radicales inmunogénicos se combinan con los receptores de la membrana celular del linfocito, migran combinados con estos receptores a un polo de la célula en donde se concentran, y por un proceso de endocitosis, penetran al citoplasma del linfocito. Inmediatamente después, se inician una serie de cambios metabólicos en el citoplasma del linfocito, que lleva a su trasformación en una célula muy activa con capacidad de "matar" gérmenes o células, contra las cuales ha sido inducido a responder, al recibir la información del macrófago. A fin de cumplir cabalmente su cometido de defensa, inicia la producción de una serie de factores con funciones específicas y que amplifican la respuesta de defensa. Los más importantes son :

Factor de trasferencia (FT). Es una sustancia de diez mil de peso molecular, dialisable, capaz de producir trasformación y proliferación de linfocitos que se encuentren a distancia. Este factor puede ser traspasado a un huésped no sensibilizado contra un antígeno y hacer que sus linfocitos se sensibilicen contra él. Su acción amplifica la reacción inmunológica de defensa, al activar un buen número de linfocitos situados en otros lugares del organismo.

Linfototoxina (LT). Es una sustancia termoestable con un peso molecular de noventa mil, capaz de destruír un gran número de células o gérmenes. Este efecto citotóxico es irreversible y se lleva a cabo primordialmente por la inhibición en la producción de RNA a nivel del núcleo de la célula atacada.

Factor antimigración de los macrófagos (MIF). La producción de esta sustancia por parte de los linfocitos hace que los macrófagos que están "patrullando" el organismo se detengan en el lugar de ataque del antígeno y se concentren en este sitio para reforzar la acción fagocitaria de los neutrófilos.

Factor armador de los macrófagos (MAF). Hace que los macrófagos se tornen más agresivos contra determinado antígeno y se conviertan en "macrófagos bravos". Es bien conocido el hecho de que los macrófagos no logran matar al bacilo tuberculoso en el primer ataque de este germen al organismo, pero gracias a la instrucción que reciben del linfocito, ante un segundo ataque, obran con mayor agresividad y logran destruírlo.

IgT. Es una molécula especial de Ig producida por estos linfocitos y que va a actuar activando el linfocito tipo B en la producción de anticuerpos. Por otra parte, por ser citofílica, es decir, tener la capacidad de unirse a la superficie de los macrófagos, hace que estos concentren los radicales inmunológicos obtenidos del antígeno y los presenten adecuadamente a los linfocitos B para estimularlos a una mayor producción de anticuerpos.

Interferon. Factor que impide la replicación de los virus.

Otros factores. Parece que los linfocitos T producen otros factores no suficientemente individualizados aún y que tendrían un influjo directo sobre neutrófilos, basófilos y eosinófilos, reclutando estas células, a nivel del sitio de agresión de un antígeno.

Inmunidad Celular. Por medio de todos estos factores y especialmente de la linfotoxina, el linfocito T cumple su función de defensa del organismo. El conjunto de estos mecanismos, constituye la llamada inmunidad celular, impropiamente denominada hipersensibilidad retardada, por cuanto no es hipersensibilidad, sino respuesta normal y no es retardada, sino de pronta acción, únicamente que las pruebas cutáneas ideadas para investigarlas, requieren un tiempo para su manifestación. Pero en muchos casos la respuesta de inmunidad celular puede ser simultánea o anteceder a la respuesta de inmunidad humoral. Es el mecanismo principal de defensa contra enfermedades de tipo viral, las producidas por parásitos o por hongos, o por bacterias que penetran a las células, tales como el bacilo tuberculoso, el de la lepra y el de la brucelosis. Por otra parte, es la responsable de la "defensa" del organismo contra los trasplantes y por lo tanto, rechaza las células, tejidos u órganos que se pretenda injertar en un organismo. Su papel más importante podría ser el de la defensa contra el cáncer, ya que según las teorías sobre el particular, en el organismo ocurren a diario una serie de mutaciones, algunas de las cuales podrían dar origen a tumores malignos. La vigilancia constante de la inmunidad celular destruye rápidamente estas células, por considerarlas "distintas" a las células y antígenos normales del organismo.

La evaluación de la Inmunidad Humoral es sencilla y esto ha dado lugar a que los estudios clínicos y experimentales hayan aclarado mucho sus mecanismos. No ha ocurrido así con la inmunidad celular aún no suficientemente esclarecida. No obstante, los avances en el reconocimiento y estudio del funcionamiento de los LT, han venido a poner de manifiesto que jerárquicamente, la inmunidad celular está por encima de la humoral. Los estudios histológicos en una gran cantidad de enfermedades de distinta índole, suelen poner de manifiesto infiltrados linfocitarios, que no son otra cosa que una manifestación de respuesta

de inmunidad tipo celular, contra antígenos o contra alteraciones tisulares producidas por esas enfermedades. La inmunidad humoral puede ser trasferida a otro individuo de la misma especie, por la inyección de anticuerpos o inmunoglobulinas, lo cual se denomina inmunidad pasiva adquirida. Si se quiere trasferir la inmunidad celular, habrá que inyectar linfocitos T que hayan sido activados por el antígeno contra el cual se quiere defender el individuo. Este tipo de inmunoterapia apenas empieza a desarrollarse, pero parece prometedora en la lucha contra algunas infecciones y posiblemente contra el cáncer.

LINFOCITOS B

Poseen como receptores en su membrana celular, moléculas de inmunoglobulinas producidas por ellos mismos y que tienen la capacidad de combinarse con determinados antígenos. Dentro de la población de linfocitos B hay una gran variedad de éstos, variedad determinada por las características de la molécula de inmunoglobulina, que obran como receptores, en tal forma, que parece que existe un grupo determinado de linfocitos capaces de reaccionar con determinado antígeno pero no con otros. Si el linfocito T, ante el estímulo antigénico, se trasforma y produce una serie de factores responsables de la inmunidad celular, el B, ante este estímulo antigénico, sufre una gran trasformación metabólica, se multiplica y se trasforma luego en célula plasmática, o sea, linfocitos en los cuales se desarrolla en forma muy apreciable el retículo endo-plasmático para la síntesis de Igs o anticuerpos. Todo anticuerpo es una inmunoglobulina específica contra el antígeno responsable del estímulo al linfocito B y su trasformación en célula plasmática, así que cada célula plasmática sólo es capaz de producir un tipo de inmunoglobulina. Si un organismo es capaz de producir anticuerpos contra mil, dos mil, tres mil o más antígenos distintos, es porque tiene ese mismo número de grupos diferentes de células plasmáticas. Los anticuerpos son sintetizados en cualquier lugar del organismo con excepción del timo y el sistema nervioso central en donde no existen plasmocitos. Sin embargo, la producción mayor tiene lugar en los órganos linfoides, especialmente en los cordones medulares de los ganglios linfáticos y en la pulpa

roja del bazo. En el capítulo sobre anticuerpos veremos como las inmunoglobulinas son de tipos diferentes, y cómo una célula plasmática no es capaz de producir sólo un sólo tipo de inmunoglobulina. Con el empleo de anticuerpos contra inmunoglobulina, marcados con fluoresceína, se puede demostrar claramente el lugar en donde se producen los anticuerpos. La estructura y funcionamiento de los anticuerpos se estudiará más adelante, pero es bueno recordar que ellos están compuestas por dos cadenas pesadas y dos livianas y que estas cadenas son sintetizadas por los Ribosomas del retículo endoplasmático. En el aparato de Golgi, se agrega a estas cadenas una molécula de carbohidrato y se forma una vacuola excretora que lleva la inmunoglobulina hasta la superficie de la célula, en donde es puesta en libertad. La movilización de esta molécula de inmunoglobulina dentro del citoplasma celular, se hace por el efecto directo de los microtúbulos y las microfibrillas, aparato locomotriz interno del citoplasma celular. El proceso de síntesis, una vez que la célula plasmática ha recibido la información o estímulo antigénico, es muy rápido; las cadenas pesadas de inmunoglobulina se sintetizan en 60 segundos, las livianas en 30 y en dos minutos se logra el acoplamiento de ellas con la molécula de carbohidrato a nivel del aparato de Golgi. Treinta minutos después de iniciado el estímulo, son excretadas las moléculas del anticuerpo.

DIFERENCIAS ENTRE LOS LINFOCITOS B Y T

Los primeros tienen adheridos a su membrana celular, inmunoglobulinas de alta densidad tipo G o M. Los linfocitos T no tienen este tipo de inmunoglobulina, en cambio tienen otras terminaciones antigénicas. Los LB tienen receptores para diferentes factores del complemento, no así los LT. En el torrente circulatorio hay 10% de linfocitos LB y 90% de linfocitos T y proporciones similares existen en el conducto torácico. En los nódulos linfáticos el 25% de las células son LB y las restantes LT. En el bazo se invierte esta proporción: un 60% o 65% de linfocitos son tipo LB y los restantes tipo LT. Los LB se trasforman ante el estímulo antigénico en células plasmáticas productoras de anticuerpos, los LT en células inmunológicamente activas productoras de Linfo toxinas y otras sustancias de gran actividad

inmunológica. Los linfocitos B son de corta vida y colonizan las zonas corticales y los cordones medulares de los ganglios linfáticos y la pulpa roja del bazo; su circulación es limitada en el organismo y su proporción en la sangre circulante y conducto torácico es baja. Por otra parte, los linfocitos T son de vida larga, circulan ampliamente en la sangre, linfa y espacios intersticiales y colonizan las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y la pulpa blanca del bazo. La morfología exterior de los linfocitos, vista al microscopio electrónico, es muy similar. No obstante, los B son de mayor tamaño y tienen más vellocidades.

INFLUENCIA DE LOS LINFOCITOS T SOBRE LOS LINFOCITOS B.

Hasta hace pocos años se consideraba que unos y otros eran totalmente independientes en sus funciones. No obstante, en los últimos años se ha demostrado claramente la influencia que los LT tienen en el funcionamiento de los LB. La IgT producida por los LT, obra como estímulo sobre los LB, para que éstos se trasformen rápidamente en células plasmáticas e inicien la producción de anticuerpos.

Los estudios sobre esta interrelación, han llevado a diferenciar dos grupos de Linfocitos T: las células "ayudadoras" y las "represoras". Las primeras estimularían la función de linfocitos B, en tanto que las represoras, frenarían la actividad de los LB, una vez alcanzada la cantidad adecuada de anticuerpos. La falta de células T supresoras, podría dejar en libertad al sistema de linfocitos B, que en determinado momento recibirían estímulo para la producción de anticuerpos contra antígenos propios del organismo, dando lugar a enfermedades autoinmunes. Si por el contrario, su actividad se incrementa podría llevar a la tolerancia inmunológica, situación en la cual no hay respuesta al estímulo antigénico.

INTERRELACION ENTRE MACROFAGOS Y LINFOCITOS

Estas células se ayudan mutuamente. Por una parte el macrófago digiere un antígeno y pasa los radicales inmunogénicos en forma concentrada al linfocito, en tal forma que éste sea estimulado con mayor intensidad. El macrófago, al digerir el antígano produciría una molécula especial por unión de su propio RNA con los radicales antigénicos, molécula que parece ser la responsable de la estimulación directa de los linfo - citos. A su vez el linfocito produce el factor MIF, que controla la movilización de los macrófagos dentro de los tejidos, y hace que éstos se concentren en el sitio de agresión.

El factor "armador" de los macrófagos, recientemente descrito, enseñaría a estas células a pelear y las haría más agresivas contra determinado antígeno. Finalmente, el macrófago podría obrar como mediador entre los linfocitos T y B. La IgT, sustancia producida por el linfocito T se adhiere a la membrana celular del macrófago, de donde es tomado por los receptores del Linfocito B.

ORGANOS LINFOIDES

Hemos estudiado ya los linfocitos y sus funciones principales, veamos a continuación los órganos donde estas células se concentran.

TIMO.

Es el primer órgano linfoide en desarrollarse y en ser poblado por células linfoides. Constituye el órgano "director" dentro del sistema inmunitario. Controla directamente todos los mecanismos de inmunidad celular e influye indirectamente en el adecuado funcionamiento del mecanismo humoral o de anticuerpos.

En contraposición a los demás órganos linfoides, (los ganglios linfáticos, los nódulos y el bazo) está protegido del contacto directo con los antígenos, por su localización y por su configuración histológica, que le confiere una especie de barrera que impide el contacto directo con la sangre. Su importancia máxima está en el período perinatal y

decrece con el correr de los años. Alcanza un peso de 40 gramos hacia los 7 años, y a los 30 es sólo un resto, poco funcional, con un peso de 12 gramos.

Los linfocitos producidos en la médula inician su transformación en linfocitos T, bajo el influjo directo de la Timopoyetina producida por el Timo, emigran después al Timo en donde se multiplican, se modifican aún más y se hacen más inmunocompetentes, es decir, con mayor capacidad de reaccionar contra un antígeno. Según Burnet, el Timo destruiría todas aquellas células linfoides que están genéticamente predestinadas a reaccionar contra los tejidos propios del organismo. Si esta destrucción no es completa, quedan clonos o grupos de células que eventualmente pueden proliferar y dar lugar a las enfermedades autoinmunes.

Para otros autores, el control de estos linfocitos con capacidad de desarrollar actividad contra los tejidos propios, se hace por mediadores o sustancias producidas por las células represoras, subgrupo de los linfocitos T.

Las células epiteliales parecen ser las responsables de la producción de las distintas hormonas tímicas, algunas no totalmente identificadas. Se cree que el Timo produce las siguientes hormonas :

1. La Timopoyetina, llamada también Timina, que estimula la proliferación de células a nivel de la medula ósea para obtener una mayor producción de linfocitos.

2. La Timocina que completaría la trasformación de los linfocitos originados en la medula ósea, convirtiéndolas en células inmuno - competentes.

3. Otras sustancias, de tipo tóxico, que bloquearían la trasmisión sináptica a nivel de la placa neuromuscular y serían las responsables de la producción de la miastenia gravis.

La Timectomía efectuada antes o inmediatamente después del nacimiento, ocasiona la falta de desarrollo en las zonas centrales de los ganglios linfáticos de la pulpa blanca del bazo. Produce además tolerancia inmunológica al evitar el desarrollo de la inmunidad celular. En estas condiciones la defensa contra enfermedades por hongos, parásitos y algunos virus está ausente o es muy pobre.

En animales de laboratorio se logra restablecer la competencia inmunológica, el rechazo a injertos y la defensa contra hongos y parásitos por la implantación del Timo embrionario.

BURSA DE FABRICIUS

En la parte terminal del aparato digestivo de las aves, existe un órgano linfoide perfectamente individualizado, llamado Bursa de Fabricius, en el cual, algunos de los linfocitos derivados de la medula ósea, sufren modificaciones o reciben influencia especial, que los lleva a proliferar y a trasformarse en células plasmáticas cuando se ponen en contacto con antígenos específicos. En las aves, la resección de la Bursa deprime el sistema de inmunidad humoral, por cuanto impide la producción de anticuerpos. La bursectomía no altera la inmunidad celular. En el humano no existe este órgano, y se ha buscado insistentemente su equivalente. Inicialmente se creyó, con muy buenas bases experimentales, que estaba representado por el Apéndice Cecal y los nódulos linfoides. No obstante, en los últimos años se han presentado dudas sobre el particular, y se piensa que el equivalente pueda ser la misma medula ósea. Algunos autores sugieren la posibilidad que sea el hígado, el órgano encargado de modificar algunos de los linfocitos originados en la medula ósea, para convertirlos en linfocitos B.

GANGLIOS LINFATICOS

Constituyen órganos linfoides múltiples, estratégicamente localizados en todo el organismo y en los cuales drenan los vasos linfáticos provenientes de los diferentes territorios. Por estos canales circulan linfa, linfocitos, especialmente los T, y restos de antígenos que han

sido digeridos por los fagocitos. Estos elementos llegan a los senos subcorticales de los ganglios linfáticos. Los canales eferentes no se comunican directamente con los aferentes, con lo cual los elementos o células que llegan por ellos deben traspasar todo el parénquima del órgano.

En su estructura priman las células reticulares, sobre las que descansan los diferentes acúmulos de células linfoides. La zona cortical está constituída por linfocitos B; inmediatamente debajo se encuentran unos nódulos llamados centros germinales constituídos por células de "memoria", que son linfocitos B previamente programados y que responderán rápida y activamente ante la información recibida de la periferia, de que un antígeno, ya conocido por el organismo, ha entrado nuevamente. En la parte subcortical hay acúmulos de células timodependientes o linfocitos T. Hacia el centro están los cordones medulares en donde los linfocitos B se transforman en células plasmáticas y producen los anticuerpos ó inmunoglobulinas que salen hacia el torrente circulatorio a través del canal aferente.

El ganglio linfático es por lo tanto un órgano de filtro que extrae de la linfa radicales o partículas antigénicas y es un órgano productor de anticuerpos; almacena información en los centros germinales para poder dar rápidamente respuestas inmunológicas secundarias. Según se ha establecido recientemente, interviene en la inmunidad celular pero por mecanismos no bien esclarecidos aún. V

EL BAZO

Es un órgano que cumple funciones desde el punto de vista hematológico e inmunológico. Es depósito de células sanguíneas; filtro de bacterias que circulen en la sangre; órgano productor de anticuerpos; participa en la inmunidad celular y posiblemente produce algunas sustancias como la globulina antihemofílica.

Los gérmenes que invaden el organismo vía sanguínea son filtrados a nivel del bazo, por lo tanto es éste un órgano muy importante en la defensa contra bacteriemias y septicemias. Es el principal productor de la inmunoglobulina M y por lo tanto de gran importancia en las

respuestas inmunológicas primarias. La esplenectomía es especialmente peligrosa en los niños por cuanto los hace susceptibles a las septicemias.

Estructuralmente, llama la atención en el bazo, la pulpa blanca constituída por capas de células periarteriales. Estas células son linfocitos y macrófagos que rodean estrategicamente a las arteriolas, lo cual les permite tener un rápido y oportuno contacto con el antígeno que por vía sanguínea llegue al organismo. La pulpa roja, otra estructura sobresaliente, es rica en elementos fagocitarios del sistema retículo endotelial en L. B y por ende en células plasméticas.

ANTIGENOS

Antígeno (Ag) es toda sustancia o célula, cuyas características químicas la hacen capaz de estimular el sistema inmunitario y desencadenar una respuesta específica contra ella y no contra otra diferente.

La respuesta inmune, ante un Ag. es muy específica. Es decir, se producen Aps. contra un Ag. determinado y no contra otro, cuando éste estimule el sistema inmunitario. Cambios mínimos en la estructura química de un Ag. impiden que éste logre reaccionar con el Ac. correspondiente.

En general, un Ag, será más poderoso, cuanto más extraño sea al organismo. Los líquidos por sí solos no son antígenos. Las proteínas, los polisacáridos y las lipoproteínas, sí obran como Ags, siendo las proteínas las más poderosas. Los polisácáridos obran como tales, únicamente, si la molécula es de gran tamaño. Proteínas de peso molecular de 5.000 ya son antigénicas. Un claro ejemplo de una proteína de peso molecular bajo, con alguna capacidad antigénica, es la insulina que tiene un peso de 6.000. En cambio los polisacáridos, únicamente son antígenos si tienen un peso molecular de más de 100.000.

Polisacáridos. Las cápsulas de los neumococos, estreptococos, meningococos, y del bacilo tuberculoso, son ricas en polisacáridos con capacidad antigénica. La clasificación de los Neumococos se basa en las diferencias antigénicas de la cápsula, lo cual permite identificar más de 85 tipos distintos.

Lípidos. Los antígenos de los grupos sanguíneos están representados por las partículas de glucolípidos de la membrana celular del eritrocito. La cardiolipina es igualmente un antígeno lipídico a base de glicerol y ácidos grasos insaturados.

Haptenos. Hay moléculas no protéicas, o de peso molecular muy bajo, que obran como Ags; lo hacen no directamente, sino, porque se unen a una proteína, y al unirse a ésta, forman realmente una molécula nueva de mayor peso molecular y de características protéicas que pueden, sí, desencadenar actividad antigénica. Este tipo de sustancias no protéicas, pero que al unirse a una proteína obran como antígenos, se llaman haptenos. Normalmente un organismo no produce Acs contra sus propias proteínas y tiene la capacidad de reconocer entre lo propio y lo no propio. En parte reconoce lo propio por la estructura química superficial de las proteínas, que al ser "familiar" al organismo, hace que éste no produzca anticuerpos, contra ellas. Por el contrario, cuando una proteína de estructura diferente a la usual en el organismo, entra a éste, el organismo la reconoce rápidamente como diferente y se desencadena el proceso de inmunidad, con la producción de Acs contra la nueva molécula.

Modificaciones de los Antígenos. El tratamiento químico o físico de una molécula protéica, puede alterar su capacidad antigénica. El tratamiento con formol de una proteína, la toxina diftérica, la convierte en una sustancia antigénica pero no tóxica, que recibe el nombre de toxoide, y que al ser inyectada en un organismo no produce la enfermedad, pero sí desencadena la producción de Acs. El organismo no produce Acs, contra sus propios antígenos. Hay una excepción importante y es la representada por los Acs. de los grupos sanguíneos. En estos casos, el organismo, sin la presencia

específica de un Ag produce por control genético, Acs contra determinadas antígenos y así, en una sangre puede haber normalmente Acs contra eritrocitos de tipo A sin que el organismo hubiera estado en contacto previo con ese tipo de Ag o eritrocito. Por otra parte, en algunos órganos hay Ags. secuestrados u ocultos, como en la glándula tiroides y cuando por algunos procesos inflamatorios, se rompe la molécula y deja al descubierto la parte interna de la misma, los radicales ocultos, se ponen ya en contacto con el sistema inmunológico y se producen Acs. contra proteínas propias del organismo, desarrollando por este mecanismo, enfermedades auto-inmunes.

Adyuvantes. Antígenos débiles inyectados en el organismo en combina - ción con determinadas sustancias, pueden adquirir por este procedimiento, gran poder antigénico; estas sustancias se llaman adyuvantes. El más conocido de estos adyuvantes es el Freund, que consiste en una mezcla de aceite mineral, cera y bacilos tuberculosos inactivos. La inyección del antígeno con este adyuvante produce una fuerte reacción local y ¿ la formación de Acs en los ganglios linfáticos de drenaje. En la práctica clínica, se usan adyuvantes menos fuertes, para potencializar Ag; son los compuestos de aluminio, empleados en la preparación de los antígenos de difteria, y toxoide tetánico. El adyuvante fija el Ag a los tejidos y permite su liberación en forma lenta y paulatina, prolongando el efecto antigénico por varios días. Por otra parte, estimula la actividad fagocitaria de los macrófagos y en consecuencia, la digestión parcial del antígeno, que permitirá el traslado de la información antigénica a los linfocitos.

Destrucción del antígeno. Al ocurrir la reacción Ag-Ac, los complejos formados son removidos por el sistema reticuloendotelial y otras células fagocitarias y destruídos en pocos días. En algunos casos, los complejos inmunitarios no son destruídos, sino depositados sub-epitelialmente, como en el caso del glomérulo, en donde pueden permanecer por muchos días. Estos depósitos de complejos inmunitarios, pueden ser inertes, pero en otros casos desencadenan reacciones adversas, como ocurre en algunos tipos de glomerulonefritis.

Los títulos de Acs no empiezan a elevarse en el suero, sino únicamente cuando todo el Ag ha desaparecido de la circulación. Cuando éste entra a un organismo previamente inmunizado contra él, la disminución de los niveles plasmáticos de ese Ag, se inicia de inmediato y la clarificación total del plasma, tiene lugar más rápidamente que en el caso inicial, o sea, cuando ingresa por primera vez.

Cantidad de Antígeno. Por lo regular, cantidades pequeñas de antígenos, son suficientes para desencadenar la producción de Acs en el organismo; si la dosis de Ag es excesiva, puede tener lugar la llamada tolerancia inmunológica, por un período más o menos largo de tiempo, durante el cual el organismo se inhibe en la producción de Acs.

Este mecanismo podría ser el que normalmente ocurra en la neumonía, en la cual hay una invasión masiva por microorganismos que inhiben la producción de Acs y permite por lo tanto, la aparición de la enfermedad, al no responder al organismo oportunamente con la producción de Acs.

Afortunadamente, la tolerancia inmunológica no es fácil de producir y cualquier contacto mínimo de antígeno, previa la inyección masiva, ha desencadenado ya la producción de anticuerpos, lo que impide el bloqueo inmunológico o aparición de la tolerancia. Este mecanismo explica por qué el organismo se defiende también de la mayor parte de las infecciones, ya que en condiciones normales, pequeñas cantidades de antígenos bacterianos de diferentes tipos, llegan al organismo y desencadenan la producción primaria de anticuerpos. Cuando posteriormente llegue una dosis masiva de dicho antígeno, en lugar de producirse la tolerancia inmunológica, lo que ocurre es que se produce la reacción secundaria de inmunidad, o sea la producción masiva de anticuerpos en pocas horas. La posible producción de tolerancia inmunológica, puede tener importantes aplicaciones en el desarrollo futuro del manejo de los problemas de trasplantes.

Antígenos Cruzados. La posibilidad de que membranas celulares del organismo tengan terminaciones antigénicas similares a agentes patógenos externos, representa un aspecto fascinante dentro del estudio de las enfermedades inmunológicos. Es factible que la infección con un determinado agente patógeno, que tenga terminaciones antigénicas similares a elementos celulares del organismo, desencadene la producción de anticuerpos o células inmunológicamente activas, no sólo contra ese germen sino contra el órgano que posee la similitud antigénica, lo cual dá origen a enfermedades de tipo inmunológico.

Pero lo que es aún más importante, es la posibilidad de que la similitud antigénica entre diferentes bacterias o virus, pueda permitir la vacunación con gérmenes vivos no patógenos o muy poco patógenos, contra gérmenes altamente patógenos, pero que antigénicamente tengan similitud con el germen no patógeno.

Un ejemplo clínico nos aclara este concepto. Existen seis tipos de bacilos Hemophilus influenza, uno de los cuales, el tipo D, es responsable de infecciones que invaden el organismo humano y produce en los niños meningitis y epiglotitis, entre otras enfermedades. Epidemiológicamente se sabe que estas enfermedades no se presentan ni en el recién nacido ni en niños mayores, ni mucho menos en adultos. En los primeros, porque reciben de la madre anticuerpos contra este germen y en los adultos, porque en el 95% de los casos tienen títulos importantes de Acs circulantes contra Hemophilus influenza, sin que muchos de ellos hayan sufrido la infección. Este curioso fenómeno de tener Acs contra un germen con el cual no se ha tenido contacto, se explica por la existencia de radicales antigénicos similares en obras bacterias menos patógenas contra los cuales el organismo produce Acs, que en forma cruzada, reaccionan con los Ags del agente patógeno. Concretamente el Estafilococo aureus grupo 2 y algunas cepas de Escherichia coli tienen en su membrana un derivado del ácido teicoico, el fosfato de polyribitol, sustancia presente igualmente en el Hemophilus influenza, por lo cual, infecciones con los primeros protegen contra el último.

Los conejos, animales que epidemiológicamente se comportan en forma similar al humano, en cuanto a las infecciones por Hemophilus influenza, han servido para confirmar en parte esta hipótesis y ha sido posible "vacunarlos" contra el hemophilus con el empleo de cepas de coli.

Recientemente se logró vacunar un grupo de niños contra H. influenza con vacunas preparadas por E. coli 075, K100H5, no patógenas y obtener adecuada protección.

CANCER E INMUNIDAD

Las funciones más importantes del sistema inmunológico serían el control de infecciones y la prevención del desarrollo de tumores malignos.

En los vertebrados superiores, se presenta con frecuencia la aparición de acúmulos de células tumorales, que poseen en su superficie, radicales antigénicos propios, que son reconocidos por el organismo como extraños y en consecuencia, rápida y eficientemente eliminadas. Por lo tanto, el sistema inmunológico obra como un sistema de seguridad y cuando se debilita, permite el desarrollo de tumores malignos; cuando se fortalece, lleva a la prevención o curación de los mismos.

De acuerdo con Burnet, en un organismo hay en cualquier momento 10^{14} de células en reproducción. Existen evidencias suficientes, para pensar que puedan ocurrir errores o mutaciones durante estas fases de reproducción, con una frecuencia de 10^{5}. Esto quiere decir, que en una población celular como la de un organismo humano, ocurren por lo menos, un millón de errores o mutaciones en un lapso de 24 horas. Es por lo tanto concebible, que en un organismo multicelular, deba existir algún sistema de controlar estas mutaciones, para evitar degeneración del mismo.

Posiblemente, el mecanismo inmunológico sea el responsable de controlar, por destrucción, estas mutaciones y a su vez, la aparición de un tumor, podría explicarse por falla en el mecanismo inmunológico, falla que permitiría el que de una mutación resultara un tipo de células diferentes a las normales del organismo, que al proliferar, produjera un tumor de características malignas.

La experimentación en animales de laboratorio y las observaciones en la clínica, parecen estar confirmando esta hipótesis. En animales de laboratorio, se ha logrado demostrar, que aquellos que tienen alguna deficiencia en su mecanismo inmunológico, desarrollan con mayor frecuencia tumores y a la vez, que la producción de tumores por procedimientos químico-físicos o por virus, es más fácil, si el mecanismo inmunológico del animal se deprime por cualquier procedimiento. La timectomía precoz

permite, con una mayor frecuencia, el desarrollo de tumores espontá - neos.

En el humano, es bien conocido, que la capacidad para producir reacción positiva a la tuberculina, declina con la edad, es decir, que el viejo tiene menos capacidad en su mecanismo inmunológico para responder a la inyección de tuberculina. Esto correlaciona extraordinariamente bien con la mayor incidencia de tumores malignos a medida que la edad avanza, posiblemente por un deterioro paulatino del mecanismo de defensa inmunológica.

Algunos hidrocarburos, como el metilcolantreno y el bensantraceno, son sustancias igualmente inmunosupresoras y carcinogénicas. Estas sustancias tienen la característica de destruír las células del tejido lin - foide, produciendo inhibición de las mitosis y anormalidades en los cromosomas de las mismas, lo cual explica el por qué, de su actividad inmunosupresora. De estas observaciones, se deriva la posibilidad de que los carcinógenos obren, no solo por acción directa, sino también por freno en el mecanismo inmunológico. Esto llevaría a que el orga - nismo perdiera la capacidad de rechazar y destruír las células malignas que por mutación, aparecen frecuentemante y como consecuencia, tendría lugar el desarrollo de un tumor. En la práctica clínica, es muy fre - cuente observar, que tumores tratados con radioterapia, antimetabolitos o agentes quelantes, no sólo no regresan sino que parecen ser exacer - bados por el empleo de estos métodos, que obrarían más enérgicamente como represores del sistema inmunológico, que como antitumorales. En esta forma, se rompe un cierto equilibrio existente en el organismo, lo cual lleva a la rápida proliferación del tumor.

En la práctica clínica, ha sido posible demostrar anticuerpos contra una gran cantidad de tumores de testículo, ovario, hígado, colon, neuroblastoma, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico, melanomas malignos, etc. El detectar y cuantificar este tipo de anticuerpos, empieza a tener importancia en la clínica. Concretamente en el caso del adenocarcinoma del colon, la dosificación de los anticuerpos, tiene ya utilidad en el diagnóstico de la entidad.

En el análisis de ocho mil pacientes con trasplantes de riñón, se encontraron 77 casos de neoplasias, lo cual significa un aumento, de por lo menos 100 veces, en la incidencia de tumores. La inmunodepresión, disminuye las defensas del organismo contra la proliferación de tumores malignos y permite que estos aparezcan con mayor frecuencia.

Por otra parte, es igualmente notoria, la alta incidencia de tumores malignos en pacientes con enfermedades del sistema inmunológico, como la ataxia telangiectásica, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la linfafiectasia intestinal.

En algunos casos se observa, que la aplicación de dosis moderadas de drogas anticancerígenas, produce resultados extraordinariamente satisfactorios, como en el tratamiento del coriocarcinoma y del linfoma de Burkitt, con el metrotexate. Se sugiere que en estas circunstancias, lo que ocurre es que, la droga destruye determinado número de células, pero en la dosis empleada, no alcanza a deprimir el sistema inmunológico que de antemano estaría relativamente activo y al modificarse el des - equilibrio, tumor-sistema-inmunólógico, deprimiendo el primero, el segundo, es decir, el sistema inmunológico, tomaría más fuerza y podría destruir el tumor. En este mismo orden de ideas, se discute la posibi - lidad de que las operaciones radicales que quitan, no sólo un tumor primario, sino su drenaje linfático y sus ganglios satélites, en lugar de ser convenientes, podría ser perjudiciales, por cuanto disminuirían el estímulo antigénico y eliminarían los órganos linfoides más inmediatamente involucrados en el proceso de actividad contra el tumor. Por el contrario, el rápido crecimiento de un tumor, puede llevar a la parálisis o tolerancia inmunológica, ya que el exceso de antígeno deprime o para - liza el sistema inmunológico. En estas circunstancias, la resección de un tumor primario, no necesariamente total, traería una evolución favorable, porque la cantidad de antígeno que quede en el tejido, no resecado, o en las metástasis, no es tan abundante como para sostener el estado de rola rancia inmunológica, pero sí, para iniciar de inmediato la respuesta inmunológica que podría deprimir, al menos parcialmente o por un tiempo, la evolución de un tumor.

Cambios inmunológicos en las células cancerosas. El organismo no reconoce como propio las células de los tumores malignos. Esto puede deberse, a que las nuevas células tienen factores antigénicos diferentes en su superficie y en consecuencia se manifiestan ante el organismo como cuerpos extraños, contra los cuales reacciona con la producción de anticuerpos o con la activación del mecanismo de inmunidad celular. Es cierto, que la célula maligna pierde alguna de sus características bioquímicas, de sus funciones y de sus enzimas, pero por otra parte, la proliferación anormal, implica estructura diferente en las células, la cual se acompaña de caracteres antigénicos distintos a los que el organismo está habituado a reconocer como propios.

La producción experimental de tumores con sustancias químicas, hace que el organismo desarrolle anticuerpos contra el tumor, que estas sustancias desencadenan. No ocurre así, con los tumores producidos por virus. La reacción de defensa, es específica contra el tipo de virus que desencadene el tumor, no importa que éste se produzca en especies diferentes de animales. Con el virus SV 40, es posible producir diferentes tipos de tumores malignos: Sarcoma, en el pollo; polioma en el mico y carcinoma en el ratón. Estos tumores, tienen la característica de poseer los mismos radicales antigénicos, no obstante ser producidos en especies diferentes de animales. En otras palabras : La antigenicidad, está en relación con el virus que los produjo. Algo más; se ha logrado, inmunizando un animal previamente contra virus carcinogénico, evitar que prenda el trasplante de células o extractos de tejidos, a otro animal de la misma especie y que normalmente prendería al ser injertado.

La respuesta inmunológica del organismo contra tumores. Al tener las células tumorales, características antigénicas diferentes a las restantes células, es natural, que el sistema inmunológico reaccione contra estas células por los mecanismos conocidos, (producción de anticuerpos o inmunidad celular). Se ha logrado en el laboratorio y aún en la clínica, obtener resultados satisfactorios, con la producción de respuesta inmunológica por el trasplante de células o extractos de teji-

dos a otro animal de la misma especie, o de otra especie diferente y el empleo ulterior del suero antihumoral. Sin embargo, los resultados no han sido tan satisfactorios como era de esperarse, por las siguientes razones: éstas células que se deben trasplantar para obtener el antisuero, no pueden ser células muertas, porque son rápidamente rechazadas por el animal o el organismo receptor, sin que se dé lugar, a que se produzcan cantidades importantes de anticuerpos contra ellas. Por otra parte, parece que el poder antigénico de las células cancerosas, es débil. La inmunización activa, con células malignas, se logra únicamente, cuando se trasplantan o se inyectan células malignas vivas, previamente tratadas con radioterapia, para impedir que proliferen rápidamente en el organismo receptor, con lo cual la capacidad antigénica no se destruye.

Desafortunadamente, el empleo de estos anticuerpos, no produce una reacción de defensa suficientemente fuerte para lograr la eliminación o control del tumor y, lo que es peor, en algunos casos, parece que hay un efecto contraproducente, por cuanto estos anticuerpos, al unirse a las terminaciones antigénicas de las células malignas, las cubrirían, protegiéndolas de la acción de las células responsables de la inmunidad celular (linfocitos y macrófagos).

El empleo de células inmunocompetentes parece ser la alternativa de mayor potencialidad en el tratamiento de tumores malignos. Experimentalmente se ha logrado demostrar, que la inyección de linfocitos tomados del conducto torácico de ratas especialmente inmunizadas contra determinado tumor, logra proteger a las ratas, donde estos linfocitos se transfunden, de la acción de determinados agentes carcinogénicos, o contra el trasplante de un tumor. Es decir, se empieza a emplear en el control de los tumores malignos, mecanismos similares a los empleados contra las bacterias y hongos, cuando se hace una transferencia pasiva de inmunidad celular. En animales de laboratorio, el empleo de suero antilinfocítico, acelera la evolución de los tumores malignos. En la clínica se ha observado que su empleo como manera de asegurar el éxito en los trasplantes renales, ha llevado, conjuntamente con el de otras drogas inmunosupresoras, a que la incidencia de tumores malignos en los pacientes que reciben

trasplantes renales, sea apreciablemente mayor que en el resto de la población. Los tumores que histológicamente en el humano se encuentren rodeados de linfocitos y macrófagos crecen lentamente.

La observación clínica infrecuente, pero debidamente documentada, de la detención del crecimiento de tumores, o la regresión, desaparición y curación espontánea de los mismos, se debe indudablemente, a reacción del mecanismo inmunológico de ese organismo, que permite la inhibición y supresión paulatina del tumor.

INMUNOTERAPIA

La radioterapia y la quimioterapia, son en cierta forma contraproducentes, en el tratamiento del cáncer pues si bien es cierto que pueden destruir y controlar células malignas, por otra parte, deprimen el sistema inmunológico. Hasta el momento los resultados prácticos con métodos diferentes son limitados, pero las perspectivas para el futuro son extraordinarias.

El concepto, bien fundado por cierto, de que la aparición del cáncer, está reflejando una deficiencia en el mecanismo inmunológico, ha llevado a iniciar en forma amplia, en todos los centros científicos del mundo, la inmunoterapia del cáncer, acudiendo a métodos no específicos y a inmunización activa específica.

Entre los métodos no específicos, el más socorrido es la aplicación del BCG. Se acumulan evidencias en favor del efecto del BCG, como estimulante de las resistencias del organismo, contra diferentes antígenos. Los estudios de Mathé, en Francia, parecen estar demostrando el efecto favorable del BCG, en el control de algunos tumores y específicamente en la leucemia linfoblástica, en la cual, ha logrado este autor, obtener resultados sorprendentes con su empleo repetido. Igualmente, la literatura reporta ya estudios epidemiológicos que parecen demostrar, que los niños que reciben la vacunación del BCG, tienen una incidencia de leucemia, que es prácticamente la mitad de la de los grupos controles que no han recibido la vacunación.

Se ha empezado a emplear el BCG en el tratamiento del melanoma y coriocarcinoma, en forma concomitante con la quimioterapia, con resultados alentadores. Su aplicación local dentro de las metástasis o en los residuos de un tumor extirpado puede contribuír muy favorablemente a controlar a "curar" el tumor.

Entre los métodos específicos están : La seroterapia. Consiste, en la aplicación de sueros inmunes, obtenidos por la inyección de células malignas en un animal de laboratorio o en una persona con dolencia maligna similar a la del donante. Se han logrado resultados satisfactorios. Parece establecido, que el suero de pacientes convalecientes, que han sufrido el linfoma de Burkitt, ha inducido remisiones apreciables de duración de 3 a 4 semanas, cuando se aplica a enfermos con este mal. Igualmente, se empieza a emplear la asociación de isótopos radioactivos agentes citotóxicos, con anticuerpos antitumorales que llevan estas sustancias específicamente a las células malignas. La seroterapia tiene sin embargo, limitaciones serias, por cuanto los anticuerpos trasfundidos, son de duración limitada y es difícil obtener concentración adecuada en los sueros. La inoculación de extractos de tejidos, a los animales en los cuales se pretende introducir el antisuero, lleva a la producción de anticuerpos no sólo contra los antígenos específicos de las células tumorales, sino contra los antígenos de los tejidos del paciente en donde está el tumor y en consecuencia, el antisuero desencadena algunas reacciones inmunológicas indeseables.

La aplicación tópica de 2,4 dinitroclorobenceno está dando resultados alentadores en el control de las lesiones malignas de la piel, bien sea Ca. espinocelular o basocelular.

Varios investigadores están empleando el Factor de Transferencia en el tratamiento de lesiones residuales de tumores malignos tratados quirúrgicamente o por medio de la radioterapia.

Inmunización activa específica. En algunos centros se ha empleado la técnica de tomar pacientes con tumores inoperables de características similares y hacer trasplantes o inyecciones de células malignas de un paciente a otro que tenga la misma enfermedad y a la vez, de éste, al primero. En esta forma, se obtienen sueros, que una vez extraídos de cada paciente e inyectados en el que sirvió de donante, producen remisiones satisfactorias y en algunos casos prolongadas. El empleo de la inmunidad cruzada, no ya de anticuerpos, sino de linfocitos, ha producido también algunos resultados satisfactorios, pero nuevamente los antígenos HL-A de los tejidos normales, impiden que los resultados sean uniformes. La transformación de linfocitos, en forma inespecífica, con fitohemoaglutininas y su inyección posterior al paciente que tenga un tumor, ha producido en algunos casos, resultados alentadores.

Posibilidad de tratamiento quirúrgico en pacientes con tumores malignos. Otra aplicación indirecta del aspecto inmunológico en el tratamiento del cáncer, consiste en la evaluación de pacientes para saber cuáles pueden beneficiarse de una resección quirúrgica. La inmunidad, especialmente la mediada por células, está deprimida en las neoplasias, pero en forma especial en las linforreticulares. Morte y colaboradores, han empleado la reacción del dinitroclorobenceno, como método pronóstico. Esta sustancia aplicada en la piel, desencadena sensibilidad cutánea tardía, produce 48 a 72 horas después de aplicada, la aparición de eritema e induración, similar a la producida por la tuberculina.

Con el empleo de esta técnica, se ha demostrado, que los pacientes que tienen alguna oportunidad de cruación o mejoría apreciable por resecciones quirúrgicas, se sensibilizan al dinitroclorobenceno en un 65% de los casos, (los controles normales en un 95%). Los pacientes que se consideran prácticamente incurables, se sensibilizan al dinitrocloro-benceno únicamente en un 35%. Por lo tanto, esta prueba, podría llegar a tener alguna importancia desde el punto de vista pronóstico y de orientación, en el manejo quirúrgico de las neoplasias, ya que cuando es negativa; indicaría una limitación muy seria en el estado inmunológico, lo cual indudablemente, llevaría a lograr resultados poco satisfactorios con la resección del tumor.

Refuerzo Inmunológico. Al inocular células tumorales muertas en un animal receptor, se obtiene la producción de anticuerpos contra estas células. Si semanas o meses más tarde se hace el trasplante de una porción viable del tumor, se observará que el tumor implantado, crece con mayor rapidez en estos animales que en los controles o sea en aquellos en los cuales no hubo el contacto previo con las células tumorales. Este denómeno ha sido denominado encarecimiento.

Este tipo de experimentos, ha dado origen a una serie de estudios muy importantes, desde el punto de vista de tolerancia inmunológica y cáncer. Los anticuerpos formados en el primer contacto con el antígeno, cubrirían las células de tumor una vez injertados y las protegerían de la acción de los linfocitos, o sea de los mecanismos inmunológicos celulares. En otras palabras, la reacción inmunológica inicial de tipo humoral protege a las células tumorales, de la acción del sistema inmunológico mediado por células.

De las observaciones experimentales anteriores, se deduce que, en teoría al menos, puede llegar el momento en el cual sea factible controlar biológicamente la producción de anticuerpos protectores de los tumores y en consecuencia, quedar éstos sometidos a la acción directa de las células con actividad inmunológica, capaces, en muchos casos, de destruír el tumor. Con este enfoque se adelantan una serie de investigaciones importantes que parecen prometedoras en el campo de control de tumores.

INMUNODIAGNOSTICO

La transformación maligna se acompaña frecuentemente de producción de macromoléculas, que normalmente sólo son sintetizadas por células embrionarias. Este fenómeno se conoce como expresión retrogénica. Enzimas. Existen 5 isoenzimas de la fosfatasa alcalina, una de ellas se encuentra en la placenta en los últimos meses del embarazo, otra, llamada isoenzima Regan, es frecuente en pacientes con carcinoma bronquial y en cirrosis hepática. Su concentración en el plasma disminuye proporcionalmente a la disminución del tamaño del tumor que la

produce, lo cual permite emplearla como índice del resultado de medidas terapéuticas. Hormonas. Los tumores bronquiales producen varias hormonas. El coriocarcinoma produce gonadotrofinas y su dosificación es igualmente útil para evaluar el curso de la terapia antitumoral. Antígeno carcinoembriónico. Es una glucoproteína producida por células cancerosas de tumores del colon, nunca por el tejido normal. Su determinación por procedimientos de radioinmunoensayo, se ha convertido en un método útil en el diagnóstico de la entidad y apreciación de su evolución. Fetoproteínas. Aparece en pacientes con hepatomas y parece que su determinación en el plasma pueda llegar a tener importancia desde el punto de vista de diagnóstico precoz de la entidad. Factor inhibidor de los macrófagos. En condiciones normales, los linfocitos activados por un Ag., producen factores que activan a los macrófagos (factor armador). Los Ags. tumorales tienen la capacidad de modificar esta respuesta y hacer que los linfocitos produzcan un factor con efecto contrario, es decir que inhiben la actividad de los macrófagos. La dosificación en el plasma de este factor empieza a tener aplicación clínica ya que parece que pueda convertirse en una prueba de gran sensibilidad para el diagnóstico precoz de muchos tipos de cánceres.

ALERGIA _ HIPERSENSIBILIDAD

No es fácil definir que es alergia hipersensibilidad. Hace apenas 10 años, los textos de " Alergia " incluían las enfermedades del colágeno, las llamadas autoinmunes y muchas de las entidades producidas por"virus lentos", El campo de la alergia se ha ido restringiendo, pero aún no hay una delimitación franca con las otras enfermedades en las cuales hay un componente importante de fenómenos inmunes.

Alergia. Llamaremos alergia a toda reacción inmune nociva al organismo, mediada por IgE o por linfocitos T, que se desencadena contra Ags. externos no patógenos, en personas que por predisposición genética (atopia), se sensibilizan en un primer contacto con ellos.

Esta definición deja por fuera, la mayoría de las reacciones llamadas de hipersensibilidad retardada. Esta omisión es intencional. Consideremos que se han conservado indebidamente conceptos que hoy resultan inadecuados. La tuberculina y demás reacciones cutáneas llamadas de hipersensibilidad, no son a nuestro juicio, cosa diferente que manifestaciones normales de inmunidad celular contra Ags. patógenos externos, conocidos previamente por el organismo. Por otra parte considerar que las manifestaciones tisulares de la tuberculosis, la lepra, la sarcoidosis y las micosis sistémicas, por ejemplo, sean reacciones de "hipersensibilidad" celular, es a nuestro juicio un error. Si algo anormal hay en estas reacciones, en las enfermedades anotadas, es una deficiencia, un no ser capaz de vencer un agente, no muy patógeno por cierto. Es decir más que una hiper, estas reacciones indican una hiporespuesta del sistema inmunitario de defensa. (W. Rojas, 1976).

Estas consideraciones nos llevan a retirar del capítulo de alergia toda reacción inmunológica anormal contra Ags. patógenos externos y toda respuesta contra Ags. internos no patógenos.

Las reacciones normales de inmunidad, llevan al daño del Ag.; las de hipersensibilidad, al daño del huésped por el Ag.

Las reacciones alérgicas pueden ser inmediatas o tardías, las primeras, se deben a Acs., las segundas, al efecto de células inmunológicamente activas.

<u>Alergeno</u>. Se denomina así, a los Ags., que desencadenan las reacciones alérgicas. Son siempre externos al organismo, en contraposición a los Ags., responsables de las reacciones de autoinmunidad, en las cuales son intrínsecos o propios del organismo.

<u>Atopia</u>. La predisposición de un organismo a ser sensibilizado contra un Ag. no patógeno, que normalmente se pone en contacto con él, y contra el cual no reaccionan la mayoría de los individuos.

Sensibilización. Se denomina así, a la serie de reacciones que ocurren en un organismo genéticamente predispuesto, ante la presencia de un alergeno y que son responsables de las manifestaciones alérgicas, cuando éste se pone en contacto con el organismo por segunda vez.

Anafilaxis. (Anti-profilaxis). El término lo introdujo Richet, premio Nobel, quien descubrió, experimentalmente en animales, que la aplicación de una segunda dosis de Antitoxina, en lugar de proteger al huésped, producía en él una reacción, frecuentemente mortal, que él consideró antiprofiláctica o anafiláctica. El fenómeno se explica, porque la antitoxina, es preparada en animales de diferente especie, y al ser inyectada, se introducen conjuntamente con ella, las proteínas del animal empleado. El organismo receptor, desencadena Acs., contra estas proteínas "extrañas", que reaccionarán violentamente en los individuos atópicos, si nuevamente vuelven a ser introducidas en el organismo. Por tratarse de una reacción de tipo alérgico, se liberan, ante la llegada del alergeno, gran cantidad de las llamadas sustancias mediadoras, con la producción de una intensa vasodilatación que puede llevar al shock y a la muerte. La anafilaxis es por lo tanto una reacción alérgica generalizada.

La anafilaxis puede ser producida por: 1) inyección de productos biológicos de tipo diagnóstico o terapéutico, preparados en animales, y que llevan partículas protéicas con potencialidad antigénica, provenientes del plasma, de éstos animales (vacunas, antitoxinas Ags. de diagnóstico); 2) toxinas de origen animal, (picaduras de avispas y abejas); 3) drogas. En este caso debe tenerse especial cuidado en no confundir el poder tóxico de una droga con su capacidad alergénica. El primero se presenta en todos los individuos cuando la dosis administrada se incrementa por encima de la tolerancia normalmente por un organismo, la segunda, la capacidad alergénica, se va a manifestar únicamente en un porcentaje reducido de personas que genéticamente tienen la predisposición a sensibilizarse contra una o varias drogas, dando ulteriormente respuestas "alérgicas" al contacto con dósis mínimas (no tóxicas). Los más comunmente responsables de este segundo tipo de reacciones son : penicilinas, sulfas, procainamida, compuestos yodados y mercuriales,etc.

La respuesta anafiláctica tiene un órgano de choque en cada especie animal. En el hombre las manifestaciones pueden ser únicas o mixtas según se expresen en la piel, en el sistema respiratorio, en el cardiovascular, en el digestivo, o simultáneamente en dos o más de estos órganos o sistemas. Segundos o minutos después del ingreso del Ag. en personas ya sensibilizadas a él, se presenta, según el órgano de choque, lo siguiente: si en la piel, urticaria; espasmo laríngeo, opresión en el pecho, tos, disnea, espasmo bronquial y cianosis, en el sistema respiratorio; o bien, dolor cólico abdominal con vómito y diarrea si el sistema de choque es el digestivo. En el caso de que la respuesta sea a nivel cardiovascular, habrá taquicardia, opresión retroesternal, disnea, hipotensión y colapso circulatorio.

Enfermedad del suero. Ocasionalmente se presentan cuadros que recuerdan esta entidad (ver autoinmunidad) porque el Ag. desencadene la producción de cantidades masivas de IgE, que entren en la circulación y formen los complejos inmunes que se depositen a nivel de los capilares bien sea en piel o riñones.

MECANISMO GENERAL DE LAS REACCIONES ALERGICAS

En el ser humano, este tipo de reacciones, se producen por acción del Ag. con Acs., de tipo IgE. Estos Acs, se unen a la superficie de las células, principalmente mastocitos, por la porción Fc de la molécula. La reacción Ag-Ac en la superficie de los mastocitos, desencadena una serie de procesos enzimáticos en el interior de la célula, que llevan a la liberación de varios agentes farmacológicos llamados mediadores y que son principalmente los siguientes:

a) Histamina. Producida primordialmente por los mastocitos, pero también por eosinófilos, neutrófilos y plaquetas. Estas células se encuentran en todo el organismo y liberan la histamina cuando se produce en su superficie la reacción Ag-Ac (alergeno-IgE). La histamina se encuentra en ellas, en forma de gránulos inactivos. Su liberación produce pápula con edema y enrojecimiento por vasodilatación. Por otra parte, hay constricción de los músculos lisos, especialmente en los bronquiolos. El pulmón es el órgano más rico en histamina.

b) Serotonina. Sustancia que se encuentra en las plaquetas y que por reacción Ag-Ac, se pone en liberación y refuerza la acción de la histamina, en cuanto al incremento de la permeabilidad capilar. Desde el punto de vista vascular, es una sustancia vasoconstrictora.

c) Kininas. Se forman en el plasma, por la acción de la calicreína y el tripsinógeno. Los principales son la bradikinina y la calidina, polipétidos que dan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, dolor local y producen caída de la presión arterial. La histamina actúa 20 segundos después del ingreso del alergeno, la bradi - quinina sólo después de los 15 o 20 minutos.

d) Sustancia Reacción Lenta (SRS), como su nombre lo indica, es un elemento de actividad tardía; se libera especialmente por el pulmón y los leucocitos después de que entra en circulación la histamina producida por la reacción Ag-Ac, y su efecto se manifiesta por con - tracción prolongada de la musculatura lisa. Parece que esta sustancia pueda tener gran importancia en el esclarecimiento de la fisiopatología del asma bronquial.

e) Acetilcolina. Se libera en la sinapsis parasimpáticas de las glándulas de la mucosa respiratoria y aumenta la secreción de mucus.

f) Prostaglandinas. Tienen importancia a nivel del árbol respiratorio en donde normalmente se producen la PGE_1 y la PGE_{2a}, la primera con poder broncodilatador y la segunda broncocostrictor. En las reacciones alérgicas se rompe el equilibrio por incremento en la producción de las segundas.

Las reacciones alérgicas y anafilácticas que se producen en el orga - nismo, gracias a las cuales se liberan las sustancias mencionadas, pueden ser de tipo local o sistémico, dependiendo especialmente de la puerta de entrada del antígeno. Si la reacción Ag-Ac tiene lugar en la mucosa, se produce una reacción local (rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo y diarrea de carácter alérgico).

Si el antígeno llega parenteralmente, por inyección o picadura de insectos, sobreviene una reacción generalizada llamada anafiláctica, que se caracteriza por broncoespasmo, edema laríngeo (disnea y cianosis) caída de la presión arterial, que puede llevar al shock, y reacción, que puede ser tan intensa, que lleve a la muerte.

IDENTIFICACION DE LA I_g E

Las I_{gs}, G, A y M, se pueden poner en evidencia, por reacciones in vitro. En cambio la I_g E requiere generalmente, para su identificación en el suero, pruebas especiales de Inmunodiagnóstico. Esta I_g. se diferencia de las otras, por su tendencia a adherirse a la superficie de las células, por lo cual la reacción antígenoanticuerpo ocurre en la superficie de éstas y no en los líquidos intersticiales o en el plasma. Este tipo de reacción, es el responsable de las manifestaciones clínicas de la mayor parte de las molestias alérgicas y anafilácticas, del asma alérgica y de las manifestaciones de sensibilidad a las drogas. La I_g E, no pasa la placenta. En las pruebas cutáneas, para poner en evidencia la presencia en células o tejidos de la I_g E, se hace una aplicación intradérmica o por escoriación, del antígeno correspondiente, obteniéndose en el caso positivo, la aparición de pápula y eritema.

Cuando se desee investigar, si determinado plasma, tiene pequeñas cantidades de I_g E como anticuerpo contra un antígeno específico, puede acudirse a la prueba de Prausnitz-Küstner que se practica en la siguiente forma:

1) En una persona normal, se inyecta subcutáneamente, suero del paciente que se desea estudiar (Tiene el peligro de la posibilidad de transmisión de hepatitis).

2) Luego se inyecta al antígeno en estudio, en el lugar de la piel de la persona sana, que se ha sensibilizado con el suero que posiblemente contiene el anticuerpo.

3) 15 a 20 minutos más tarde, aparecerá pápula y eritema en el sitio de estudio, lo cual indica que existían en el suero, anticuerpos (I_g E) contra el alergeno o antígeno investigado.

ALERGENOS

Están representados por sustancias de origen animal o vegetal con estructuras químicas especiales, no totalmente identificadas, responsables de desencadenar en el organismo predispuesto, una reacción de producción de anticuerpos tipo I_gE. Se originan primordialmente en polenes de plantas, esporos de hongos, productos de descamación de epitelios animales, insectos y parásitos y algunas sustancias orgánicas no protéicas de origen vegetal. No obstante su diversidad de origen y de constitución química, tienen algunas características generales. La mayoría, cuando están en solución, imprimen a ésta un color café claro, son termoestables y resisten la digestión por enzimas proteolíticas. Son inmunológicamente débiles tanto para el hombre como para los animales de laboratorio. Parece que cualquiera que sea su orígen, todos contienen en su estructura molecular radicales o terminaciones lisina-amino-azúcar, los cuales se repiten periódicamente dentro de la molécula y que parecen ser los responsables de la capacidad alérgénica. Las drogas representan un grupo especial, que en los individuos suceptibles desencadenan reacciones alérgicas bien sea directamente o por medio de alguno de sus metabolitos.

POLENES

Son alergénicos aquellos que son trasmitidos por el aire y que tienen un tamaño que fluctúa entre 10 y 100 micras. Partículas de mayor tamaño no son trasportadas adecuadamente por el aire. Inhaladas por un individuo, se depositan en la mucosa del árbol respiratorio alto pero por su tamaño no pasan del árbol bronquial y en consecuencia no llega a los alveolos. Las condiciones climáticas influyen en la mayor o menor polinización de las plantas. La lluvia precipita el polen y en consecuencia disminuye su concentración en el aire. El viento permite su expansión por áreas grandes, y así ha sido posible identificar

algunos polenes a alturas hasta de 4.000 metros y a distancias de 600 kilómetros adentro del mar. Las malezas son las principales responsables de la producción de polenes alergénicos y en las épocas de polinización, se producen concentraciones en el aire de varios miles de granos de polenes por metro cúbico de aire. La producción de polen tiene períodos muy fijos en los países de estaciones, especialmente en el verano y en el otoño y en consecuencias las manifestaciones clínicas tienen una clara periodicidad. En los países tropicales la producción de polen tiene lugar en todas las épocas del año, y en consecuencia la producción de enfermedades alérgicas por ésta causa puede presentarse en cualquier período y ser en cierta forma más crónica que en los países de estaciones. Este fenómeno se agrava para las formas crónicas en los trópicos, por cuanto existe alergenidad cruzada entre diferentes polenes, que pueden adquirir su mayor concentración en el aire en forma sucesiva durante 12 meses del año. Las flores de estas malezas responsables de la producción de alergenos, son por lo general imperfectas o unisexuales en las cuales, los órganos productores de polenes están en flores diferentes a aquellas encargadas de la producción de semilla. La fecundación requiere por lo tanto la participación del aire en la expansión del polen. Estas flores carecen por lo general de las características de coloración vistosa común a las flores bisexuales que se polinizan por la participación de insectos.

La familia más importante está constituída por la compositade, que tiene más de 15.000 especies. Dentro de esta familia, el grupo más importante es el de las ambrosieae, que incluye todas las variedades de la maleza llamada ambrosía (ragweed). Otra familia importante es de las artemisias, conocida vulgarmente como salvia. En segundo lugar están los pastos o gramíneas, que incluyen más de cien especies entre los cuales están algunos de los cereales. Finalmente los árboles especialmente las acacias, los álamos y en grado menor de alergenicidad, los pinos. Estos últimos son los que producen mayor cantidad de polen.

HONGOS

Son de una gran variedad y sus esporos se exparsen por el aire por mecanismos especiales siendo unos de ellos favorecidos por la humedad, otras por la sequedad, otras por el viento. Las habitaciones son ricas en esporos de hongos especialmente en aquellos lugares apartados de la luz, en donde la humedad sea mayor y en donde se acumulen restos orgánicos que faciliten la fermentación. Los géneros de hongos responsables de reacciones alérgicas varían de acuerdo con la región geográfica, la altura sobre el nivel del mar, la humedad, luminosidad, etc. y en consecuencia es imposible hacer enumeraciones detalladas de ellos. En términos generales se consideran de importancia desde el punto de vista de las alergias los penicilium, hormodendrum, ulzarium, puluralia, aspergilus, alternaria, mucor.

INSECTOS

Restos protéicos de diferentes insectos, pueden ser responsables de reacciones alérgicas, bien sea porque alcancen concentraciones altas en la atmósfera, o porque hagan parte del polvo común de las habitaciones. Las siguientes clases de artrópodos pueden tener implicaciones en los casos de alergia. Aracnidos (arañas, polillas); crustáceos pero especialmente todos los ordenes de exápodos o insectos. Los ácaros adquieren gran importancia, como constituyentes del polvo de las habitaciones, son insectos microscópicos y varias especies se reconocen hoy como responsables del asma bronquial, especialmente los Phyroglyebidas, acaridae, chayplidae, acaronychidae etc. En coocentraciones tan bajas como de uno por 10 millones pueden desencadenar ataques de asma. Otros insectos tienen importancia desde el punto de vista de reacción alérgicas, porque el picar inyectan toxinas. Moscas, mosquitos, pulgas, arañas, producen la reacción por los productos que pueden inocular, generalmente sin mayor importancia o gravedad y la reacción se limita a lesiones tipo urticaria, papulares, vesículas. La sensibilidad se puede presentar rápidamente después del contacto inicial, pero por lo general el individuo va perdiendo la suceptibilidad a la picadura de estos insectos, posiblemente por

producción espontánea de Acs de tipo bloqueador. Lógicamente estas reacciones iniciales no son producidas por anticuerpos sino por las toxinas o venenos inyectados, ricos en vitaminas, kininas, acetil - colina y ácido fórmico. No obstante las picaduras de algunos insectos pueden ser fatales, si el individuo ha sido previamente sensi - bilizado y ha formado anticuerpos tipo IgE, lo cual determinará que exposiciones ulteriores o picaduras por el mismos insecto, puedan dar reacciones de anafilaxis bien sea local o sistémicas. Los Himenopteros son los que con mayor frecuencia pueden producir este tipo de reacciones graves o fatales, especialmente las abejas y las avispas.

Los dípteros dentro de los cuales están los mosquitos o zancudos, el tábano y la mosca casera, producen reacción directa por la picadura, e indirecta por los alergenos de las pequeñas escamas de sus alas, que caen y van a integrar el polvo de las casas. Los hemípteros como chinches y pitos, tienen igualmente doble efecto por la picadura, y por los dentritos protéicos que entran a constituír el polvo casero. Las

<u>Alérgenos ingeridos.</u> Pueden producir la llamada alergia intestinal, mal definida y de difícil comprobación. Pero pueden además, desencadenar reacciones de tipo urticaria y aun conjuntivitis, rinitis y posiblemente asma. En algunos casos parece que la reacción se desencadena por productos originados en la digestión parcial del alimento, en otros por la ingestión anormal, (defecto local), de moléculas que normalmente no ingesan íntegras al interior del organismo. Defectos de la mucosa permitirían, en los primeros días de vida, la entrada al organismo de moléculas que desencadenarían la sensibilización condi - cionando la respuesta anormal ante ulteriores contactos con el mismo alimento. La leche, los cereales, algunas frutas, los crustáceos, peces, algunas carnes y el huevo son los alimentos más frecuentemente incriminados.

Los alérgenos de contacto más comunes son :

EL BICROMATO DE POTASIO, que se emplea en productos usados en joyería de fantasía, fabricación de relojes, algunos elementos plásticos, productos cromados y algunos acabados en cuero.

SULFATO DE NIQUEL. Empleado igualmente en joyería, fabricación de relojes, correas, cinturones y artículos a base de acero inoxidable.

FORMALDEIDO. En textiles, artículos de tocador para las uñas y la cara.

FENIELNDIAMINA. Colorantes de distintos tonos para pelo, pieles y textiles.

MERCAPTODIENZOTASOL. En artículos de caucho empleados en zapatería.

BALSAMO DEL PERU. Fabricación de cintas adhesivas.

DROGAS DE USO TOPICO, como el sulfato de neomicina, bioformo, mertiolato, piribenzamina, benzocaína y penicilina.

Muerte de cuna. La etiología de esta misteriosa enfermedad, que mata un buen número de niños en los primeros seis meses de vida, parece que empieza a esclarecerse. Para los ingleses, la enfermedad es una manifestación o reacción anafiláctica producida en los lactantes alimentados artificialmente. La leche de vaca, sensibilizaría el árbol respiratorio, a donde llegaría por vómito o regurgitación. Una vez sensibilizado el pulmón, un nuevo episodio de vómito, el cual puede ocurrir estando el niño dormido, desencadenaría una reacción anafiláctica mortal. El síndrome no se presenta en niños amamantados al seno.

RINITIS ALERGICA

Se trata de una entidad desencadenada por el contacto de alérgenos con la mucosa nasal y en la cual se liberan todos los mediadores de las reacciones alérgicas, como Histamina, sustancia de reacción

lenta, y el factor Quimiotáxico de los Eosinófilos. En esta reacción la liberación de la Histamina prima sobre la sustancia de reacción lenta, lo cual permite que los antihistamínicos tengan un efecto favorable en el tratamiento, cosa que no ocurre en el asma bronquial en la cual la reacción primordial está mediada por la sustancia de reacción lenta, siendo el efecto de la Histamina pasajero y de menor importancia. La Rinitis es desencadenada por alérgenos que entran en el aire, especialmente Polenes. Las manifestaciones clínicas tienen la característica de ser cíclicas y presentarse en aquellas épocas del año en las cuales el contenido de polen al cual sea sensible el paciente, aumente en el aire.

Clínicamente la entidad se manifiesta por congestión nasal con rinorrea que puede acompañarse de tos y aún de broncoespasmo. Es frecuente el estornudo y la congestión de la mucosa respiratoria alta puede ser tan marcada, que dé una obstrucción completa de las fosas nasales. El estímulo alergénico a la mucosa y la congestión periódica y progresiva de ésta puede dar lugar a la formación de verdaderos pólipos, que hagan imperativa una resección quirúrgica para restablecer la permeabilidad de las vías respiratorias. La molestia de la rinitis en los países en donde no hay estaciones, puede ser menos intensa pero con tendencia a hacerse más permanente, y a manifestarse en épocas diferentes del año, por cuanto es frecuente que estos pacientes sean sensibles a distintos polenes. Como se mencionó, todas las manifestaciones alérgicas se presentan en individuos con alguna tendencia de tipo atópico, que parece estar determinada genéticamente, y puede tener relación con la constitución antigénica de los tejidos del individuo desde el punto de vista de los grupos HLA.

La terapia con antihistamínicos ofrecen en estos pacientes, resultados aceptables. La inmunoterapia a base de desensibilización, puede inducir mejorías apreciables y prolongada y aún curaciones, por la formación de anticuerpos bloqueadores.

ASMA BRONQUIAL

Puede ser de dos tipos, extrínseca o intrínseca. La primera es esencialmente alérgica o enfermedad de tipo inmunológico. La segunda, continúa siendo una enfermedad misteriosa en cuanto a su fisiopatología, y si bien es cierto que el mecanismo inmunológico debe jugar algún papel importante en ella, la participación de ésta no está esclarecida.

La mayor parte de los pacientes con asma tienen elevación de la Ig^E en el suero, y sus leucocitos lavados producen la liberación de histamina cuando se ponen en contacto con algún alérgeno específico. Su suero sensibilizará la piel de personas no alérgicas, cuando se inyecta en ellas, el alérgeno específico.

Los alérgenos responsables del desencadenamiento del ataque del asma y de la sensibilización previa, suelen ser partículas de 10 a 100 micras, por lo cual no pasan más allá de los bronquiolos terminales. Los alérgenos de menor tamaño, como algunos esporos de hongos, desencadenan otro tipo de afección pulmonar [illegible] a continuación, que se conoce con el nombre de alveolitis alérgica. Los alérgenos desencadenantes de un ataque asmático son múltiples, como polenes de flores, residuos de caspas de animales, productos vegetales, esporos de hongos, residuos bacterianos. Estos últimos explican el por qué en ocasiones, infecciones respiratorias altas, como rinitis o sinusitis, pueden desencadenar problemas asmáticos por el mecanismo alérgico, al producir Ig^E, contra radicales antigénicos de las bacterias responsables de la infección, en la parte alta del tracto respiratorio.

La misma predisposición genética que se mencionó al hablar de la rinitis alérgica, juega indudablemente un papel en el desencadenamiento del asma, ya que el contacto con todos los alérgenos que existen en cualquier momento en el aire, no sensibilizan, sino a un reducido número de pacientes. La posibilidad de que exista una deficiencia inmunológica, adquiere cada día mayor fuerza, ante los resultados de estudios de investigación clínica y que ponen en evidencia, la deficiencia en la Ig^A en estos pacientes. Así, algunos alérgenos tipo polenes, bacterias o virus, que

deberían ser antagonizados a nivel de las secreciones del árbol respiratorio, por la inmunoglobulina A, al estar ésta deficiente o anormal en su funcionamiento, permitiría el contacto de estos alérgenos con la mucosa respiratoria y la consecuente producción de inmunoglobulinas E.

Recordemos que la IgE, es citofílica y que una vez producida por el primer contacto del paciente con determinado alérgeno, se adhiere por los extremos terminales de sus cadenas pesadas, a la superficie de los mastocitos, células muy abundantes en la mucosa del árbol respiratorio; ahí queda en espera de la llegada de nuevas partículas antigénicas, y al establecer contacto con ellas, se inicia todo el mecanismo de inflamación, responsable de la manifestación alérgica. En segundos se libera histamina, con lo cual hay edema de la mucosa y se inicia un espasmo de la musculatura lisa, responsable directo del ataque asmático. Quince a veinte minutos más tarde, se inicia la liberación de la sustancia de reacción lenta, posiblemente por influjo directo de la histamina, y ésta produce un broncoespasmo mayor y más prolongado que el producido por la histamina. También se libera una prostaglandina, la PGF-2a que tiene igualmente un efecto broncocostrictor. Finalmente, se modifica la producción de las catecolaminas, rompiéndose el equilibrio entre las que obran sobre los receptores alfa y las que obran sobre los receptores beta, desequilibrio que incrementa el broncoespasma. Recordemos que el adecuado funcionamiento de los receptores beta, requiere una actividad normal de la adenilciclasa, sistema enzimático que estaría deficiente, congenitamente, en los asmáticos, y que sería responsable de que el efecto de los receptores alfa, activados por las catecolaminas, superara el efecto de los beta o broncodilatadores.

De lo expuesto se deduce el modo de actuar de las diferentes drogas que se emplean en el tratamiento de esta entidad. El Cromolin-Sódico, impide la degranulación de los mastocitos que ocurre al contacto de las moléculas de IgE adheridas a su superficie, con el alérgeno de las moléculas de IgE adheridas a su superficie, con el alérgeno que entra por vía respiratoria. En consecuencia su efecto será únicamente de tipo profiláctico, ya que efectuada la degranulación, el proceso no puede ser bloqueado por esta droga. En la prevención de los ataques de asma, el empleo de esta

sustancia es de resultados alentadores. La efímera acción de la histamina, hace impracticable el empleo de los antihistamínicos en un ataque asmático. El predominio de la acción de la sustancia de la liberación lenta, de la alteración en el metabolismo de las catecolaminas, y el posible efecto de las prostaglandinas desencadenantes del espasmo muscular, sólo puede ser controlado con el empleo de las xantinas, cuyo efecto favorable se debe a la relajación del músculo liso. Otro posible mecanismo de acción de las xantinas, sería el de regular la eficiencia de la adenil-ciclasa. El Isoproterenol, estimula los receptores beta que son broncodilatadores. El efecto de una de las drogas más útiles y más empleadas en el tratamiento del asma, los cortico-esteroides, sigue siendo desconocido. Se sabe que son drogas "anti-inflamatorias", pero la manera como ejercen esta función, no está clara, por cuanto no inhiben la degranulación de los mastocitos, ni impiden tampoco la producción de la sustancia de liberación lenta. Para algunos, su efecto favorable se debería a una sensibilización de las células al efecto de las catecolaminas.

La inmunoterapia, con los procedimientos de desensibilización, logra mejorar a muchos pacientes y curar unos cuantos.

ALERGIA A DROGAS

Las drogas pueden ser nocivas, bien por sus efectos tóxicos o bien porque, en personas susceptibles, desencadenen reacciones alérgicas. Las drogas que más frecuentemente son responsables de reacciones alérgicas, se encuentran entre las más comúnmente empleadas. La penicilina, las sulfas, el ácido acetilsalicílico (Aspirina), son responsables del 90% de las reacciones alérgicas a drogas.

La administración oral del medicamento desencadena las alergias cutáneas como urticaria y dermatitis exfoliativa. La vía parenteral, es responsable de ataques asmáticos y sobre todo, de muerte por shock anafiláctico. El poder alergénico de las drogas es variable. Entre los antibióticos, la penicilina es la más alergénico, 50 veces más que las tetraciclinas; las aspirinas más que los otros analgésicos. La estructura química de

los medicamentos más alergizantes es diferente, pero tienen en común, la presencia de uno o dos anillos cíclicos, a los cuales se adhieren cadenas laterales, como ocurre con la aspirina, la penicilina, la fenacetina, el piramidón, los barbitúricos, y las sulfas. El peso molecular, suele ser muy bajo, 300 a 500 y en consecuencia, su efecto se explica únicamente, porque actúan como haptenos, uniéndose a una proteína del organismo a la cual suministran un nuevo determinante antigénico. En la mayoría de los casos, no es la droga directamente la que obra como alérgeno, sino un producto de su metabolito. Concretamente en el caso de la penicilina, los metabolitos del grupo peniciloil, son los más alergénicos.

AUTOINMUNIDAD

ENFERMEDADES CON FENOMENOS INMUNES NOCIVOS

El sistema inmunológico puede actuar anormalmente; por deficiencia, por hiperactividad como en el caso de las alergias y por reacciones anormales en contra del organismo, las cuales dan lugar a las enfermedades llamadas autoinmunes.

Un organismo que funcione normalmente, tiene la capacidad de reconocer " lo propio " y no reaccionar contra ello. Esta facultad la adquiere durante la vida embrionaria, antes de que madure el sistema inmunológico. Durante este período, las células linfoides se ponen en contacto con los innumerables antígenos que existen en cada organismo y aprenden a reconocerlos, quedando inhibidas para reaccionar posteriormente contra ellos. En esta forma se establece y conserva la individualidad biológica.

Después del nacimiento, entra en funcionamiento el timo, y los linfocitos que reciben su influencia, quedan especialmente "entrenados" para reaccionar contra todo lo nuevo que ingrese al organismo. Si la facultad de reconocer lo propio como tal, se pierde, el sistema inmunológico puede empezar a reaccionar contra las células activas, dará lugar a la aparición de una serie de enfermedades llamadas autoinmunes.

El orígen del fenómeno por el cual se empieza la reacción contra lo propio, ha sido motivo de mucha discusión. Las principales teorías esbozadas hasta el momento son las siguientes :

1. Antígenos secuestrados. Según este concepto, la enfermedad autoinmune se desencadenaría, porque terminaciones antigénicas que normalmente no están expuestas al sistema inmunitario, se pondrían en determinado momento, en contacto con las células inmunológicamente activas. El factor determinante de este contacto podría ser un trauma o una infección. Es bien sabido por ejemplo, que existe la barrera hematoencefálica y que ella impide la llegada de células linfoides al sistema nervioso central. Según esta teoría, si por cualquier mecanismo se rompe esta barrera y entran linfocitos al sistema nervioso central, estos inician una reacción en cadena que lleva a la producción de linfocitos inmunológicamente activos, contra los diferentes antígenos del sistema nervioso central, que no hayan estado previamente en contacto con el sistema inmunológico.

Algo similar ocurre con las proteínas propias del cristalino, órgano que no tiene circulación propia e interna y que por lo tanto está fuera del contacto de los linfocitos. Si un trauma o una uveitis, lesiona el cristalino y produce su vascularización, o el desprendimiento de alguna de sus proteínas, el ingreso de éstas al torrente circulatorio hará que el sistema inmunológico vea en éstas proteínas un elemento extraño con el cual no está familiarizado y en consecuencia, inicia la producción de anticuerpos y de células activas contra él. En la tiroides existen moléculas protéicas, que están protegidas del contacto íntimo con los linfocitos y que en determinadas condiciones entrarían en contacto con éstos, iniciándose así la producción de anticuerpos y células contra la glándula tiroides.

2. Teoría del clono prohibido. Propuesta por Burnett y según la cual, aparecería un clono o familia de linfocitos, que se liberaría del control del reconocimiento de lo propio, e iniciaría el ataque contra un antígeno específico. Este podría estar situado en riñón, corazón, en la piel, etc. y la reacción inmune contra él, daría lugar a la aparición de enfermedades en esos órganos o sistemas.

3. Teoría de la insuficiencia inmunológica. Según ésta, existiría cierta deficiencia del sistema inmunológico, deficiencia que llevaría al organismo a producir anticuerpos contra lo propio. En favor de esta teoría se encuentra el hecho de que algunas de las enfermedades reconocidas como autoinmunes, son más frecuentes en los estados de inmunodeficiencias.

4. Teoría de los antígenos cruzados. En determinados individuos, existen terminaciones antigénicas similares a las presentes en algunas bacterias, parásitos, o virus que entran en el organismo y al ser obviamente reconocidas como extraños, desencadenarían la producción de anticuerpos contra las terminaciones antigénicas de la bacteria, virus o parásito. Dada la similitud de la molécula antigénica con proteínas de la membrana celular de determinadas células, éstos anticuerpos actuarían simultáneamente contra el antí - geno invasor y contra la proteína propia del organismo. Algunos fenómenos autoinmunes se presentan después de infecciones, lo cual da apoyo a esta teoría.

Cepas de estreptococo, reaccionan cruzadamente con algunas terminaciones del músculo cardíaco y en consecuencia los anticuerpos o células producidas por el sistema inmunológico contra el estreptococo van a actuar contra el miocardio. La vacuna de las rabia, producida en animales de laboratorio, lleva no sólo el anticuerpo contra este virus, sino también contra terminaciones de células nerviosas, similares a las de las neuronas de los seres humanos y en consecuencia, puede producirse una encefalitis por la acción de estos Acs.

5. Modificación de moléculas antigénicas. Infecciones bacterianas, agentes físicos o químicos, podrían modificar la estructura exterior de la membrana celular, en tal forma que la harían extraña al organismo y desencadenarían por lo tanto, la reacción autoinmune. El alfa-metil-dopa produce ciertas alteraciones en la membrana celular del eritrocito que lo hacen más antigénico, al modificar las terminaciones de una de las fracciones del sistema Rh.

6. Timo y enfermedades autoinmunes. El secreto de la aparición de la llamada enfermedades autoinmunes estaría en el Timo. Recordemos que la miastenia gravis, se acompaña casi siempre de timomas o de alteraciones especiales con la aparición de centros germinales en el timo. En la enfermedad de Haschimoto y en el Lupus sistémico, son frecuentes las alteraciones en la estructura histiológica de este órgano. Parece que disminuye la actividad de las células LT de tipo supresor, que normalmente impiden que los LB desarrollen anticuerpos contra autoantígenos. Esto daría lugar a la aparición de Acs. contra los tejidos propios. Algunos estudios experimentales han dado base para pensar que muchas de las enfermedades autoinmunes podrían deberse a infecciones virales a nivel del timo.

7. Insuficiencia del IgA. Las llamadas enfermedades autoinmunes no serían sino manifestación de una deficiencia en el sistema inmunológico que permitiría que otro factor (infeccioso, viral o genético), desencadenara una respuesta del sistema inmunológico contra lo propio. Es frecuente la ausencia de IgA en enfermedades auto - inmunes y es importante recordar la importancia que esta inmuno - globulina juega a nivel de las mucosas para bloquear los virus, e impedir su ingreso al organismo. En consecuencia, además de las alteraciones tímicas que algunos sugieren como causa de inmuno - deficiencia, la ausencia de la inmunoglobulina A, congénita o adquirida, podría ser factor de importancia en el desencadenamiento de enfermedades autoinmunes.

ENFERMEDADES DEL SUERO

Si un Ag. está constituído por moléculas de gran tamaño, es removido de la circulación muy lentamente y puede ocurrir que al aparecer los Acs. que él genera, esté todavía en circulación. Al encontrarse en el plama, Ag y Acs. se forman complejos inmunes que se depositan en la piel, articulaciones, riñón, etc., dando lugar a una serie de manifestaciones clínicas que en conjunto se denominan "enfermedad del suero". Esta entidad era muy común antes de la era de los anti-

bióticos, cuando en el tratamiento de enfermedades infecciosas se empleaba sueros inmunes obtenidos en animales. Los Acs de estos sueros eran proteínas animales extrañas al organismo, que lógicamente desencadenaban la producción de Acs contra ellas. En la actualidad únicamente los sueros empleados en el tratamiento de la picadura de serpientes venenosas, en la gangrena gaseosa y en la antitoxina antitétánica, son de origen animal y pueden dar origen a enfermedad del suero.

Las manifestaciones clínicas aparecen después de 8 días de empleado el suero y por lo regular antes de las tres semanas. Inicialmente hay un cuadro febril con adenopatías, artralgias, neuritis periféricas (especialmente a nivel de C_5 y C_6), y cuadro de nefritis aguda. Pero la precipitación de los complejos inmunes puede tener lugar en el corazón (miocarditis) o en la piel, con un cuadro de vasculitis.

El empleo ulterior del mismo suero puede dar lugar a una gama completa de reacciones inmunes, según que los Acs. producidos ante el primer contacto con la proteína extraña, hayan sido I_gE o I_gG e I_gM. Si lo primero, podrá presentarse un shock anafiláctico, si lo segundo lo más probable es la aparición de enfermedad del suero.

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO O SISTEMICO

Esta enfermedad que abreviaremos en adelante como LED, es de origen desconocido, pero en ella, la alteración en el funcionamiento de los mecanismos inmunológicos, juega un papel muy importante como responsable del daño tisular a nivel de los distintos órganos afectados. La etiología de la enfermedad continúa siendo un misterio, si bien es cierto que en los últimos años los estudios de la investigación clínica han puesto en evidencia una serie de factores que parecen contribuír a su desarrollo y los cuales analizaremos brevemente.

Factores genéticos. La presencia de la entidad, en gemelos idénticos, y la ocurrencia de fenómenos inmunes anormales en parientes próximos a enfermos de LED, hacen pensar en una predisposición de tipo genético.

Virus. Hay un cuadro similar al LED del humano, en híbridos de cepas de ratones negros y blancos de Nueva Zelandia, desencadenado por una infección viral, lo cual hace pensar en la posibilidad de que en el humano, una infección del mismo tipo sea responsable de la enfermedad. El hallazgo de estructuras microtubulares en células del riñón, de la piel y aún en linfocitos en pacientes con LED, hizo pensar que estas correspondían a partículas virales. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que estas formaciones representan cambios degenerativos y no inclusiones virales. No obstante, no está descartada la etiología viral, y la tendencia general es la de que una infección viral, dentro de una predisposición genética, sea factor importante.

Inmunodeficiencia. Para muchos, la aparición de cualquier enfermedad de tipo autoinmune, no es sino una manifestación de alguna deficiencia en el sistema inmunológico, y por ende se piensa que en esta entidad, debe existir como factor etiológico importante, alguna falla en el sistema inmunológico. El defecto estaría a nivel del Timo y podría ser de tipo congénito o adquirido. Como causa adquirida debe mencionarse nuevamente la infección viral, que pooduciría una Timitis.

Los hallazgos anatomopatológicos, de frecuentes alteraciones en el timo de pacientes con LED, dan soporte a esta hipótesis.

En estos pacientes se encuentran con frecuencia, anticuerpos circulantes contra los linfocitos T, lo cual explicaría una alteración en la inmunidad celular.

Virones. El hallazgo de partículas similares a los virus, pero de menor tamaño que una molécula de DNA o RNA, abre la perspectiva de que un germen de este tipo pudiera estar complicado en el desarrollo de muchas enfermedades en el humano y específicamente en el LED.

Otros agentes infecciosos. No puede descartarse la posibilidad de que gérmenes de difícil aislamiento, como un micoplasma, pudieran ser los agentes etiológicos responsables.

Deficiencias del complemento. La deficiencia homocigótica del factor C2 del complemento, se acompaña siempre de un cuadro de LED. En deficiencias congénitas, de otros factores, se presentan igualmente alteraciones que hacen pensar en un Lupus. Recordemos la importancia que el complemento tiene en el control de enfermedades virales.

Defectos enzimáticos. Según esta teoría, en algunos organismos existiría una deficiencia enzimática que impediría la degradación completa de las moléculas de DNA liberadas en el proceso normal de lisis celular. En consecuencia, estas moléculas de DNA, alteradas parcialmente, circularían por tiempo más prolongado y se convertirían en antigénicas, lo cual favorecería la formación de anticuerpos y de complejos antígeno-anticuerpo solubles por exceso de antígeno.

Drogas. Eventualmente la aparición de cuadros de lupus desencadenados por procainamida, hidralazina, isoniacida, anticonvulsionantes y penicilina, podrían dar una orientación sobre la etiología de la enfermedad.

GESTACION

Cuando se trató de la reacción al homoinjerto no se mencionó el El injerto más común de todos, el feto de los mamíferos. A excepción de cepas altamente consanguíneas de animales de laboratorio, un feto tiene invariablemente una constitución genética diferente de la de su madre y, por ello, antígenos de transplante distintos.

Estos antígenos debe esperarse inicien acentuando en animales mestizos y en los híbridos interespecíficos, por ejemplo, entre león y tigre y entre cabra y oveja, en los que el feto puede considerarse como un xenoinjerto. Aunque en el último ejemplo, es difícil que los fetos lleguen a término, no se ha señalado el rechazo inmunológico real del feto.

Sin embargo, es claro que debe existir algún mecanismo para impedir el rechazo. Se ha supuesto que la madre no responde inmunológicamente durante la gestación. Puede demostrarse que esto no es cierto, véase a la inversa la inmunización de una oveja en gestación contra la disentería de los corderos al objeto de que pueda suministrar anticuerpo en el calostro a sus hijos, inmediatamente después del parto.

Otra suposición es que la madre sea tolerante a los antígenos fetales durante la gestación. La capacidad de una madre para producir anticuerpo para los hematíes del feto, como sucede en la enfermedad hemolítica de los potros, cerditos y niños, permite suponer que esto no es así. Además, si se extrae un feto del útero y se implanta, por ejemplo, en el músculo del ijar, se rechaza mediante por un mecanismo normal de homoinjerto. Esto parece indicar que las respuestas inmunitarias de base celular de la madre no están afectadas. Por otra parte, la mujer gestante se ha demostrado responde pobremente a los antígenos histocompatibles de su esposo, aunque reacciona normalmente a los de los hombres distintos. Los linfocitos fetales se han hallado también en la circulación de las mujeres gestantes. Se supone que dichos linfocitos penetran activamente a través de la barrera placentaria (a la inversa, la capacidad de los linfocitos para salir de las paredes de las venas postcapilares en las zonas timodependientes de los ganglios linfáticos) y puede determinar de alguna forma la inducción de la tolerancia.

Es posible que el útero sea un lugar privilegiado, como la bolsa de la mejilla del hamster o la cámara anterior del ojo, en el que

no funcionen los mecanismos de rechazo normales. Ciertamente, en la mayoría de las especies, las sustancias complejas como las inmunoglobulinas son incapaces de llegar al feto y pueden desarrollarse bien en otro útero huevos fertilizados no afines. Sin embargo, estos huevos también pueden desarrollarse si se implantan en puntos como el riñón, músculo, bazo e incluso testículo y naturalmente se producen gestaciones extrauterinas. Además, el útero no cumple otros requisitos para considerarle un lugar privilegiado inmuno - lógicamente, como la carencia de drenaje linfático.

Si el feto no produce antígenos de transplante, no puede ser rechazado. Sin embargo, el rechazo de un feto transferido a otro lugar, como ya se ha señalado, indica que posee tales antígenos. Por otra parte, pudiera ser que los huevos fertilizados transplantados ectópicamente sobrevivan como consecuencia de que dichos antígenos no aparecen hasta bastante adelantada la gestación. Pero esto no puede ser todo; antes de la implantación, los huevos transplantados no se desarrollan en un receptor que ha sido inmunizado contra los tejidos de uno de los padres de dicho huevo. Sin embargo, los huevos transferidos después de la implantación a un receptor inmunizado de manera similar, pueden wsobrevivir.

Es posible que exista cierta clase de barrera que impida que los antígenos fetales alcancen y estimulen los sistemas inmunitarios maternos. Los resultados de los experimentos con huevos transferidos, descritos antes, permiten suponer que el trofoblasto pueda proporcionar dicha barrera. Asi mismo, se ha observado que los tejidos trofoblásticos no sucumben a la reacción del homoinjerto, incluso si se transfieren a otra especie. Después de que el huevo se ha implantado, el examen al microscopio electrónico de cortes de la oposición materna-fetal revelan la presencia de una capa de material amorfo que separa los dos tejidos. Esta capa es mucho más gruesa cuando el feto es un híbrido que cuando los padres se hallan emparentados. Los estudios químicos demuestran que se halla compuesta principalmente por mucoproteína y ha recibido el nombre de capa fibrinoide. Parece posible que esta sustancia forme una barrera que aisle inmunológicamente al feto de su madre y le proteja de esta manera del mecanismo de rechazo del homoinjerto.

VACUNAS PARA LA PROTECCION CONTRA LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS, MYCOPLASMAS Y BACTERIAS

Vacunas conteniendo gérmenes vivos virulentos

Como sucede con los virus, se ha podido en algunos casos utilizar gérmenes vivos virulentos en los métodos de vacunación. Dichos gérmenes se administran por una vía anormal o se administra un tratamiento específico simultáneamente con ellos. El agente causal de la perineumonía contagiosa bovina, Mycoplasma mycoides virulento, puede utilizarse como vacuna si se inocula en un lugar anormal como la punta de la cola. En caso de enfermedad, el microorganismo se halla en los pulmones, donde produce lesiones considerables, pero únicamente puede llegar a estos órganos si se inhala en un aerosol como el que se produce por los golpes de tos de una vaca infectada. No posee mecanismos invasores suficientemente poderosos que le permitan alcanzar los pulmones si la penetración se realiza por otros puntos del organismo.

De forma similar, puede protegerse el cerdo contra el mal rojo mediante la inoculación de gérmenes vivos y virulentos de Erysipelothrix insidiosa al mismo tiempo que antisuero específico y las gallinas contra Spirochaeta gallinarum infectándolas con el germen y curando después la infección con neoarsfenamina.

Pese a la excelente protección creada por estas vacunas, debe evitarse el empleo de gérmenes vivos. Como ya se ha indicado existen graves riesgos de que puedan producir la muerte a los animales receptibles vacunados, dar lugar a portadores de la infección o difundirse a los animales no vacunados de las granjas de la vecindad. Incluso puede existir peligro para el veterinario, por ejemplo, la inoculación de gérmenes vivos del mal rojo por una jeringa defectuosamente manejada puede ocasionar una enfermedad, erisipeloide, en el operador.

Vacunas que contienen gérmenes vivos atenuados

Cepas atenuadas de bacterias, adecuadas para fines de vacunación, se obtuvieron en los primeros tiempos de la inmunología. Pasteur obtuvo

una cepa avirulenta de Pasteurella multocida cultivando el germen en condiciones anaerobias y otra de Bacillus anthracis por cultivo a temperatura elevada. Estos métodos dan lugar a mutantes incapaces de conservar su virulencia, que se cultivan mientras mueren las formas virulentas. En la actualidad se emplean vacunas que contienen bacterias vivas avirulentas en la protección contra el carbunco bacteridiano, aborto contagioso y enfermedades debidas a salmonelas. Por lo general, dan lugar a excelente inmunidad protectora, puesto que tienen todas las ventajas de las vacunas vivas, como se expusieron en el capítulo 21. También parece probable que estos gérmenes vivos producen in vivo antígenos protectores importantes que faltan cuando se cultivan en medios artificiales ordinarios. Estos antígenos se separan más difícilmente del substrato normal del germen que los cultivos de tejido o embriones en los que han crecido virus para fines de vacunación.

La capacidad del bacilo del carbunco para crecer en un animal infectado se halla estrechamente asociada con la cápsula que produce in vivo. Esta cápsula bloquea los mecanismos defensivos como la fagocitosis y permite así la rápida multiplicación del germen y la producción de toxina suficiente para matar al huésped antes de que tenga lugar una respuesta inmunitaria. El cultivo de cepas silvestres del germen sobre agar con 50% de suero en una atmósfera con un elevado contenido en CO_2, favorece la aparición de mutantes acapsuladas y por ello avirulentas, aunque todavía son capaces de sintetizar cantidad suficiente de toxina para estimular una respuesta inmunitaria. Un animal inoculado con tales cepas se hace inmune a la infección con la cepa silvestre. Estos mutantes acapsulados son capaces aún de formar esporos que, como los esporos de las cepas patógenas de B. anthracis, son extraordinariamente resistentes. La vacuna se elabora únicamente con una suspensión de dichos esporos, por lo que tiene unas condiciones de conservación excelentes. En algunas formas de esta vacuna se añade saponina a la suspensión para que actúe como adyuvante. La débil lesión tisular determinada por esta sustancia, favorece las condiciones convenientes para la germinación de los esporos y el crecimiento posterior del germen durante el corto período necesario para que estimule una buena respuesta inmunitaria.

Probablemente las vacunas bacterianas atenuadas más importantes y ampliamente usadas, son las que se utilizan para proteger al ganado

vacuno contra el aborto contagioso. Se han descrito cierto número de cepas avirulentas de Brucella abortus; de ellas, la cepa 19 se ha encontrado es la más segura y útil. Un inconveniente de ella es que estimula la producción de anticuerpos aglutinantes que persisten durante largo tiempo, en especial en los animales adultos vacunados. Estas aglutinas son difíciles de distinguir de las que se producen como consecuencia del estímulo de la infección natural y enmascaran por ello la eliminación de los animales infectados de un rebaño. Algunas otras mutantes atenuadas de B. abortus no producen aglutininas tan intensas, pero la inmunidad protectora que se deriva de su empleo no es tan potente como la debida a S 19.

Las mutantes avirulentas de Salmonella dublin y Salmonella gallinarum, que se han seleccionado de cepas rugosas de los gérmenes, producen protección contra las formas virulentas. Las formas atenuadas de Leptospira pomona y de Mycoplasma mycoides se han obtenido mediante pases sucesivos de los gérmenes a través de centenares de embriones de pollo. Una forma atenuada de Mycobacterium tuberculosis llamada bacilo de Calmette-Guerin (BCG), se obtuvo en 1921 por dos investigadores franceses, quienes cultivaron una cepa bovina durante muchos años en un medio de patata biliado. Este germen ha demostrado ser extraordinariamente valioso en la protección del hombre contra la tuberculosis. Se ha administrado también al ganado vacuno, pero el valor de este germen en esta especie no está probado. Su utilización no puede recomendarse, ya que los animales inmunizados reaccionan a la tuberculina, ocasionando dificultades si se inicia una política de erradicación basada en esta prueba. De manera similar, M. johnei vivo atenuado suspendido en aceite mineral, se ha utilizado como vacuna. Se obtiene un razonable grado de inmunidad, pero los bovinos vacunados reaccionan fuertemente a las pruebas de tuberculina y de johnina.

Un tipo interesante de vacuna bacteriana viva "atenuada" es el que contiene una mutante del germen patógeno que depende de un metabolito raro. Aunque no se han obtenido hasta ahora vacunas prácticas empleando este fundamento, pueden llegar a ser importantes en el futuro, ya que parecen tener muchos de los atributos de una vacuna ideal viva. Un prototipo de vacuna de esta clase se compone de una mutante de Brucella abortus que

no puede crecer en ausencia de estreptomicina. Cuando el germen se cultiva en un medio que contiene este antibiótico, cada una de las células bacterianas viables contiene una pequeña cantidad de estreptomicina. Esta es suficiente para permitir el crecimiento durante algunas generaciones, tras la inoculación al ternero. Sin embargo, en cada división el suplemento de estreptomicina que pasa a cada célula hija es la mitad. Circunstancialmente el suplemento llega a ser insuficiente para permitir la multiplicación. Se crea así una infección autolimitante que estimula creación de una protección inmunitaria, pero que nunca se extiende lo suficiente para producir lesiones.

Esta forma puede parecer sería un excelente tipo de vacuna, ya que crea un buen nivel de inmunidad. Por desgracia, se producen fácilmente mutaciones hacia el tipo silvestre, por lo que la vacuna no tiene utilidad práctica. Sin embargo, pueden encontrarse otras mutaciones más estables de este mismo tipo en ésta o en otras especies.

Toxoides vacunales o anatoxinas

Los efectos patógenos de algunas bacterias, como las del género Clostridium, se deben a exotoxinas que se liberan durante su crecimiento. La protección contra las enfermedades causadas por estos gérmenes puede obtenerse administrando vacunas que estimulen únicamente la producción de anticuerpo contra la toxina. Para preparar tales vacunas, se hacen crecer las bacterias, con frecuencia en grandes recipientes fermentadores, y se recoge el medio agotado que contiene la toxina. Se eliminan por absorción los componentes indeseables de la mezcla mediante métodos de adición de sal o por gel filtración hasta que queda una preparación relativamente pura de la toxina. Después la toxina se convierte en toxoide o anatoxina (se hace atóxica) tratándola con formol. Para mejorar el poder inmunizante del toxoide que resulta, se absorbe generalmente en un adyuvante como el hidróxido alumínico o se incorpora en una emulsión oleosa para obtener una vacuna acabada. En algunos casos, especialmente en los de los clostridios que afectan al ganado ovino, se ha podido combinar cierto número de estos toxoides, es decir, Cl. welchii B, C y D, Cl. tetani, Cl. septique y Cl. oedematiens, todos ellos en una vacuna única. De esta manera puede obtenerse simul-

táneamente la inmunización contra diversas enfermedades.

Vacunas que contienen gérmenes muertos

Para obtener una protección eficaz contra la mayoría de las enfermedades bacterianas, es necesario administrar el germen completo, que contiene con frecuencia endotoxinas, en lugar de un preparado de las exotoxinas solamente. Las vacunas de este tipo se preparan cultivando los micro - organismos en recipientes con medios líquidos. Se separan después las células y se matan tratándolas con formol, fenol, por el calor o por otros agentes. En la vacuna, el microorganismo se administra ya en suspensión salina o con la adición de un adyuvante. Pueden prepararse sencillamente de esta manera, eficaces vacunas contra enfermedades debidas a salmonelas, pasteurelas, leptospiras y Clostridium chauvei. Sin embargo, para una eficacia total, especialmente con P. multocida, una vacuna debe ser polivalente, conteniendo diversos serotipos del germen.

La administración de una bacteria muerta total supone la aplicación de una gama total de antígenos, aunque los anticuerpos contra muchos de ellos no tienen ningún papel en la protección. Desintegrando las células y utilizando después las modernas técnicas de cromatografía en intercambio iónico, gel filtración y ultracentrifugación, es posible en ocasiones separar los antígenos que están específicamente asociados con el estímulo de la inmunidad protectora. Se han utilizado técnicas de este tipo para aislar los antígenos protectores del B. anthracis, que se emplean en vacunas estériles contra el carbunco bacteridiano, En el futuro, es probable que muchas vacunas bacterianas puedan elaborarse con antígenos purificados y al extenderse serán más eficaces los agentes inmunizantes.

VACUNAS PARA LA PROTECCION CONTRA ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS Y METAZOOS

Vacunas contra protozoos

Las vacunas que contienen microorganismos muertos no [illegible] eficaces contra ninguna de las enfermedades debidas a protozoos.

En algunos casos, puede obtenerse una inmunización eficaz utilizando el mismo protozoo sin modificar o una cepa ligeramente atenuada. Los bovinos receptibles pueden inmunizarse contra Anaplasma marginale inoculándolos con escaso número de microorganismos virulentos. Si la dosis es suficientemente pequeña, se produce una reacción débil, frecuentemente imperceptible. El animal queda inmunizado para toda su vida contra las fuertes invasiones de microorganismos transmitidos por garrapatas a que se exponen en las condiciones de campo. Este tipo de inmunidad parece ser del tipo de la premunidad y no una inmunidad estéril, ya que generalmente pueden recobrarse microorganismos de los animales muchos años después, incluso cuando no han tenido oportunidad para reinfectarse durante el intervalo. En la práctica, una cepa relativamente avirulenta, A. marginale v. centrale se utiliza corrientemente para dicha inmunización.

Puede usarse un proceso similar para inmunizar al ganado vacuno contra la babesiosis. Se emplea una pequeña inoculación de sangre infectada, libre de Anaplasma. Es preferible obtener esta sangre de donantes que han sido esplenectomizados. La eliminación de este órgano hace patente cualquier otra infección oculta por otros protozoos que pudieran estar presentes. Se eliminan los donantes que aparezcan infectados. Es importante proteger al animal vacunado de cualquier riesgo de sobreinfección mientras tienen lugar la reacción y curación. Si a la vacunación sigue una grave reacción, puede controlarse mediante tratamiento medicamentoso, aunque debe evitarse en tanto sea posible, ya que puede eliminar la persistencia del protozoo y por tanto la premunidad duradera.

Puede utilizarse la infección con microorganismos virulentos para inmunizar contra las protozoosis transmitidas por la sangre, ya que se distribuyen uniformemente en el organismo y precisan un tiempo relativamente largo para completar cada generación. No se forma un foco de infección que pueda protegerse, pero que aún sea capaz de eliminar microorganismos para formar focos secundarios, como sucede con frecuencia en el caso de las enfermedades debidas a bacterias y a virus. Asi mismo, el poder patógeno depende del número total de estos microorganismos en el cuerpo del animal. Si se administra una gran dosis inicial, se alcan -

zará más rápidamente una población patógena que si la dosis es muy pequeña. En este último caso, la producción de anticuerpo será suficiente para inhibir el crecimiento en la primera fase, antes de que se obtenga una población de tamaño perjudicial.

Vacunas contra metazoos

Se ha obtenido un tipo especial de vacuna viva para la protección de terneros contra la infección por el verme pulmonar Dictyocaulus viviparus, que determina la bronquitis parasitaria. Los terneros se infestan por la ingestión de larvas del verme que se hallan en los pastos. Seguidamente, las larvas emigran desde el tracto alimenticio hasta los pulmones, en donde se desarrollan hasta el estado adulto, dando lugar a reacciones patógenas conforme se van desarrollando. Sin embargo, los animales que se recuperan de la infestación muestran una protección inmunitaria considerable a la reinfestación.

Jarret y sus colaboradores observaron que la inmunización con vermes adultos era ineficaz, pero que podía obtenerse una protección considerable, si se inmunizaba a los animales con los productos de secreción de los vermes, especialmente con aquellos que favorecen la migración de las larvas hasta los pulmones. Tales secreciones son principalmente enzimas como proteasas y colagenasas, que son difíciles de obtener en cantidad suficiente para constituir una vacuna de utilidad práctica.

El problema, por tanto, parecía ser el de obtener una vacuna viva en la que los mismos parásitos produjeran estos antígenos, pero que fueran incapaces de desarrollarse hasta la forma adulta totalmente patógena. Se resolvió mediante la irradiación con rayos X de las larvas de segundo estado. La irradiación tiene el efecto de inhibir el desarrollo al tercer estado. Cuando se hacen ingerir larvas irradiadas a un ternero, pueden penetrar en su organismo de la manera corriente, pero mueren después de perder su vaina. Durante la fase de desenvainación se liberan antígenos que estimulan la producción de anticuerpos que impiden el desarrollo de larvas no irradiadas (tomadas como infecciones naturales en el campo) hasta el tercer estado.

Una vacuna similar se ha obtenido para la protección de los perros contra el Ancylostoma caninum. Puede administrarse esta vacuna a los cachorros no afectados desde el tercer día de edad. Los cachorros que han adquirido una infestación prenatal, deben primero recibir un tratamiento antihelmíntico a las dos semanas. Puede entonces administrarse la primera dosis de vacuna una semana más tarde. No parece producirse en ellos tolerancia alguna como podría esperarse, ni interfiere el desarrollo de la inmunidad protectora de anticuerpo pasivo adquirido de la perra madre. Esto puede deberse a que el anticuerpo homocitotrópico de la clase IgE, que es importante en la inmunidad contra los helmintos, no llega al cachorro ni por la placenta, ni por el calostro.

EL EMPLEO DE LAS VACUNAS

Los fines de la vacunación

Las vacunas se suministran normalmente para ser utilizadas con fines profilácticos. Se administran, al animal individual que se desea proteger, con suficiente anticipación a la posible exposición a la infección. Se dispone así de un tiempo adecuado para que la inmunidad se produzca y para administrar las dosis de recuerdo de la vacuna que se requieran.

Las vacunas pueden también utilizarse para proteger a las crías del animal vacunado, más bien que a la madre misma. Las crías de la mayoría de los animales domésticos reciben su primera protección inmunitaria pasiva mediante los anticuerpos que ingieren en el calostro. Los cachorros y los gatitos reciben también una pequeña cantidad de inmunoglobulina in utero, por transferencia a través de la placenta y las aves obtienen un suplemento inicial con la yema del huevo. Por ello, si se vacuna a una madre en un momento conveniente antes del parto o de la puesta, es capaz, de manera pasiva, de transmitir su propia protección a sus descendientes. La vacunación estratégica de este tipo es un método útil para dar una protección inmediata a los recién nacidos. Es valiosa, ya que cubre el período durante el que su propio sistema inmunitario se halla desarrollando su competencia, cuando pueden ser incapaces de responder, si lo hacen, a la administración de un antígeno.

De esta manera se protege a los corderos recién nacidos contra la disentería de los corderos causada por Clostridium welchii tipo B y contra la enterotoxemia producida por el tipo D. Las ovejas preñadas se vacunan con toxoides unas 4 semanas antes del parto y se administra una dosis de recuerdo 2 semanas después, de manera que pase al cordero una máxima cantidad de anticuerpo. De manera similar, la vacunación de las cerdas con una vacuna de Escherichia coli antes del parto, se ha demostrado eficaz en el control de la enteritis de los lechones.

Pueden utilizarse, en ocasiones, las vacunas durante el curso de una infección. Se emplean en este momento ya como un intento de proteger a aquellos animales que se hallan en riesgo de infección o como una medida terapéutica para los ya infectados. No es peligrosa la inoculación de un animal con una vacuna muerta cuando está en período de incubación de la enfermedad. Sin embargo, es poco probable que la inmunidad se desarrolle con la rapidez necesaria para ser eficaz en el control de la infección.

Una excepción importante es el empleo de las vacunas antirrábicas muertas en el hombre. Por lo general, esta vacuna se aplica solamente tras la exposición a la infección. El período de incubación de la rabia en el hombre es largo, hasta de 6 meses o más, durante cuyo tiempo el virus se multiplica a lo largo de los nervios hacia el sistema nervioso central. La vacunación se inicia inmediatamente se sospecha la infección (generalmente por mordedura de un perro rabioso). Parece que la respuesta inmunitaria estimulada por la vacuna es suficiente para destruir el virus antes de que alcance y lesione el sistema nervioso central.

Las vacunas víricas vivas se han utilizado como medida terapéutica. Grandes dosis de virus del moquillo canino adaptado al huevo, administradas durante la fase de incubación de la enfermedad natural, parecen tener valor terapéutico. Puede ser debido a que las partículas de virus atenuado y sus descendientes son capaces de ocupar la mayoría de los lugares de adsorción y entrada que normalmente se hallarían libres para el virus silvestre. De esta manera, se reduce la capacidad de este último para penetrar en las células y multiplicarse. Asi mismo puede

estimularse una producción de interferón masiva.

Presentación y conservación de las vacunas

Las vacunas vivas se liofilizan frecuentemente para su conservación. La liofilización produce una gran pérdida inmediata de microorganismos, especialmente de bacterias, pero las que sobreviven el proceso tecnológico permanecen viables durante largos períodos. Muchas vacunas liofilizadas pueden conservarse a la temperatura ambiente, aunque algunas son lábiles y deben mantenerse a 4ºC. Es conveniente conservarlas en el departamento de congelación o en una cámara de congelación profunda; pero debe recordarse separar las ampollas de diluyente que pueden contener los envases, ya que se rompen cuando se congela el líquido.

Las vacunas liofilizadas se suministran generalmente con ampollas de diluyentes para su reconstitución. Este diluyente puede ser agua destilada estéril o una solución especial tamponada. El diluyente suele ser escogido por el fabricante como el que es mejor para su propia vacuna liofilizada. No deben utilizarse al azar los diluyentes de otros fabricantes.

Las vacunas envasadas en recipientes de dosis múltiples son adecuadas para el uso, pero pueden contaminarse peligrosamente. Debe emplearse una aguja diferente para extraer la vacuna que la que se emplea para la inyección y es recomendable insertar otra aguja en el tapón, para que pueda penetrar el aire conforme se saca la vacuna. Una jeringa que se ha utilizado ya para hacer una inoculación, no debe ser usada para inyectar aire en el frasco; quedan con frecuencia sangre y restos en el tallo de la aguja cuando se retira tras hacer la inyección. Los frascos de vacuna deben rechazarse después de su utilización parcial y no conservarse durante varios días. Cuando se ha añadido un conservador para asegurar la esterilidad (como suele hacerse en las vacunas inactivadas) puede que no sea tan eficaz en la destrucción de la gran contaminación que se produce por una aguja infectada.

Las vacunas producidas comercialmente llevan por lo general una in-

dicación de su tiempo de validez en las condiciones de conservación que se indican, por ejemplo, contra dictiocaulosis, viruela de la paloma, 10 días; Brucella S 19, 8 semanas; moquillo avianizada, 6 meses; carbunco bacteridiano, 9 meses; enfermedad de Newcastle, 12 meses; leptospirosis, 18 meses; toxoides 1-2 años, etc. Es importante señalar que la vacuna no tiene un reloj interno que interrumpa su eficacia tan pronto como la fecha de expiración ha pasado. Todas las vacunas se envasan inicialmente con un exceso de antígeno eficaz. Bajo condiciones de conservación constantes, la cantidad de antígeno disminuye gradualmente hasta que se llega al punto en que el antígeno que queda es insuficiente para estimular una buena respuesta inmunitaria. Se procura que la fecha de expiración se encuentre antes que se alcanza este momento. Sin embargo, las condiciones adversas de conservación y transporte pueden producir una deterioración más rápida de la actividad antigénica que se ha señalado. Por ello, deben emplearse las vacunas tan pronto como sea posible y utilizarse únicamente en las proximidades o pasada la fecha de expiración si se sabe se han conservado continuamente en las condiciones recomendadas.

Edad para la inmunización

No hay restricciones en la vacunación de animales después de que han cumplido los tres meses de edad. A esta edad, han perdido los anticuerpos maternos pasivos y son capaces de dar una respuesta eficaz a la administración del antígeno. Existe cierta evidencia de que los animales en la proximidad del fin de su vida útil han alterado sus mecanismos inmunológicos, aunque cierto grado de respuesta nunca falta.

Los animales jóvenes, especialmente los recién nacidos, son incapaces de responder a muchos antígenos. Esta incompetencia inmunológica no es completa, puesto que se ha demostrado que incluso los fetos in utero pueden producir anticuerpos. Sin embargo, generalmente la respuesta de los jóvenes es mala y las inmunoglobulinas maternas adquiridas a través del calostro o de la yema del huevo, pueden frenarla todavía más en lo que se refiere a los antígenos que se corresponden con los anticuerpos calostrales (no debe olvidarse que la misma madre

habrá sido probablemente inmunizada contra las mismas enfermedades contra las que se intenta proteger a sus crías). La capacidad de un animal joven para dar una respuesta inmunitaria a la administración de un antígeno puede depender, por tanto, del estado de desarrollo de su propio sistema formador de anticuerpo y de si ha recibido o no de su madre anticuerpo de ese mismo antígeno. Por ello, los animales recién nacidos pueden responder a una vacuna, pero lo más probable es que no lo hagan. Si se les debe proporcionar protección en esta edad, esta necesidad presupone que la protección que se desea es total. En este caso, es más lógico proporcionar inmunidad pasiva inmediata por la administración de un antisuero, que esperar el lento desarrollo de la inmunidad activa.

En cuanto el animal tiene algunas semanas de edad, su capacidad para responder a la vacunación se halla determinada probablemente más por la presencia de inmunidad pasiva derivada de su madre, que por su propia maduración inmunológica. Tan pronto como los anticuerpos han caído a un nivel tan bajo que no puedan interferir la iniciación de la respuesta de anticuerpo, puede vacunarse con éxito al animal. La pérdida de la protección pasiva se produce de una manera ordenada, conforme se metabolizan las inmunoglobulinas. El punto en que esta inmunidad es suficientemente bajo para no interferir la vacunación depende, por ello, de la cantidad inicialmente absorbida por el animal recién nacido. Puede variar considerablemente; por ello el punto en que se pierde la protección pasiva presenta también considerable variación de un individuo a otro.

Se admite generalmente que los anticuerpos maternos se pierden hacia la 6ª semana de vida en la mayoría de las especies. Sin embargo, algunos individuos pueden todavía presentar protección a esa edad, pero otros la habrán perdido antes. Esto significa que la vacunación únicamente debe hacerse a esa edad cuando es imperativo hacerlo así, ya que una gran proporción de los animales no responderán a la vacuna. En el caso de una enfermedad como el moquillo canino, en la que los cachorros susceptibles cambian de mano hacia las 8 semanas de edad y van desde el medio ambiente protegido de la perrera a las calles infectadas, es claramente necesaria la vacunación precoz.

Efecto de administrar varias vacunas simultáneamente.

Es a menudo conveniente poder inmunizar a un animal contra varias enfermedades en un momento único. Es obvio de cuanto se ha dicho hasta ahora, que en casi todos los casos en que se vacuna un animal con un único germen, se producirán de hecho anticuerpos para numerosos antígenos diferentes y que únicamente algunos de ellos puede esperarse tengan un efecto protector. Cuando se obtiene una vacuna contra una enfermedad única, se tiene cuidado de asegurar, matando el organismo de diferentes formas o extrayendo sus antígenos, que se conserven aquellos antígenos que estimulan una inmunidad protectora y que se reduzcan o eliminen aquellos otros que no son tan eficaces pero que pueden competir con los primeros en el estímulo del sistema formador de anticuerpos.

Sin embargo, si dos vacunas comprobadas, cada una de las cuales se ha ideado para que produzca la máxima respuesta a los antígenos importantes, se administran a un animal al mismo tiempo, una de ellas puede demostrar que es mucho más inmunógena que la otra. Puede presentarse entonces la competencia antigénica y la vacuna más inmunógena puede estimular tan poderosamente que se suprima la respuesta a la otra. Este efecto puede incluso ser importante en la vacunación con un solo germen. Una vacuna polivalente que contiene los antígenos de siete tipos antigénicos diferentes se emplea para la vacunación contra la peste equina africana. Sin embargo no se produce, por lo general, una buena respuesta a todas ellas tras la administración de una dosis única. A pesar del hecho de que se trata de una vacuna viva, es necesario por ello repetir la vacunación anualmente para tener la seguridad de que se obtiene una protección adecuada.

No pueden darse reglas orientativas que indiquen qué tipos de combinaciones deben evitarse. En algunos casos puede ser malo administrar una vacuna viva y un antígeno muerto simultáneamente. Debido a la multiplicación en el organismo, la vacuna viva puede producir tan cantidad de antígeno que inunde el sistema. Por otra parte, la administración al mismo tiempo de dos vacunas vivas puede ser también

ineficaz; la que es capaz de un crecimiento más rápido puede monopolizar los lugares de crecimiento del virus favorecido por la otra e iniciando la producción de interferón, producir la eliminación del virus más débil antes de que el sistema inmunitario haya sido estimulado por él. Se sabe que esta clase de competencia ocurre en el caso de virus atenuados del moquillo y de la hepatitis vírica infecciosa, siendo el segundo el más fuerte. En este caso se admite actualmente que puede ser mejor administrar juntos virus del moquillo vivo y avirulento y una vacuna muerta de hepatitis al objeto de tener la seguridad de que se desarrolla una buena inmunidad contra el moquillo.

En general, no debe administrarse más de una vacuna al mismo tiempo, salvo que las instrucciones de los fabricantes indiquen que se puede hacer así. Siempre que sea posible deben transcurrir algunas semanas entre la terminación de una serie de un tratamiento vacunal (por ejemplo, la dosis inicial seguida de una dosis de recuerdo si se precisa) y la administración de otra vacuna diferente.

Existen muchos ejemplos de vacunas mixtas que son eficaces. Un ejemplo que ya se ha indicado es el del B. pertussis y la difteria, en la que uno de los antígenos actúa como adyuvante del otro. La mayoría de los antígenos muertos pueden combinarse para elaborar vacunas mixtas, aunque esta elaboración debe hacerse exclusivamente por los fabricantes, que pueden ensayar y probar diferentes combinaciones y cantidades de cada antígeno, de manera que se estimule una buena respuesta media para cada uno. El éxito más espectacular de las vacunas mixtas ha sido la que se prepara para la inmunización contra las enfermedades por clostridios en el ganado ovino. Contienen siete diferentes toxoides, esto es, los de Clostridium welchii, tipos B, C y D, Cl. septicum, Cl. chauvei, Cl. oedematiens y Cl. tetani. Se añade además hidróxido alumínico como adyuvante, aunque también se han empleado como portadores de los antígenos las emulsiones de agua en aceite.

La administración de las vacunas

El método más sencillo y conveniente de administrar una vacuna es añadirla al agua de bebida o al alimento o permitir que sea inhalada en forma de aerosol. Sin embargo, independiente totalmente de la cuestión de la capacidad del antígeno para sobrevivir el ataque de los enzimas digestivos, varían considerablemente las dosis que reciben los animales individualmente cuando se administran por estas vías, por lo que únicamente una vacuna viva, cuya dosis inicial no sea crítica, es posible que sea eficaz. Aun así, se han demostrado que una proporción más grande de un gallinero puede protegerse si se instila intranasalmente de manera individual una vacuna viva contra la enfermedad de Newcastle, que si se administra en el agua de bebida. Los antígenos muertos pueden posiblemente aplicarse por estas vías únicamente si se administran de manera individual.

La mayoría de las vacunas se administran parenteralmente (es decir, por vía diferente a la del tracto digestivo), mediante inyección directa en los tejidos del organismo. Tales inyecciones pueden hacerse bastante superficiales en la dermis, intradérmicamente; o en el tejido conjuntivo debajo de la piel, subcutáneamente; o más profundamente en el interior del cuerpo, intramuscular o intraperitonealmente. Cada uno de estos puntos es apropiado para diferentes fines, aunque la vía más frecuentemente utilizada es la subcutánea.

El tejido conjuntivo no tiene buen drenaje linfático, de manera que el antígeno administrado subcutáneamente no abandona fácilmente el lugar de la inyección. El que sale de él, alcanza los ganglios linfáticos, pero parte del antígeno puede llegar a la circulación general; una parte de este último puede estimular el bazo, pero la mayoría se pierde. También puede producirse la destrucción del antígeno en el punto de la inyección por un proceso catabólico ordinario. Si se halla presente en el inóculo un adyuvante que forme depósito, se favorece la retención y son atraídas a él células inmunocompetentes, determinando un empleo más eficaz del antígeno.

La vía subcutánea es también útil en cuanto que la reacción que produce la vacuna es superficial y no se lesionan las masas musculares

comestibles. Por otra parte, en animales que no se explotan para la producción de carne, cualquier reacción que se produzca puede impedir la colocación de los arneses o ser indeseables estéticamente. La vía subcutánea puede ser defectuosa como consecuencia de que el inóculo se derrame por el orificio que deja la aguja, debido a la tensión de la piel y a los movimientos de la musculatura de las capas inferiores.

Si se dispone únicamente de cantidades muy pequeñas de antígeno, puede ser valiosa la inoculación intradérmica (denominada a veces intracutánea). Como consecuencia de la extensa red de ganglio linfático local y se produce una respuesta excelente.

La vía intramuscular se emplea muy rara vez para la administración de vacunas. Es ineficaz como consecuencia de que la mayor parte del antígeno se pierde en circulación general. No obstante, es la vía preferida para los antígenos incluidos en emulsiones oleosas y se ha recomendado también para emplearla en vacunas que contienen hidróxido alumínico. En general, la posibilidad de lesionar al tejido muscular es una contraindicación para utilización de esta vía en todos los animales explotados para la producción de carne.

Es raro utilizar la vía intraperitoneal, salvo con fines experimentales. Sin embargo, se ha obtenido una vacuna de adyuvante oleoso para administrarse por esta vía. Utilizando esta vía, se obtienen las grandes ventajas del adyuvante, sin que sea preciso administrar la vacuna intramuscularmente para evitar reacciones. También es improbable el derrame de cualquier dosis de vacuna administrada. El producto aplicado intraperitonealmente no penetra en los ganglios linfáticos mesentéricos, sino que pasa por los linfáticos que se abren en la pared abdominal del diafragma y desde ellos alcanza la circulación general a través del conducto torácico.

Por lo general es innecesario la preparación y esterilización de la piel antes de la inoculación parenteral, aun cuando las vacunas no son germicidas por sí mismas. También es importante recordar

que la viabilidad de una vacuna viva puede afectarse gravemente por los desinfectantes. Si debe limpiarse la piel, el mejor producto a utilizar es el alcohol de 70%; debe dejarse secar antes de realizar la inyección. Es esencial que la jeringa y la aguja se hallen completamente libres de cualquier sustancia que pueda perjudicar a un antígeno muerto o matar a uno vivo; deben esterilizarse únicamente por ebullición o al autoclave. Deben emplearse preferentemente jeringas y agujas desechables o jeringas reservadas para utilizar en la vacunación. Una innovación reciente es un mecanismo de inyección a chorro. Impulsa a la vacuna como un chorro a presión elevada, suficientemente poderoso para penetrar la piel y el tejido subcutáneo aunque la cabeza del instrumento no toque la piel. El método es relativamente indoloro si se compara con la inserción de una aguja y no trasmite la infección de un sujeto a otro. Hasta ahora este instrumento ha encontrado su principal aplicación en la inmunización masiva de personas y ha tenido poco uso en medicina veterinaria.

Dosis de recuerdo de la vacuna

La dosis de recuerdo de la vacuna son dosis adicionales que se administran con intervalos de pocas semanas tras la vacunación inicial. Se administran al objeto de asegurar una protección adecuada estimulando una respuesta inmunitaria secundaria.

Una simple dosis de muchas de las vacunas vivas es suficiente para producir una inmunidad adecuada, no siendo necesario la inyección de recuerdo. La separación de cualquier dosis posterior dependerá de la duración de la inmunidad producida. Con muchas de las vacunas vivas esta inmunidad durará varios años e incluso toda la vida. Sin embargo, como consecuencia de la conservación defectuosa o de la administración poco satisfactoria, una vacuna viva puede hallarse muerta en el momento en que se aplica. Normalmente, si no hay reacción al microorganismo atenuado, el defecto puede ser difícil de descubrir y, como la cantidad de antígeno muerto administrado será pequeña, se producirá una inmunidad defectuosa o inexistente. Por ello, es con frecuencia aconsejable revacunar a los animales a intervalos más cortos, por ejemplo, anualmente, que los que se indican para la probable duración de la inmuni-

dad producida por la vacuna. Esto es especialmente aconsejable en el caso de enfermedades como la rabia, en las que es necesario obtener la cobertura mayor de la población animal al objeto de proteger al hombre de esta enfermedad terrible. También puede ser aconsejable la revacunación precoz de aquellos animales que reciben por vez primera una vacuna viva cuando son muy jóvenes. A esa edad pueden haberse inhibido las respuestas de algunos de ellos por la presencia de anticuerpos maternos o porque su propio sistema formador de anticuerpo puede no hallarse totalmente desarrollado para reac - cionar ante el antígeno.

Peligros de la inmunización

Independientemente del peligro que nace como consecuencia de utilización de un microorganismo patógeno virulento en los métodos de inmu - nización, puede ocurrir a veces otros efectos indeseables. Los más importantes de ellos son las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Un animal fuertemente inmunizado puede presentar una respuesta inmediata de choque anafiláctico a la inyección repetida de una vacuna. Por suerte, es raro que ocurra, probablemente porque sólo se adminis - tran pequeñas cantidades de antígenos. Asi mismo, poruq eo son inso - lubles por sí mismos o porque se hacen insolubles como consecuencia de la adición del adyuvante, por lo que la absorción es lenta; es por ello solamente una mala posibilidad la que el material infeccioso penetre directamente en la corriente sanguínea. Debe administrarse inmediatamente adrenalina si se presenta una reacción anafiláctica.

Ea un animal que esté ya fuertemente inmunizado puede observarse una reacción de tipo Arthus, con lesión tisular y necrosis, en el punto de una inyección de recuerdo. El efecto será más marcado si parte del antígeno penetra intradérmicamente. Las dosis de recuerdo repetidas pueden determinar lesiones renales. Los complejos antígeno-anticuerpo que se forman en el sistema circulatorio se recogen en los glomérulos. En ellos provocan la liberación de sustancias farmacológicas a las que se debe la lesión.

Localmente, en el mismo punto de la inoculación, puede formarse un granuloma rodeando al depósito de vacuna formado por el adyuvante. Tiene el aspecto de una reacción por cuerpo extraño, de gravedad variable. Las emulsiones oleosas que contienen mycobacterias o bacterias Gram negativas son especialmente inclinadas a provocar reacciones de este tipo, que en ocasiones conducen a la formación de abeesos estériles.

Fracasos de la inmunización

Las vacunas pueden fracasar en la producción de inmunidad en un animal adulto por varias razones, algunas de las cuales ya se han estudiado. El animal puede ser genéticamente incapaz de responder al antígeno, un antígeno que se supone vivo puede estar muerto o el animal ha podido ser tratado recientemente con un antibiótico, cuyos residuos pueden ser suficientes para inactivar una vacuna viva tal como la del carbunco bacteridiano. Si se administra más de un antígeno a la vez, puede existir un equilibrio de los antígenos que determine que la respuesta a uno o algunos de ellos se suprima por el estímulo mayor de la producción de anticuerpos realizada por los otros.

En animales muy jóvenes puede ser la causa la inmunidad pasiva obtenida a través del calostro o de la placenta. Los cachorros no pueden ser vacunados eficazmente con vacunas vivas contra el moquillo hasta que la inmunidad adquirida de la madre ha desaparecido. De forma similar, la vacunación de terneros debe retrasarse hasta que tales anticuerpos han desaparecido hacia los 2 meses de edad. Para la vacunación contra la glosopeda es preferible esperar hasta los seis meses. Los pollos conservan cierta inmunidad vitelina hasta las cuatro semanas de la eclosión.

Los bovinos se inmunizan fácilmente contra la glosopeda utilizando una vacuna polivalente que contiene cepas muertas del virus absorbidas en hidróxido alumínico (a veces con adición de saponina). Sin embargo, la misma vacuna solamente produce una respuesta transitoria de anticuerpos en el cerdo, que no se mejora mediante dosis de recuerdo. Este fallo en la inmunización de los cerdos sería un gran inconve -

niente si se introdujera en el Reino Unido la vacunación como medio de control de la enfermedad, en donde la mayoría de los brotes se originan en los cerdos. Los cerdos son naturalmente capaces de alguna respuesta, aunque su duración es corta. Posiblemente el antígeno no alcanza o no se fija en los macrófagos reticulares de los centros germinales; los cerdos pueden poseer enzimas especiales capaces de destruir al antígeno rápidamente. Se han observado anticuerpos de duración más prolongada en experimentos utilizando emulsiones oleosas, permitiendo suponer que la persistencia del antígeno es importante.

Para algunas enfermedades no se dispone de vacunas eficaces. En las tripanosomiasis el microorganismo cambia su identidad antigénica cada muy pocos días y las variedades son tan numerosas, que no se han demostrado efectivas las vacunas polivalentes. Los estreptococos y estafilococos tienen muchos antígenos y no parecen eficaces las vacunas de amplia base. Los animales pueden vacunarse contra las toxinas estafilocócicas, pero la virulencia de los microorganismos no reside únicamente en ellas. Entre las enfermedades víricas, la peste porcina africana se ha mostrado refractaria al control mediante inmunización, posiblemente porque no se puede conservar el antígeno necesario en una vacuna muerta, y no se han aislado todavía mutantes atenuadas que conserven antígenos de reacción cruzada. Esto no supone que el virus no sea antigénico. El virus obtenido a partir de cultivos de tejidos o del bazo de un animal infectado e inactivado por diversas sustancias químicas, estimula la producción de anticuerpos precipitantes y fijadores del complemento. Sin embargo, los cerdos con tales anticuerpos no son inmunes a una dosis de prueba.

INMUNIDAD PASIVA Y SUEROS TERAPEUTICOS

Inmunidad pasiva.

Inmunidad humoral pasiva. La inmunidad humoral pasiva puede conferirse a un animal mediante transferencia de las inmunoglobulinas a través de la placenta, por la ingestión del calostro durante las primeras horas después del parto o por administración parenteral de suero o de anticuerpo purificado.

Las inmunoglobulinas que llegan al animal por cualquiera de estos medios, sufren una destrucción gradual y se destruyen como consecuencia de los procesos catabólicos normales que afectan a las proteínas del suero. Así mismo, como son en cada caso extrañas al receptor, pueden estimular la producción de anticuerpos que, cuando aparecen, favorecen la destrucción. El grado en que las inmunoglobulinas recibidas son extrañas dependerá de las relaciones entre el receptor y el donante. Cuanto mayor sea su disparidad, más probable es que se estimule una respuesta de anticuerpo precoz y fuerte. Los anticuerpos obtenidos por un animal joven a partir de su madre, puede esperarse persistan bien. Además, entran en un animal joven, cuyo sistema inmunológico se halla aún relativamente poco desarrollado; tendrá una escasa capacidad para responder a ellos e incluso puede inducirse tolerancia.

En un animal adulto, por otra parte, los antisueros que se han obtenido en otra especie estimulan inmediatamente la formación de un anticuerpo contra ellos. Una vez que este anticuerpo aparece en la circulación, tiene lugar una rápida eliminación desde el organismo de las proteínas antiséricas pasivamente administradas. Es importante hacer notar que una vez que un animal se trata con un antisuero heterólogo (es decir, de especie diferente) se sensibilizará para las proteínas extrañas del suero. Por tanto, cualquier antisuero de un donante de la misma especie que se le administre en una fecha ulterior, será eliminado rápidamente como consecuencia de la estimulación de una respuesta secundaria. También existe el peligro de que se produzca un schock anafiláctico. Se han realizado intentos para reducir el poder antigénico del antisuero, separando las inmunoglobulinas y mediante digestión enzimática de ellas, de forma que se destruya la pieza Fc y se reduzca su tamaño. Se han obtenido ciertos éxitos, pero el producto es, naturalmente, mucho más caro que el suero sin tratar. Dicho tratamiento puede no estar justificado para los sueros que se emplean en los animales domésticos como antisueros, raramente se administran más de una vez durante su vida.

Inmunidad humoral de origen materno en el recién nacido. Los sistemas inmunológicos de los animales recién nacidos precisan algún tiempo para desarrollar su capacidad total para responder al estímulo antigénico. Esto se debe a que hay una transferencia de un estado de incompetencia inmunológica fetal. Este estado se halla asociado con la necesidad del individuo de producir tolerancia a sus propios antígenos. Para proteger al animal joven durante el período que sigue al nacimiento, durante el que tiene lugar la maduración inmunológica, reciba un suplemento de inmunoglobulinas maternas que le confieren inmunidad pasiva. Estas inmuno - globulinas pueden llegar al feto in utero, por transporte activo a través de la barrera placentaria y obtenerse por el animal recién nacido con el calostro, en cuyo caso llegan a la sangre por absorción a través de la pared intestinal. No existe evidencia de transferencia desde la madre al hijo, de factores de inmunidad de base celular.

De entre los animales domésticos, tan solo el perro, gato y cerdo obtienen inmunoglobulina a través de la placenta y es equivalente al 5 por ciento de la que obtienen con el calostro. En éstas y en otras especies domésticas la mayor parte de la inmunoglobulina materna proviene del calostro. La principal inmunoglobulina representada en el calostro es la IgA, aunque también se hallan presentes otras inmuno - globulina; debe señalarse que una identificación definitiva de una inmunoglobulina del tipo IgA no se ha realizado en todos los animales domésticos. Las inmunoglobulinas recibidas suponen anticuerpos contra los antígenos del medio ambiente de la madre o antígenos con los que ha sido inmunizada deliberadamente. Así mismo, de manera ocasional, pueden estar presentes anticuerpos contra los propios componentes del feto, por ejemplo, contra sus hematíes; el peligro derivado de tales anticuerpos se trata, sin embargo, en general los anticuerpos transferidos son extraordinariamente valiosos para proteger a los animales jóvenes de los microorganismos patógenos infecciosos de su medio ambiente inmediato.

Las inmunoglobulinas calostrales son capaces de atravesar la mucosa intestinal del recién nacido durante un período de unas 36 horas después del parto. Después de este tiempo cesa la absorción. Se desconoce la

razón de este cese de la absorción y la duración del tiempo en que se realiza no está afectada por los alimentos que se administran distintos de la leche durante este período. La absorción es un proceso activo y en algunos animales como en la rata, parece ser selectivo, por ejemplo, se absorbe más que IgM. No obstante, en el ternero ambas inmunoglobulinas se absorben por igual. Debe observarse que como no se halla presente en el calostro de la vaca la IgG_2, electroforéticamente lenta, no se encuentra en el suero del ternero lactante.

La importancia de los anticuerpos, obtenidos de la madre ha sido destacada por muchos estudios sobre terneros privados de calostro. Las inmunoglobulinas, del suero de los terneros son mucho más bajas en los terneros que se separan de su madre tras el nacimiento. Estos terneros tienen asi mismo una mortalidad más elevada por septicemia debidas a colibacilos (15%) y el 90% de los que mueren son hipogammaglobulinémicos. Por el contrario, los terneros que no tienen restricción alguna para tomar el calostro, en especial los nacidos en el campo, tienen niveles de inmunoglobulina sérica más altos y una mortalidad más baja (alrededor del 3 por ciento).

También están presentes en el suero componentes del complemento que se absorben a través de la pared intestinal; los sueros de los animales recién nacidos privados de calostro, presentan solamente muy escasa actividad anticomplementaria. Puesto que el complemento es especialmente activo en la destrucción de los gérmenes Gram-negativos, una carencia de él puede ser un factor contributivo en la patogenia de enfermedades tales como la colisepticemia. Es interesante observar que la administración parenteral de suero del calostro puede impedir la septicemia producida en este síndrome, pero no corta la diarrea. Esto supone que los anticuerpos IgA del suero no alcanzan el intestino El aporte continuado de inmunoglobulinas en la leche, una vez que la absorción intestinal ha cesado, debe ser importante, por tanto, en la prevención de la enfermedad. Se ha observado que los cerditos son incapaces de sintetizar la forma secretora de la IgA en el intestino hasta que tienen 4 semanas de edad.

Los pollitos recién eclosionados también se hallan provistos con aportes de inmunoglobulinas maternas. Una gran cantidad de éstas se encuentran presentes en la yema de los huevos recién puestos en forma de "y" livetina o IgA. Sin embargo, los enzimas producidos por los embriones en desarrollo destruyen parte de ellos antes de que hayan sido absorbidos por el pollito. No obstante, se halla generalmente presente anticuerpo materno suficiente tanto para proteger al pollito, como para interferir con la vacunación efectiva de las aves jóvenes.

Inmunidad pasiva de base celular

También la inmunidad de base celular puede transferirise pasivamente de un animal a otro. Se hace inoculando leucocitos o células linfoides de los tejidos, obtenidas de un animal inmunizado, al animal en el que se desea la inmunidad. Existen ciertas indicaciones de que la inmunidad pasiva de base celular puede ser valiosa en el tratamiento de los cuadros neoplásicos y de otro tipo. Sin embargo, se producen grandes dificultades en conseguir este prometedor logro, puesto que, al revés de lo que sucede en la inmunidad humoral, es ineficaz la transferencia interespecífica. Además las células no pueden conservarse y transportarse con la facilidad del suero.

VIRUS ATENUADOS POR CRECIMIENTO EN EMBRIONES AVIARES

Muchas cepas de virus convenientes para la vacunación de mamíferos se han seleccionado mediante pases a través de huevos embrionados de gallinas domésticas. Un primer éxito importante fue el de Haig, Cabasso y Cox, quienes lograron aislar una cepa atenuada del virus del moquillo canino por este procedimiento. El empleo de esta cepa en la profilaxis, fue un gran avance en relación con la práctica anterior que utilizaba virus del moquillo virulento y antisuero. Esta cepa vacunal es de uso muy seguro, produce un excelente nivel de inmunidad y no es infeccioso para otros perros. Desde entonces, se han adaptado al cultivo en embrión de pollo los virus de la peste bovina, lengua azul, rabia, aborto ovino enzoótico y otros virus patógenos para los mamíferos y se han producido de esta forma excelentes vacunas avianizadas.

Algunos de los virus patógenos de las aves puede atenuarse mediante crecimiento en embrión de pollo, por ejemplo, los de la bronquitis infecciosa, laringotraqueitis infecciosa y enfermedad de Neecastle de las gallinas domésticas. Se han seleccionado de esta forma virus lentogénicos (de baja virulencia) y mesogénicos (de virulencia media) de cepas vacunales de la enfermedad de Newcastle. Una de ellas se escoge para vacunar un distrito, según las reacciones conocidas de la avicultura local. El tipo mesogénico produce una inmunidad más fuerte y se emplea si pueden tolerarse un pequeño porcentaje de bajas; una situación similar a la que gobierna el empleo de virus caprinizado de la peste bovina.

VIRUS ADAPTADOS AL CRECIMIENTO EN CULTIVO DE TEJIDO

Las vacunas que contienen virus vivo que se ha adaptado al crecimiento en cultivo de tejidos tienen muchas ventajas sobre las que tienen virus cultivados en animales o en embriones. Es mucho más fácil de asegurar que no se halla presente ningún virus indeseable. Hay también una uniformidad mayor entre los lotes de la vacuna producida y el

virus puede cultivarse a un título más elevado, por lo que pueden utilizarse dosis más bajas y se incluyen en ellas mucha menor cantidad de sustancias antigénicas inespecíficas. Además, se están obteniendo actualmente métodos para la producción de lotes de vacuna en recipientes de cultivo muy grandes. Dichas técnicas son más económicas y existe menor posibilidad de contaminación que las que hay cuando se utilizan millares de huevos, de cerebros de ratones, de bazos de cabras o de frascos de cultivo tisular aislados. La vacuna terminada es también muy barata, como consecuencia de la producción mayor y del hecho de que es suficiente una serie de pruebas de seguridad y potencia para un lote grande.

BIBLIOGRAFIA

1. DAVIS, B. D., DULBEBCO, R, EISEN, H. N. *et al*. 1971. Tratado de Microbiología. Salvat Editores, S.A. Barcelona.

2. DIVO, A. 1971. Microbiología Médica. 2a. edición. Editorial Interamericana. México.

3. HERBERT, W. J. 1972. Inmunología Veterinaria. Traducido del Inglés por el Dr. J. M. Tarazona. Editorial Acribia. Zaragoza.

4. JAWETZ, E. MELNICK, J. L. y ADELBERG, E. A. 1972. Manual de Microbiología Médica. 2a. edición. El Manual Moderno S.A. México.

5. MERCHANT, I. A. y PACKER, R. A. 1970. Bacteriología y Virología Veterinarias. 3a. edición española. Editorial Acribia. Zaragoza.

6. ROJAS, W. 1976. Inmunología. 3a. edición. Editorial Colina. Medellín.