

# TOLERANCIA ANTIGENICA ADQUIRIDA Y ANAFILAXIS

DR. PLUTARCO NARANJO y DRA. ENRIQUETA DE NARANJO

Departamento de Farmacología, Universidad Central y Laboratorios L. I. F. E.,  
Quito, Ecuador.

Medawar<sup>1-4</sup> y Burnet,<sup>5-9</sup> entre otros autores, han desarrollado sobre bases experimentales, el concepto de "tolerancia inmunitaria" y Burnet,<sup>10</sup> además, ha formulado una nueva teoría sobre la inmunidad, denominada de la selección clonal.

Según las investigaciones de los mencionados autores, cuando a un animal en estado embrionario o recién nacido se le inyectan células de otro animal también embrionario o recién nacido del tipo de células directamente relacionadas con la producción de anticuerpos como son linfocitos, o suspensiones de tejido esplénico, se desarrollaría en estos animales un estado de "resistencia inmunitaria" que les permite cuando llegan al estado adulto ser receptores de injertos de piel u otros tejidos provenientes del animal que donó sus linfocitos o células esplénicas. Según la teoría de Burnet,<sup>8-10</sup> los animales en estado embrionario son capaces de aceptar como propias células o tejidos de otro animal, sin producir anticuerpos que destruyan a dichas células o tejidos extraños, lo cual en cambio sucede en el estado adulto y por lo tanto no "prenden" los hetero-injertos. Habiendo el organismo embrionario aprendido a tratar como a células propias las provenientes de otro embrión, en el estado adulto, trata con igual tolerancia a los tejidos del donador y por lo tanto los injertos "prenden".

Tanto Medawar<sup>3-4</sup> como otros autores han extendido el concepto de tolerancia inmunitaria a fenómenos relacionados no sólo con células sino con otros antígenos como ciertas proteínas y polisacáridos de neumococos.

Los fenómenos atópicos y anafilácticos en los cuales hay una base de reacción antígeno-anticuerpo, guardan, en cuanto a reacción antigénica, una estrecha relación con los fenómenos inmunitarios. Con estos antecedentes hemos proyectado el presente trabajo encaminado a establecer, si es posible crear un estado de tolerancia a proteínas heterólogas en el cobayo, que es el animal predilecto para provocar el shock anafiláctico.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron cobayos recién nacidos de ambos sexos, a cada uno de los cuales se les inyectó por vía subcutánea la dosis preparante, consistente en

0.1 c.c. de clara de huevo de gallina. Se hicieron varios grupos de animales a cada uno de los cuales la dosis preparante o sensibilizante se administró a un tiempo determinado después del nacimiento: a unos dentro de las primeras 12 horas; a otros entre las 12 y 24 horas, y a otros a las 72 horas.

La dosis desencadenante, consistente en 0.2 c.c. de clara de huevo, se administró por una de las yugulares externas, según los grupos de animales, entre 21 y 25 días después de la dosis preparante; en otros entre los 25 y 30 días, y en el último grupo entre 30 y 35 días después. Como testigos se sensibilizaron también animales adultos de ambos sexos.

A fin de estudiar las modificaciones de la presión arterial y la respiración durante el shock anafiláctico, los animales sensibilizados fueron anestesiados con uretano a la dosis de 1 g./Kg. de peso por vía intraperitoneal.

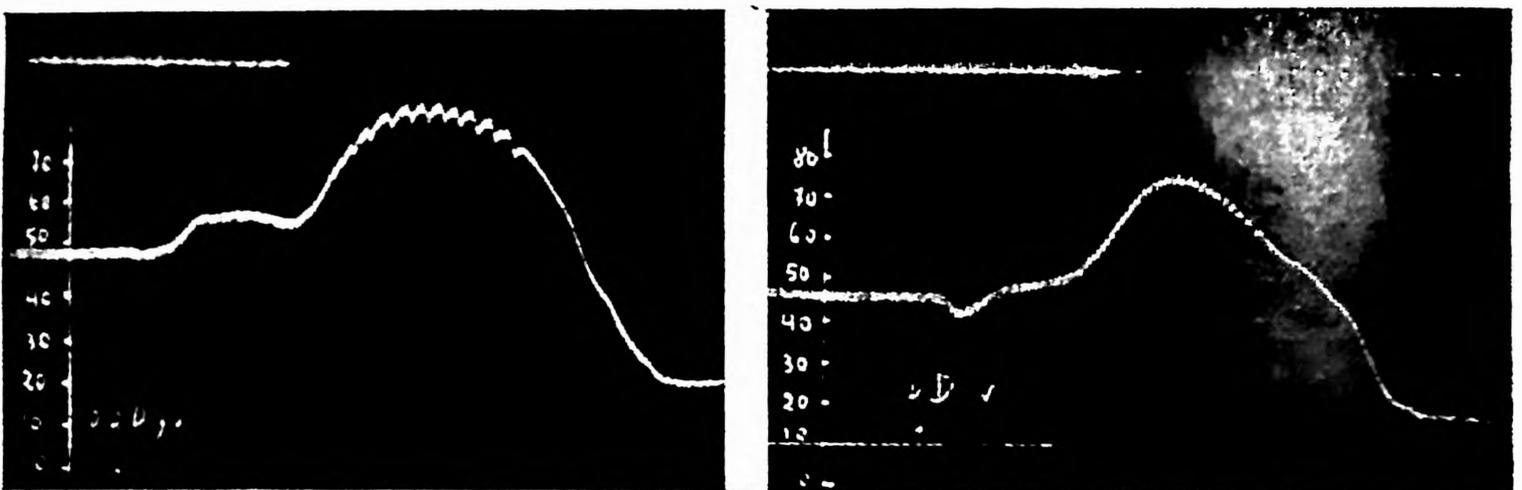


FIG. 1. Registros de shock anafiláctico mortal.

A la izquierda, cobayo de 450 g. y a la derecha, de 425 g.; sensibilizados 21 días antes. La flecha representa el momento de la inyección intravenosa de la dosis desencadenante de clara de huevo. Arriba, registro de la respiración mediante cánula intra-traqueal. Abajo, registro de la presión arterial (escala: milímetros de mercurio).

Para el registro de la presión arterial se canuló una de las arterias carótidas y se midió con manómetro de mercurio. Para el registro de la respiración en unos animales se canuló la tráquea y en otros se envolvió el tórax con un manguito de caucho conteniendo aire; en ambos casos se hicieron conexiones con el tambor de Marey, para el registro gráfico. En una de las venas yugulares se introdujo un tubo de polietileno para la inyección de la dosis desencadenante.

*Shock anafiláctico rápidamente mortal.* En los animales testigos se produjo el shock anafiláctico típico consistente en caída inicial de la presión arterial, inmediatamente después de la inyección de la dosis desencadenante, caída tensional que se produce por una inyección cualquiera de una proteína heteróloga, y no es, por consiguiente, una manifestación de anafilaxis. Este fenómeno dura pocos segundos y como manifestación de reacción anafiláctica, la presión arterial sube luego hasta 20 ó 30 mm. más del nivel normal; como puede verse en la figura 1, se mantiene alta durante el primer minuto, para durante el segundo caer a cero. En cuanto a la respiración, durante

todo este tiempo, a pesar de que el animal hace forzados movimientos respiratorios de la caja torácica, con contracción espasmódica del diafragma,<sup>11</sup> deja de circular aire por la tráquea, por la intensa y violenta broncoconstricción que se produce y el registro gráfico se convierte en una línea horizontal. El animal muere dentro de los 3 primeros minutos.

En los animales sensibilizados al nacer, esta reacción anafiláctica mortal dentro de los 3 primeros minutos de la inyección, se produjo en una pro-

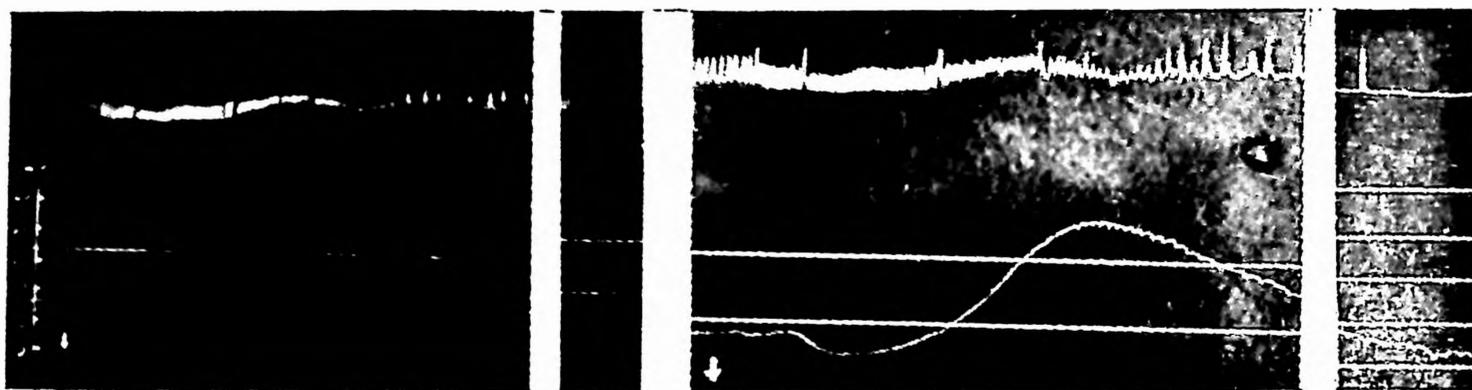
TABLA I. SHOCK ANAFILÁCTICO MORTAL EN COBAYOS SENSIBILIZADOS AL NACER O CUANDO ADULTOS

Dosis sensibilizante: Horas después del nacimiento	Muertos/total					
	Dosis desencadenante: días después de sensibilizante					
	21 a 25 días		25 a 30 días		30 a 35 días	
		% Letalidad		% Letalidad		% Letalidad
Primeras 12 horas . . . . .	1/4	25	1/5	20	1/4	25
24 horas . . . . .	2/4	50	—	—	—	—
72 horas . . . . .	3/5	60	—	—	—	—
Adultos: anestesiados . . . . .	9/10	90	—	—	—	—
No anestesiados . . . . .	17/18	95	—	—	—	—

porción mucho menor de animales que en los que fueron sensibilizados cuando adultos, como puede verse en la tabla I. En los que fueron sensibilizados dentro de las primeras 12 horas después de su nacimiento, la mortalidad fue del 20 al 25% en comparación del 90 al 95% de los grupos de control. La diferencia fue estadísticamente significativa:  $P = < 0.01$ . En los animales sensibilizados a las 24 y 72 horas de su nacimiento, la letalidad fue mayor en comparación del grupo de 12 horas, pero la diferencia con los grupos de control es aún significativa.

*Reacción anafiláctica atenuada.* En los cobayos sensibilizados al nacer y que no murieron dentro de los 3 primeros minutos de administrada la dosis desencadenante, se presentó una reacción anafiláctica atenuada. Las modificaciones circulatorias y respiratorias fueron cualitativamente parecidas a las observadas en el shock mortal, es decir, caída inicial de la presión arterial; luego aumentó a más del nivel original, pero en vez de volver a disminuir violentamente hasta cero, en estos animales, como puede verse en la figura 2, la presión regresa más lentamente al nivel normal o un poco más abajo y así continúa durante dos o tres horas o aún más tiempo. En cuanto a los fenómenos respiratorios hay aumento inicial de la frecuencia respiratoria con disminución de la amplitud del registro, lo que revela una broncoconstricción moderada, después de lo cual la respiración vuelve a su amplitud y frecuencia normales o aun a cierto grado de bradipnea. De los cobayos sensi-

bilizados dentro de las primeras 12 horas después de su nacimiento, el 23% sobrevivió por 24 horas o más, en tanto que el otro 23% murió dentro de los 3 primeros minutos y el 54% entre 2 y 3 horas después de la administración de la dosis desencadenante. En este último caso la presión arterial va disminuyendo progresivamente durante la última hora de vida al igual que la res-



I II III IV  
FIG. 2. Registros de shock anafiláctico atenuado.

Cobayos de 220 g., sensibilizados dentro de las 24 horas del nacimiento. Arriba, registro de la respiración mediante manguito con aire colocado alrededor del tórax; abajo, registro de la presión arterial. Las flechas indican el momento de la inyección desencadenante (25 y 30 días después del nacimiento, respectivamente).

En I y III, cambios inmediatos a la inyección; en II, una hora después de I; en IV, fase terminal de I.

piración disminuye en amplitud y frecuencia hasta que el animal muere en estado de colapso.

*Hallazgos de necropsia.* En los animales sensibilizados cuando adultos, a la necropsia se encontró en los pulmones un gran enfisema. En los cobayos que murieron después del shock anafiláctico atenuado se encontró escaso enfisema, que no siempre afectaba por completo a los pulmones. Se trató

TABLA II. MEDIDA INDIRECTA DEL ENFISEMA PULMONAR

Peso que hay que agregar a 1 g. de pulmón para que se hunda en agua destilada

Condición	No Animales	Peso agregado		Enfisema
		Promedio	Error estánd.	
Cobayos normales . . . . .	10	1.05	0.06	No hay
Cobayos muertos en shock histamínico (1 mg./Kg., i-v) . . . . .	15	1.81	0.11	Gran enfisema
Cobayos muertos en shock anafiláctico (dentro de los 3 primeros minutos de la inyección desencadenante) . . . . .	20	1.72	0.12	Gran enfisema
Cobayos muertos tardíamente (2 a 5 horas) después de shock anafiláctico leve . . . . .	10	1.28	0.08	Leve enfisema

de determinar cuantitativamente el grado de enfisema, para lo cual se obtuvo un pedazo de pulmón de 1 g. de peso al que se le agregaron diferentes pesas para establecer el peso mínimo necesario para que el trozo de pulmón se hunda en agua destilada. Para comparación se utilizó un grupo de animales normales a los que se les sacrificó dándoles un golpe en la región occípito-vertebral y otro grupo de cobayos a los que se les produjo el shock mortal por administración intravenosa de 1 mg./Kg. de histamina. Los resultados de este examen se presentan en la tabla II. En los pulmones del animal muerto en el shock histamínico o anafiláctico se requiere agregar entre 70 y 80% más que su propio peso para que se hunda en el agua. Parece que esta cifra da la medida del grado máximo de enfisema que puede producirse en el cobayo. Los valores encontrados en los cobayos que murieron con shock anafiláctico atenuado revelan que se produjo enfisema moderado, probablemente compatible con la vida y por consiguiente la muerte se debería a un mecanismo distinto del que sucede en los animales que perecen dentro de los 3 primeros minutos.

#### DISCUSION

Aunque los resultados que se presentan en este trabajo corresponden a pocos animales y constituye apenas el ensayo preliminar de una serie de experimentos actualmente en desarrollo, permiten vislumbrar que el concepto de tolerancia inmunitante puede ser extendido a los fenómenos anafilácticos, es decir, que es posible crear un cierto estado de resistencia o de tolerancia a una proteína heteróloga si tempranamente en la vida animal se pone su organismo en contacto con dicha proteína. Quizá si la inyección "preparante" se administrara a los fetos, antes de su nacimiento, la tolerancia sería mayor y no llegara a producirse el shock anafiláctico ni en forma atenuada.

En el shock anafiláctico rápidamente mortal la histamina juega un papel preponderante. La broncoconstricción anafiláctica que ocasiona la asfixia, el enfisema y la muerte del animal puede provocarse por la simple inyección endovenosa de histamina. Los cobayos que mueren tardíamente después del shock anafiláctico atenuado, no presentan el cuadro de asfixia aguda y se encuentra en ellos sólo moderado enfisema. En la fase final de estos animales predomina el cuadro de colapso circulatorio y respiratorio. Es posible que en este shock atenuado juegue un papel aún más importante que la histamina alguna de las otras sustancias químicas que se liberan en la reacción anafiláctica.

#### RESUMEN

Con el objeto de estudiar si puede extenderse a los fenómenos anafilácticos el concepto de "tolerancia inmunitaria", que se desarrolla en los animales cuando en su estado embrionario se les inyecta células o tejidos extraños, se administró la dosis preparante de clara de huevo a cobayos recién nacidos, a los que se inyectó la dosis desencadenante entre 21 y 35 días después de la primera dosis.

En sólo el 20 al 25% de estos cobayos se produjo el shock rápidamente mortal, semejante al que se produjo en el 90 al 95% de los animales testigos (sensibilizados cuando adultos). La diferencia es estadísticamente significativa.

En los cobayos que no se produjo este shock rápidamente mortal, se produjo una reacción atenuada y el 54% de cobayos murió entre 2 y 3 horas después, en tanto que los otros sobrevivieron las 24 horas de control. En estos cobayos la broncoconstricción y el enfisema fue moderado y el mecanismo de su muerte sería distinto al de aquellos que mueren en estado asfíctico dentro de los 3 primeros minutos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Medawar, P. B.: *The Uniqueness of the Individual*. Methuen and Co., Ltd., Londres, 1957.
2. Brent, L., y Medawar, P. B.: *Recent Progress in Microbiology*, Proc. Intern. Congr. Microbiol., 7th Congr., Stockholm, 181, 1958-1959.
3. Medawar, P. B.: *Celular Aspects of Immunity*, Ciba Foundation Symp. 134, 1960.
4. Medawar, P. B.: *Immunological Tolerance*. Science, 133:303, 1961.
5. Burnet, F. M.: *Auto-Immune Disease. I: Modern Immunological Concepts*. Brit. Med. J., 5153:645, 1959.
6. Burnet, F. M.: *Auto-Immune Disease. II: Pathology of the Immune Response*. Brit. Med. J., 5154:720, 1959.
7. Burnet, F. M.: *Theories of Immunity*. Perspectives in Biol. & Med., 3:447, 1960.
8. Burnet, F. M.: *The Mechanism of Immunity*. Scient. Am., 204:59, 1961.
9. Burnet, F. M.: *Immunological Recognition of Self*. Science, 133:307, 1961.
10. Burnet, F. M.: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. The Abraham Flexner Lectures. Vanderbilt University Press, 1959.
11. Naranjo, P.: *Broncoespasmo y enfisema. Estudio experimental*. Gaceta Méd., 6: 200, 1951.