

CONCEPTO DE INMUNIDAD

Publicado en el Boletín de la Dirección de Ganadería - Año XXVI - N.º 4 - 1942

Del curso para las pruebas de admisibilidad, para el *Concurso de Agregaciones de las Especialidades*. Cátedra de Patología Médica de la Facultad de Medicina. Profesor Dr. Benigno Varela Fuentes. Hospital Maciel. Noviembre 18 de 1942.

La sola enunciación del tema da una idea de su enorme extensión y es fácilmente comprensible que él no podrá ser tratado ni aún en forma medianamente completa, en el breve tiempo destinado a esta disertación.

He debido pues elegir entre hacer una reseña bibliográfica más o menos completa o limitarme a destacar los principios y nociones fundamentales, según el estado actual de la cuestión. Me he decidido por esto último.

En su origen la noción de inmunidad, en el orden biológico, está vinculada al hecho o al propósito, de poner al organismo a cubierto de los ataques de los agentes de enfermedades.

Dejando de lado los relatos atribuidos a Mitrídates, la primera noción precisa sobre inmunidad remonta a las observaciones de Jenner, en el siglo XVIII, según las cuales, un ataque al hombre, de la viruela bovina (cowpox) le confiere protección contra la viruela humana.

Pero la verificación experimental, sólo aparece después de los trabajos de Pasteur, sus colaboradores y algunos investigadores de la época: Behring Kitasato, etc., con los descubrimientos de las vacunaciones contra el cólera de las aves, el carbunco bacteridiano, la toxina y suero antidiftérico, etc.

Posteriormente fueron descubriéndose, en los sujetos que habían sido tocados por infecciones microbianas, o que habían recibido inyecciones de cultivos microbianos; numerosas propiedades ya sea en la sangre o humores, o en su modo de reaccionar frente a nuevas inyecciones de los mismos cultivos, tales que la aparición de precipitinas, de aglutininas, fenómenos de hipersensibilidad, en lugar de una mayor resistencia a la infección, etc. Se comprobó igualmente, que muchas de las propiedades, ya revelables en la sangre, ya en la modalidad de la respuesta a la repetición de inyecciones de cultivos microbianos, aparecían igualmente cuando se inyectaban algunas

substancias orgánicas, de composición compleja; tales como las albúminas.

El concepto de inmunidad, se amplificó así y actualmente podríamos definirlo, como comprendiendo todas las modificaciones, humorales o citológicas, todos los fenómenos que ocurren en el organismo, cuando es tocado o agredido por agentes vivos, microbianos o parasitarios o por substancias químicas, capaces de despertar una respuesta de orden biológico.

En tal sentido, el concepto de inmunidad es independiente de las consecuencias para el sujeto, pudiendo resultar un aumento de resistencia frente a los agentes que lo atacan, una hipersensibilidad para los mismos o simplemente una modificación en la modalidad reaccional. Podríamos agregar, que es un proceso general a todos los seres vivos, animales y plantas, en sus diversas escalas evolutivas y además que es la expresión dentro del orden biológico de la ley física universal, de la oposición de una reacción a la acción.

Dentro del orden de los conocimientos y técnicas actuales, para que el organismo dé una respuesta al ataque de un agente; el agente deberá reunir ciertas condiciones y en tal caso recibe el nombre de *antígeno*. En los comienzos de los estudios sobre inmunidad, solamente eran consideradas como antígenos las células microbianas, de la sangre, de los tejidos, etc.; como si su masa protoplasmática, unidad vital, fuera un todo indisociable. Veremos que los estudios posteriores han demostrado, que la propiedad antigénica reside en complejos más simples y que toda célula debe considerarse, no como una unidad antigénica, sino como un conglomerado de antígenos.

Al ataque del antígeno, el organismo responde con la movilización de sus mecanismos de defensa y experimenta cambios, de diversos órdenes que se manifiestan por nuevas propiedades, nuevos comportamientos frente al antígeno, que los diferencian del animal normal. Cuando esos cambios toman asiento en la sangre o en los humores del organismo, y pueden por lo tanto ser verificados "in vitro", se denominan anticuerpos.

Antígenos y anticuerpos, son los términos fundamentales, que resumen en gran parte la esencia de la humanidad. Veremos también, que el *antígeno*, cuando se trata de una célula microbiana viva, no desempeña un rol pasivo frente a las defensas del organismo, sino que además de atacar y de sufrir las consecuencias de la lucha que el organismo le entabla, reacciona a su vez y experimenta modificaciones tendientes a la defensa propia y la inmunidad es la historia de esa lucha, de ese conflicto.

B. DE LOS ANTIGENOS

En los comienzos de la bacteriología experimental, en la época pasteuriana, sólo se tomó en consideración la célula microbiana, como capaz de despertar las reacciones de inmunidad. Mismo esa propiedad se vinculaba estrechamente a la vida de la célula microbiana; porque la noción de la posibilidad de obtener una resistencia contra una enfermedad infecciosa, arrancaba de la comprobación de la resistencia que dejaba tras de sí un ataque de la misma enfermedad.

Las teorías e hipótesis de la época consagraban aún más ese principio, puesto que ponían como base de la inmunidad, ya un agotamiento en el organismo de los elementos utilizables por las bacterias para su nutrición (Pasteur), ya el desarrollo de sustancias opositoras originadas del propio metabolismo microbiano (Chauveau). Estas hipótesis, a pesar de la inexactitud originaron resultados fecundos. Pues Pasteur orientó sus investigaciones, para obtener la atenuación de las bacterias y virus, con el fin de producir enfermedades benignas capaces de originar el estado de inmunidad sin riesgo para la vida de los sujetos.

Posteriormente fué demostrado que células bacterianas muertas, eran capaces de despertar reacciones análogas y lo mismo células de otros tejidos tales que las de la sangre.

A la noción de la célula, viva o muerta, como un todo indisociable, siguió la demostración, de que extractos celulares, albúminas y otras sustancias inyectadas al animal determinaban respuestas orgánicas de diverso orden, verificable "in vitro"; ya de precipitación o aglutinación, de lisis, etc., y que la obtención de esas respuestas radicaba en distintas parcialidades de la célula, la cual fué considerada como un conglomerado antigénico y el antígeno quedó definido por tres propiedades fundamentales: a) Su capacidad para despertar reacciones en el organismo animal; b) Su capacidad para reaccionar "in vitro" con los humores procedentes del organismo, que sufrió la agresión del antígeno, y c) La especificidad de tales reacciones, es decir que las modificaciones humorales o reaccionales provocadas por la agresión de una sustancia-antígeno, sólo se manifiestan en presencia de la célula o sustancia que las provocó.

Más adelante se descubrió, que algunas sustancias químicas, aisladas de las células microbianas o tisulares, eran capaces de reaccionar "in vitro", con los humores del organismo animal que habían sufrido la agresión de un antígeno. Estas sustancias, principalmente lipoides, se mostraron en cambio incapaces de provocar por sí solas, respuestas reaccionales, de anticuerpos u otras, cuando eran inyectadas. Esta noción fué establecida principalmente por Landsteiner, quien creó así la noción del antígeno incompleto o de "Haptene", que es como se le distingue actualmente.

Estos "haptenes", impotentes por sí mismos para despertar reacciones de inmunidad, adquieren esa propiedad cuando son simplemente mezclados a albúminas, tales que a suero de cerdos, de caballo, etc., y más simplemente, a veces, mezclándolos a absorbentes minerales, tales que el caolín, el hidróxido de aluminio, etc.

La importancia de los haptenes, creció enormemente cuando fueron aislados de las bacterias, otras substancias con la estructura de polisacáridos y se demostró que el haptene representa la parte específica del antígeno. Los haptenes polisacáridos, permitieron en los neumococos, establecer una clasificación racional, en grupos precisos. Igualmente los haptenes fueron demostrados para otras bacterias.

Al lado de estos antígenos cuya capacidad reaccional es estrictamente específica, existen otros antígenos que reaccionan de un modo no específico, se entiende del punto de vista de la especie animal del cual proceden. Forssman demostró, que la inyección al conejo de extractos de órganos de cobayos, provoca la aparición de hemolisinas para los glóbulos de oveja; en cambio la inyección a otros animales de extractos de órganos de conejo, no daba el mismo resultado. Se comprobó luego que en la escala zoológica bajo el punto de vista de ese comportamiento, las especies animales se podían clasificar en dos grupos. Unos comportándose como el cobayo, es decir, poseedores en sus órganos de esos antígenos y otros, como el conejo.

Dentro del primer grupo estarían además del cobayo, el caballo, perro, gato, ratón, algunas aves, la tortuga, etc., y dentro del segundo, el hombre, conejo, vaca, oveja, rata, ganso, paloma, anguila, etc. En los sujetos del grupo del conejo, puede existir el antígeno en los glóbulos rojos, pero no en los órganos, como en la oveja y en el hombre (grupos sanguíneos A y AB).

A estos antígenos capaces de despertar reacciones humorales para antígenos procedentes de otras especies, se les ha llamado antígenos heterogenéticos, heterófilos o de Forssman. El haptene de estos antígenos o sea la parte específica de los mismos, reside en una fracción lipóide, soluble en el alcohol. Los anticuerpos correspondientes, llamados hetero-anticuerpos, obran floculando a estos lipóides y fijando el complemento.

Los antígenos heterogenéticos tienen una distribución desigual en los distintos órganos de un mismo animal. Son más ricos los riñones e hígado y parece general, que cuando existen en los glóbulos rojos de una especie, no existe en los demás órganos.

Además de estos antígenos de origen exógeno, es decir que proceden de otra especie animal, existen otros grupos de antígenos que ya proceden de la misma especie, pero de distintos individuos, ya

del mismo individuo por modificaciones orgánicas derivadas de infecciones. En el primer caso se hablará de iso-antígenos e iso-anticuerpos y en el segundo, de auto-antígenos y auto-anticuerpos.

La noción de iso-antígenos e iso-anticuerpos, resulta de verificaciones experimentales y tiene su más elevada expresión en la existencia de los grupos sanguíneos.

En cuanto a los auto-antígenos, responden a la hipótesis formulada para interpretar, como en algunas infecciones, tales que la sífilis humana, el organismo enfermo adquiere la propiedad, presente en el suero sanguíneo, de reaccionar con extractos de sus propios órganos y que son la base de los métodos de diagnóstico, de floculación y fijación del complemento. Estos hechos pueden interpretarse, como si el treponema produjera la liberación de substancias de los órganos, las que actuarían en tal caso como substancias extrañas al sujeto.

Se ha verificado, que la célula es un conglomerado de parcialidades antigénicas, es decir que la inyección a un animal, de una suspensión de determinada bacteria o célula, puede originar numerosas modificaciones, humorales o reaccionales; cada una de las cuales puede demostrarse in vivo o in vitro, por una acción sobre determinado componente de la bacteria o célula. Es que la cualidad antigénica, reside en una molécula aunque ella debe tener cierto grado de complejidad para poseer aquella cualidad.

Se han descrito y aislado en las bacterias, numerosos antígenos, más especialmente en el grupo de salmonellas. Así por ejemplo, se ha aislado un antígeno H, que corresponde a los flagelos y un antígeno O, al soma y dentro de ellos, numerosas parcialidades que han servido de base para una clasificación racional de las salmonellas y de otras especies microbianas. En el mismo grupo salmonella, se ha descrito un nuevo antígeno, el Vi-, que lo poseerían los gérmenes recientemente aislados de las infecciones. Sería un antígeno de gran valor para obtener la infección y la inmunidad.

Dentro de este orden de hechos, yo deseo llamar la atención sobre los glóbulos rojos de la oveja. Estas células se nos muestran como el reactivo más universal del punto de vista de los fenómenos de inmunidad.

En oportunidad de mis primeros trabajos sobre suero-diagnóstico de la lepra, pude comprobar, que ningún otro glóbulo presenta la particularidad en grado tan elevado de ser sensible a los anticuerpos leproso. Por otra parte, los glóbulos de oveja se muestran aptos para el diagnóstico de la enfermedad de Pfeiffer, por la presencia en esa enfermedad de aglutininas de acción electiva; es también el antígeno universal para despistar los anticuerpos de Forssman; en el suero humano y de otras especies animales, se encuentran hemolisinas para esos glóbulos, etc.

C. DE LAS CONDICIONES PARA OBTENER LA RESPUESTA DEL ORGANISMO A UN ANTIGENO

Para que las reacciones de inmunidad tengan lugar, es necesario que el agente microbiano o el antígeno, entre en contacto íntimo con los tejidos. El organismo animal ofrece una primera barrera de defensa en la envoltura cutánea y en las envolturas mucosas que directa o indirectamente se comunican con el exterior.

La envoltura cutánea tiene un rol protector, mecánico pasivo, uniforme en toda su extensión y también un rol activo; es decir que es capaz de desembarazarse, en poco tiempo de agentes patógenos colocados en su superficie, no así de algunos estafilococos y difteroides ya adaptados. Pero esta protección, está estrechamente vinculada a su integridad anatómica, histológica, bastando para anularla la simple acción de afeitar. En cambio las mucosas ofrecen una desigual resistencia, porque son envolturas adaptadas a funciones especializadas. No es lo mismo la mucosa ocular, que la respiratoria, bucofaringea o digestiva. Todas ellas disponen de secreciones para alejar los agentes que atacan, pero la eficiencia no es la misma. El aparato digestivo es especialmente adaptado para defender al organismo de la entrada de bacterias y otros antígenos. La secreción ácida del estómago y los jugos digestivos, hacen inadecuado el medio para la pululación microbiana, y los fermentos producen la demolición de los complejos antigénicos, evitando su entrada como tales al medio interno. Las mismas infecciones anteretropas, tales como el B. de Ebert y otras salmonellas, parecen que no siguen la vía digestiva para su instalación definitiva en la mucosa intestinal. Las amígdalas tienen un rol protector, a la par que sirven de puerta de entrada para muchos agentes de la infección. A ese respecto es interesante lo que ocurre en el cerdo. Muchas infecciones, tienen su punto de partida más frecuente en la amígdala, así por ejemplo el carbunco bacteridiano y la tuberculosis. La alcalinización del tubo digestivo, disminuye muy sensiblemente el rol protector del mismo por lo menos asegura o más bien protege el tránsito de las bacterias patógenas en el curso del mismo, un rol análogo posee la bilis.

Aunque numerosas experiencias tienden a probar que por lo menos cuando se realizan determinadas condiciones, es posible obtener una respuesta de inmunidad utilizando la vía digestiva, para la obtención regular de tales respuestas se hace necesario el uso de las vías paraenterales; subcutánea, intramuscular, intravenosa, etc., aunque ellas se prestan en grado desigual según los antígenos y los propósitos que se persiguen.

D. DISTINTAS RESPUESTAS DEL ORGANISMO A LOS ANTIGENOS LOS ANTICUERPOS

Cuando el organismo animal es atacado por antígenos, pueden originarse numerosas respuestas, revelables por la presencia de anticuerpos circulantes en la sangre o modificaciones reaccionales.

Como anticuerpos debemos mencionar, las precipitinas, las aglutininas, las lisinas, ya bacterianas, bacteriolisinas, ya celulares, citolisinas, de las cuales las más importantes son las humolisinas, antitoxinas, opsoninas, bacteriotropinas y anticuerpos fijadores del complemento.

Como modificaciones reaccionales, debemos citar: un aumento de resistencia a la infección, o inmunidad antiinfecciosa, a las toxinas o inmunidad antitóxica, una hipersensibilidad o anafilaxia y la alergia, pudiendo incluirse también bajo ciertos aspectos la atopia.

Las precipitinas y aglutininas, son anticuerpos muy comparables en su comportamiento "in vitro". Ambos tienden a condensar los respectivos antígenos y se rigen por las mismas leyes.

Las precipitinas toman nacimiento cuando se inyecta al organismo un antígeno dispersado, albúmina o polisacárido por ejemplo o cuando por la existencia de una infección se dispersan en el organismo parcialidades antigénicas. Ellas son estrictamente específicas y sirven de base para numerosas verificaciones biológicas. Por ejemplo para el diagnóstico de enfermedades, ya sea por la presencia del antígeno circulante (precipitógeno), como en el carbunco bacteridiano, ya por la presencia de precipitinas como en la tuberculosis. Pero la mayor aplicación la tienen en la determinación de la especificidad biológica de las albúminas, para diferenciar las albúminas de una especie animal, de las de otras especies.

Se entiende que las precipitinas se ponen en evidencia, por la aparición de un precipitado, cuando se mezclan el anticuerpo (suero del animal que recibió la inyección de antígeno), con el antígeno "in vitro". Pero es necesario realizar determinadas condiciones. En primer lugar, las reacciones de precipitación sólo se producen en presencia de electrolitos, el anticuerpo puede unirse al antígeno, pero la precipitación sólo tiene lugar cuando hay electrolitos, por ejemplo, NaCl, en concentración apropiada. En segundo lugar deben estar presentes en ciertas proporciones relativas. Un exceso de precipitina (anticuerpo) o de antígeno, establecen una tendencia a detener la producción de la reacción, es decir, obran como dispersantes. Para cada sistema anticuerpo-antígeno hay una proporción óptima para la producción del fenómeno; este óptimo que se denomina "óptimo-antígeno-anticuerpo", se revela por una precipitación más intensa y sobre todo por una mayor velocidad en hacerse ostensible.

Esta particularidad ha sido utilizada últimamente con gran eficiencia para la medida precisa de antitoxinas; por ejemplo el suero antidiftérico, después de los trabajos de Ramón.

Cuando se inyecta al caballo toxina diftérica para obtener la antitoxina correspondiente, el suero adquiere la propiedad de precipitar específicamente la toxina y su poder precipitante, es absolutamente paralelo a su propiedad antitóxica. Cuando se ponen en presencia "in vitro" en una serie de tubos, por un lado la antitoxina, en cantidad fija y por otro una toxina diftérica de potencia conocida, esta última en cantidad variable, en uno de los tubos de la serie, aparecerá más rápidamente la precipitación y corresponderá al óptimo de anticuerpo en el sentido de una neutralización.

Las aglutininas, toman origen principalmente cuando actúan como antígenos cuerpos microbianos o células de los tejidos. Aparecen en el curso de numerosas enfermedades infecciosas, prestándose en tal caso para el diagnóstico de las mismas, por pruebas "in vitro".

Las reacciones de aglutininas y aglutinógenos, se rigen por leyes muy semejantes a las de precipitación biológica. Es decir, sólo tienen lugar en presencia de electrólitos y son influenciados por las proporciones relativas de anticuerpos y antígenos, aunque el óptimo anticuerpo-antígeno, no es siempre fácilmente observable.

Una misma bacteria puede dar origen a numerosas aglutininas, cada una de las cuales es la respuesta a un aglutinógeno. La inyección, por ejemplo, de una suspensión de bacilo de Eberth, generará aglutininas flagelares y somáticas, que pueden ser puestas de relieve por el tipo de aglutinación y por pruebas de absorción.

Las *lisinas* son anticuerpo con propiedades opuestas, podríamos decir, a las precipitinas y aglutininas, toman origen principalmente por inyecciones de células bacterianas o tisulares y se caracterizan por su propiedad de ataque a la célula tendiente a dispersarla, a disolverla. Pueden originarse igualmente por inyecciones de extractos de órganos y lipoides, como los antígenos eterogenéticos, que dan lugar a la aparición de las hemobisilinas antioveja. La lisina tipo es la hemolisina, que provoca la lisis de los glóbulos rojos y que se obtiene, por ejemplo, cuando al conejo se inyectan glóbulos de oveja.

Las condiciones para la realización del fenómeno "in vitro" son distintas, que para las precipitinas y aglutininas. Un suero calentado media hora a 56° puede provocar la precipitación o la aglutinación, pero no la lisis. Es que la lisis exige la presencia de la cualidad inherente a todo suero recién extraído del animal, que se conoce bajo la denominación de complemento o alexina. Cuando a un suero lítico le falta el complemento, cuando ha sido inactivado, como se dice en inmunología, ya sea por calentamiento o por envejecimiento, la lisis no tendrá lugar, sin embargo los anticuerpos

están presentes y pueden recobrar su actividad por el agregado de una pequeña cantidad de suero fresco, en tal caso, de cualquier especie animal.

Las antitoxinas forman un grupo muy importante de anticuerpos por su alcance teórico y práctico. Ellos se obtienen inyectando a los animales, toxinas, es decir productos tóxicos de origen microbiano, animal, o vegetal, cuya acción reside en una molécula albuminoidea. Poseen la propiedad de neutralizar "in vivo" e "in vitro", el antígeno tóxico que las ha originado y ocupan un lugar preponderante en la terapéutica biológica de numerosas enfermedades, tales la difteria, el tétano y varias enfermedades a anaerobios. Como las toxinas son antígenos dispersados, provocan también la aparición de precipitinas, las que por guardar un paralelismo estrecho con el contenido del mismo suero en antitoxina, se prestan para la medida de la potencia antitóxica, por lo menos para algunos tipos de sueros.

Los anticuerpos fijadores del complemento, aparecen en muchas enfermedades, especialmente en enfermedades prolongadas. Pueden también obtenerse experimentalmente, por inyección de antígenos, como se ha hecho para el B. de Koch y el treponema de la sífilis. Se caracterizan por la propiedad de que cuando se unen a su antígeno correspondiente y hay presente complemento, el complemento es también fijado al sistema. Actúan, como se dice en lenguaje inmunológico, como "amboceptores", por una parte se unen al antígeno y por otra al complemento. La presencia de esos "amboceptores" sirve de base para el diagnóstico, de enfermedades tales que la sífilis, brucelosis, hidatidosis, etc.

Las opsoninas y bacteriotropinas, son anticuerpos, que se manifiestan por propiedades que aparecen en los sueros, de estimular la fagocitosis y ayudan a los procesos orgánicos de defensa.

Además, de estos anticuerpos que aparecen en el organismo, como consecuencia de un estado de enfermedad o bajo el estímulo de inyecciones para-enterales de diversos antígenos, se ha verificado en el hombre y animales, la presencia de anticuerpos, sin ninguna vinculación aparente a un estado anterior de enfermedades, razón por la cual se les distingue bajo la denominación de "anticuerpos naturales".

A los anticuerpos naturales, se les atribuyen varios orígenes. En primer lugar, un origen materno, el que puede producirse por dos vías distintas. En algunas especies, como en el hombre, perro y roedores, por vía placentaria, y en otras especies, como en los porcinos y bovinos, por la secreción mamaria de los primeros días, el calostro. El pasaje por la vía placentaria para esas especies, está vinculado a la estructura de la placenta, a su permeabilidad, dependiente del número de capas celulares.

En Veterinaria estos hechos tienen mucha importancia en las infecciones de los animales de pocas semanas. Theobaldo Smith, estableció que los terneros que no se amamantaban en la madre sufrían considerablemente por infecciones intestinales y que esos trastornos se evitaban seguramente por la inyección de sangre materna. Esta práctica es de gran utilidad para preservar a los animales jóvenes de infecciones respiratorias e intestinales.

La circunstancia de que en la especie humana, la placenta sea permeable al pasaje de anticuerpos de la madre al feto, no excluye de que el recién nacido beneficie también de un cierto aporte de anticuerpos de origen mamario.

Pero la presencia de anticuerpos naturales no puede ser explicada solamente por el origen maternal. Pues esa inmunidad pasiva de origen maternal sólo puede durar un tiempo muy breve, y las investigaciones sistematizadas sobre el contenido en el suero de algunos anticuerpos naturales, como la antitoxina diftérica, al través de las diversas edades de los sujetos, demuestran variaciones muy sugestivas, en el sentido de un origen por ataques de infecciones inaparentes. En efecto a un breve período de algunos meses de edad, en que es verificable la antitoxina en un porcentaje elevado de sujetos, y que son posiblemente de origen materno, sigue luego un período, en que la antitoxina disminuye en frecuencia, para reaparecer nuevamente y esta vez progresivamente hasta la edad avanzada. Por otra parte el estudio de grupos humanos, demuestra que la presencia de antitoxinas para la difteria y la escarlatina, está en relación con la existencia de un estado de infección en el mismo grupo.

E. DEL LUGAR DE LA FORMACION DE LOS ANTICUERPOS EN EL ORGANISMO ANIMAL

No disponiendo de tiempo para desarrollar este punto con la debida amplitud, debo limitarme a señalar las ideas dominantes, en relación con los resultados experimentales.

Metchnikoff fué el primero en establecer de un modo experimental la naturaleza de los resortes que el organismo pone en juego para defenderse de las infecciones, demostrando la participación activa de los glóbulos blancos de la sangre, los polinucleares y de otros elementos presentes en la sangre y en los tejidos, que en la terminología de ese investigador se distinguen con la denominación de micrófagos y macrófagos. Tratándose de reacciones despertadas en las cavidades, por ejemplo en el peritoneo, la primera movilización corresponde a los polinucleares o micrófagos, la que es seguida de la invasión de los macrófagos o células monocitarias;

que barren con las bacterias no englobadas por las primeras y también con los micrófagos alterados, repletos de bacterias.

Estudios posteriores demostraron que cuando se inyectan por vía sanguínea, suspensiones granulares finas o bacterias; tales masas corpusculares son atrapadas por elementos celulares dispersos en distintos sectores del organismo, fijos unos, circulantes o errantes otros, desarrollando una acción análoga a la de los macrófagos de Metchnikoff. Aschoff, dió unidad a esos distintos elementos celulares, agrupándolos bajo la denominación de Sistema Retículo Endotelial. Este sistema está formado por elementos fijos distribuidos en ciertas partes del endotelio vascular del hígado, del bazo, de la médula ósea, de los ganglios linfáticos, etc., y elementos errantes en los tejidos, que pueden hacerse libres en la circulación sanguínea.

Las investigaciones de estos últimos años, parecen establecer de un modo indudable, que la defensa principal del organismo animal reside en los elementos que integran el sistema retículo, endotelial y que ellos son los elaboradores de los anticuerpos.

F. DE LA PRODUCCION DEL ESTADO DE INMUNIDAD, EN EL SENTIDO DE LA OBTENCION DE UN GRADO UTIL DE RESISTENCIA CONTRA LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

a) *Inmunidad y premunición.*

Nos hemos ocupado sumariamente de las respuestas del organismo a los diversos agentes antígenos; ahora nos referimos, aunque brevemente, a algunos puntos que tienen relación con el aumento de la resistencia a las infecciones.

Cuando el organismo animal es agredido por los agentes de una infección, procedan éstos de un contagio natural o provocado experimentalmente, responde movilizando sus elementos de defensa y como consecuencia del conflicto entablado, puede resultar: a) la infección progresa y el sujeto sucumbe; b) la infección es liquidada de un modo completo y c) la infección es detenida o retardada y se establece un estado de convivencia entre el sujeto y el agente de la infección, estado que puede durar un tiempo más o menos largo, con suerte variable.

Cuando el sujeto ha curado de una enfermedad infecciosa puede ser seguido del establecimiento de un estado de inmunidad en el sentido de resistencia aumentada frente a un nuevo ataque del mismo agente. Estos hechos sirvieron de base para los procedimientos de vacunación, instituidos por la observación, a partir de Jenner y de un modo experimental a partir de Pasteur y sus contemporáneos.

Dentro de este tipo de infecciones, tenemos el carbunco bac-

teridiano en los animales, el cólera aviario, el tifus humano, difteria, etc., en que, liquidada la enfermedad o terminado el proceso de vacunación provocada, se liquida también la infección, los gérmenes desaparecen, por lo menos como agentes de infección para el mismo sujeto (en algunas enfermedades pueden quedar portadores por algún tiempo) y queda instalado un estado de resistencia sólida. A este estado corresponde la denominación de inmunidad "sensu stricto".

Aunque este resultado es lo general para las enfermedades microbianas y a virus, no ocurre lo mismo con algunas enfermedades microbianas y con la mayoría de las producidas por protozoarios. Hay enfermedades microbianas tales como la brucelosis en los animales, la fiebre ondulante en el hombre y la tuberculosis en todas las especies, que la infección sigue un curso lento, prolongado, estableciéndose un estado de convivencia entre el sujeto y el agente de la infección, un cierto estado de equilibrio en que a veces el sujeto le lleva ventajas y la infección tiende a ser dominada, y otras veces, la ventaja está de parte de la infección, ya fuere por aumento de virulencia o por declinación de la resistencia del sujeto. Como consecuencia de estas oscilaciones en la potencia de los factores en juego, la enfermedad tiende a extinguirse o hace un empuje evolutivo, como se comprueba frecuentemente en la tuberculosis humana.

En este tipo de infección se realiza un estado de resistencia a nuevas infecciones, pero esta resistencia está condicionada a la permanencia de la infección en algún grado y si ella es liquidada por evolución o por la interposición de un tratamiento adecuado, el estado de resistencia cesa y el organismo queda en estado de receptividad a nuevas infecciones por los mismos gérmenes. Este tipo de inmunidad se distingue bajo la denominación de "inmunidad-infección" o más propiamente de "Premunición", creado por Sergent.

Los métodos de "premunición" provocada, instituidos para prevenir ese tipo de infección, implican pues el uso de cultivos microbianos vivos, de virulencia baja, pero suficiente para instalar en el sujeto una infección benigna, pero más o menos permanente. La instalación preliminar de una infección de grado bajo, determinará el mantenimiento de los resortes defensivos y ese juego de actividades orgánicas se revela frecuentemente por una modificación en la modalidad reaccional del sujeto frente al mismo antígeno, que es la base de nuestros conocimientos, sobre la llamada "alergia", cuya comprobación sirve de base para la verificación del estado de infección y de resistencia o premunición.

Estos estados, que son, podríamos decir, la excepción dentro de las enfermedades microbianas y a virus, constituyen la regla

en las enfermedades o protozoarios, inclusive en la sífilis humana, aunque pueda haber alguna duda sobre el lugar del agente, del treponema, dentro de las clasificaciones actuales. Tenemos en el hombre además las malaria y en los animales las piroplasmosis. En las piroplasmosis, sobre lo cual tengo alguna experiencia personal, puedo manifestar, que es el ejemplo más típico de la infección permanente con equilibrio inestable. Los ganados del norte del país, tienen un estado de resistencia a la garrapata, por la infección piroplásmica permanente; pero los animales están expuestos a sufrir ataques agudos de tristeza bovina, cuando intervienen factores adversos intercurrentes, bastando marchas forzadas, una enfermedad anergizante como la peste bovina o simplemente un traumatismo importante.

Deseo ahora referirme a algunos puntos de interés respecto al comportamiento del organismo, en los procesos de inmunidad. Cuando el organismo es tocado por primera vez por un antígeno, la respuesta de inmunidad, en el sentido de la producción de anticuerpos o de resistencia aumentada a la infección, sigue un proceso, en cierto modo prolongado. El ataque es seguido, podríamos decir de una fase negativa, en que el sujeto más bien resultaría más sensible al antígeno, esta fase es seguida de la reacción específica que lo lleva al estado de inmunidad, periodo que comprenderá, de un modo casi general, varios días. Pero este organismo que ya ha sido tocado por un antígeno, si en breve plazo es agredido nuevamente por el mismo antígeno, dará una respuesta más rápida y más intensa en el sentido útil. De estos hechos ha derivado la práctica de las inyecciones múltiples en los procedimientos de vacunación, habiéndose demostrado, por lo menos para las toxinas, que a igualdad de cantidad de un mismo antígeno, el procedimiento de la misma dosis, en dos o tres inyecciones, da un resultado superior que la inyección única.

Trabajos de estos últimos años han demostrado hechos aún más interesantes. Desde la época de Pasteur era aconsejado y constituía la práctica habitual, que cuando había que dar a un sujeto varias inyecciones de antígenos microbianos, se alternaban los lugares de aplicación de las inyecciones, por ejemplo, la primera brazo izquierdo, la segunda brazo derecho y así sucesivamente, como si hubiera una contraindicación en insistir en los mismos puntos. Las investigaciones de Ramón y otros han demostrado que por el contrario, la aplicación sucesiva de inyecciones en lugares muy próximos, realizan las condiciones óptimas para la producción de la inmunidad, como si los tejidos "in situ", adquirieran una capacidad para la respuesta, en un grado más alto que el resto del organismo. A este procedimiento, Ramón lo distingue con la denominación de "inmunización-concentrada". El Profesor Berta y colaboradores de-

mostró los mismos hechos entre nosotros, y designó el fenómeno con la denominación de "inmunización-isotópica", que nos parece más adecuada. Cuando se deba dar grandes cantidades de antígeno sucesivamente, podrá elegirse dos o más puntos del organismo, alrededor de los cuales se darán las inyecciones sucesivas.

Deseo igualmente llamar la atención sobre otras nuevas conquistas en la inmunología, quiero referirme a los llamados antígenos o vacunas activadas.

Hace algunos años Ramón había llamado la atención, de que el agregado de algunas sustancias insolubles a los antígenos, incorporados al ser inyectados, provocaban respuesta más intensa en anticuerpos. Estas técnicas fueron aplicadas por numerosos investigadores para la preparación de antitoxinas. El mismo Ramón y colaboradores, estudiaron los resultados por el agregado de sustancias salinas a los antígenos microbianos. Pero en estos últimos años ocurrió la idea feliz de aplicar a las técnicas bacteriológicas, algunos métodos de estudios de los fermentos tales como los absorbentes introducidos por Willstaetter.

Estos trabajos fueron iniciados por los daneses Schmidt y otros. Pudieron comprobar: 1.º) que el uso de absorbentes agregados a los antígenos, pueden anular la acción tóxica o virulencia, en el sentido de evitar un ataque agudo al sujeto y provocar en cambio inmunidad alta; 2.º) que el agregado de absorbentes tales como algunos hidróxidos de aluminio, elevan enormemente el valor antigénico en el sentido de una respuesta elevada de anticuerpos y que es posible obtener por tales procedimientos con una sola inyección de antígeno, un grado tan elevado de resistencia que pueden suplir a las inyecciones múltiples de antígenos. Estos antígenos o vacunas se les distingue con la denominación de "antígenos o vacunas activadas".

Debo agregar que estos procedimientos han permitido obtener resultados altamente satisfactorios, en enfermedades como la fiebre aftosa, en que se había fracasado hasta la fecha y mismo ha sido posible preparar vacunas a virus muertos, contra esa enfermedad, cuestión que parecía impracticable dentro de las técnicas anteriores.

Pienso que estos hallazgos tan importantes podrían explicarse, por lo menos en parte por la fijación "in situ" de los antígenos, en virtud de la presencia del absorbente, el que cediendo gradualmente el antígeno al sujeto, realizaría las condiciones óptimas de una inmunización isotópica a fases sub-intrantis.