

# ALLERGIE *und* ASTHMA

Organ der deutschen Gesellschaften für Allergieforschung  
und des Deutschen Forschungsrates für Allergiefragen

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

---

Band 7

September 1961

Heft 4/5

---

## Erworbene Antigentoleranz und Anaphylaxie

Von PLUTARCO NARANJO und ENRIQUETA DE NARANJO

Aus der Abteilung für Pharmakologie; Universidad Central und Lab. L. I. F. E., Quito/Ecuador

Mit 4 Abbildungen

*Medawar* (1–4) und *Burnet* (5–9) haben neben anderen Autoren auf experimenteller Basis den Begriff der „inmunitären Toleranz“ entwickelt; außerdem hat *Burnet* eine neue Inmunitätstheorie formuliert, die er Klonal-Selektion nennt.

Wenn man einem fetalen oder neugeborenen Tier Zellen eines anderen Tiers gleichen Zustandes von einem Zelltyp, der direkte Beziehung zur Antikörperproduktion hat, etwa Lymphozyten oder Suspensionen von Milzgewebe, einspritzt, entwickelt sich nach den Angaben obiger Autoren in einem solchen Tier ein Zustand von „inmunitärer Resistenz“. Dieser erlaubt ihm dann Transplantate von Haut oder anderen Geweben des Tiers anzunehmen, das die Lymphozyten oder Milzzellen gespendet hatte. Nach *Burnets* Theorie (8–10) können Tiere im Embryonalzustand Zellen oder Gewebe eines andern Tiers aufnehmen ohne Antikörper zu bilden, die diese zerstören würden, während dies im erwachsenen Zustand der Fall ist, wo Heterotransplantate nicht angehen. Wenn aber der embryonale Organismus gelernt hat, die Zellen eines andern Embryos wie eigene Zellen zu behandeln, wird er im erwachsenem Zustand den Geweben des Spenders mit der gleichen Toleranz begegnen.

*Medawar* (3–4) und andere Autoren haben den Begriff der „inmunitären Toleranz“ auf Phänomene ausgedehnt, die sich nicht nur auf Zellen beziehen, sondern auch auf andere Antigene wie Proteine und Polysaccharide der Pneumokokken.

Atopische und anaphylaktische Phänomene, die auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruhen, besitzen in bezug auf die Antigenreaktion eine enge Beziehung zum Inmunitätsbild.

Auf dem Erwähnten basiert vorliegende Arbeit; es soll nach Möglichkeit ein Toleranzzustand gegenüber heterologen Proteinen bei Meerschweinchen erreicht werden, d. h. bei einer Spezies, die sich besonders leicht in einen anaphylaktischen Zustand versetzen läßt.

### *Material und Methode*

Neugeborenen Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurde subkutan eine Einführungsdosis von Hühnereiweiß (0,1 ml pro Tier) eingespritzt. Es wurden verschiedene Tiergruppen gebildet. Jede dieser Gruppen erhielt die Einführungs- oder Sensibilisierungsdosis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Geburt: die erste Gruppe innerhalb der ersten zwölf Stunden, die zweite zwischen 12 und 24 Stunden, die dritte 72 Stunden nach der Geburt.

Die Provokationsdosis (0,2 ml Hühnereiweiß pro Tier) wurde in eine Jugularis externa je nach der Tiergruppe zwischen dem 21. und 25. Tag, dem 25. und 30. Tag und dem 30. und 35. Tag nach der Einführungsdosis gespritzt. Zur Kontrolle wurden auch erwachsene Tiere beiderlei Geschlechts sensibilisiert.

Um den Blutdruck und die Atmung während des anaphylaktischen Schocks zu verfolgen, wurden die innerhalb von zwölf Stunden nach der Geburt sensibilisierten Tiere sowie eine Gruppe in erwachsenem Alter sensibilisierter Tiere mit Urethan (1 g/kg Gewicht intraperitoneal) anästhesiert; Kanüle in Karotis, Druckregistrierung mit Quecksilbermanometer. Zur Atmungsregistrierung wurde teilweise eine Luftröhrenkanüle, teilweise ein Kautschukluftschlauch um den Thorax, in beiden Fällen in Verbindung mit einer Marey-Kapsel verwandt. In eine der Jugularvenen wurde ein Polyäthylenschlauch zur Injektion der Provokationsdosis eingeführt.

*Ergebnisse*

**Anaphylaktischer Schock mit schneller Todesfolge:** Bei den Kontrolltieren, in Narkose oder nicht narkotisiert, trat der typische anaphylaktische Schock ein: Initialer Blutdruckabfall unmittelbar nach der Injektion der Provokationsdosis. Dieser Abfall erfolgt nach Injektion irgend eines heterologen Proteins und ist folglich kein Zeichen von Anaphylaxie. Dieses Phänomen dauert nur wenige Sekunden, und als Manifestation einer anaphylaktischen Reaktion steigt jetzt der Blutdruck bis auf 20 oder 30 mm über das normale Niveau, wie aus Figur 1 zu ersehen ist; der Druck bleibt hoch während der ersten Minute, fällt aber in der zweiten bis auf Null. – Was die Atmung betrifft, so wird der Luftstrom trotz angestrebter Atmung des Brustkorbs und Zwerchfellkrampf (11) des Tiers in dieser Zeit blockiert infolge starker Vasokonstriktion; die Registrierung zeigt horizontalen Verlauf. Das Tier stirbt innerhalb von drei Minuten.

Bei den kurz nach der Geburt sensibilisierten Tieren trat innerhalb von drei Minuten tödliche anaphylaktische Reaktion bei einem viel kleineren Teil der Tiere auf als bei den in erwachsenem Alter sensibilisierten, wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist. Bei den in den ersten zwölf Stunden nach der Geburt sensibilisierten Tieren war die Sterblichkeit 20 bis 25%, während sie bei den Kontrolltieren 90 bis 95% war. Die Differenz ist statistisch signifikativ:  $P = < 0,01$ . Bei den zwischen 24 und 72 Stunden nach der Geburt sensibilisierten Tieren war die Sterblichkeit größer als bei den Zwölf-Studentieren, aber die Differenz gegenüber den Kontrolltieren war noch signifikant.

Tabelle 1  
Tödlicher anaphylaktischer Schock bei Meerschweinchen  
sensibilisiert kurz nach der Geburt oder in erwachsenem Alter

Sensibilisierungsdosis: Stunden oder Tage nach der Geburt	Tot/im ganzen					
	Provokationsdosis: Tage nach Einführungs- (Sensibilis.)-Dosis					
	21 bis 25 Tage		25 bis 30 Tage		30 bis 35 Tage	
		Sterblichkeit %		Sterblichkeit %		Sterblichkeit %
In den ersten 12 Stunden . . . . .	1/4	25	1/5	20	1/4	25
In 24 Stunden . . . . .	2/4	50	—	—	—	—
In 72 Stunden . . . . .	3/5	60	—	—	—	—
Erwachsene Tiere:						
in Narkose . . . . .	9/10	90	—	—	—	—
nicht in Narkose . . . . .	17/18	95	—	—	—	—

**Abgeschwächte anaphylaktische Reaktion:** Bei den kurz nach der Geburt sensibilisierten Meerschweinchen, die nicht innerhalb von drei Minuten nach der Provokationsdosis starben, zeigte sich eine abgeschwächte anaphylaktische Reaktion. Die Blutdruck- und Atmungsveränderungen waren qualitativ denen beim tödlichen Schock ähnlich, also initialer Blutdruckabfall, dann Anstieg über das Ausgangsniveau; aber statt eines heftigen Absturzes auf Null – wie in den Kymogrammen der Figur 2 ersichtlich – kehrt der Druck bei diesen Tieren langsamer auf das Normalniveau oder etwas darunter zurück und bleibt so während zwei bis drei Stunden und mehr. Was die Atmung betrifft, ist sie anfangs beschleunigt mit verminderter Höhe der Ausschläge, was auf eine mäßige Bronchokonstriktion hindeutet; hiernach kehrt die At-



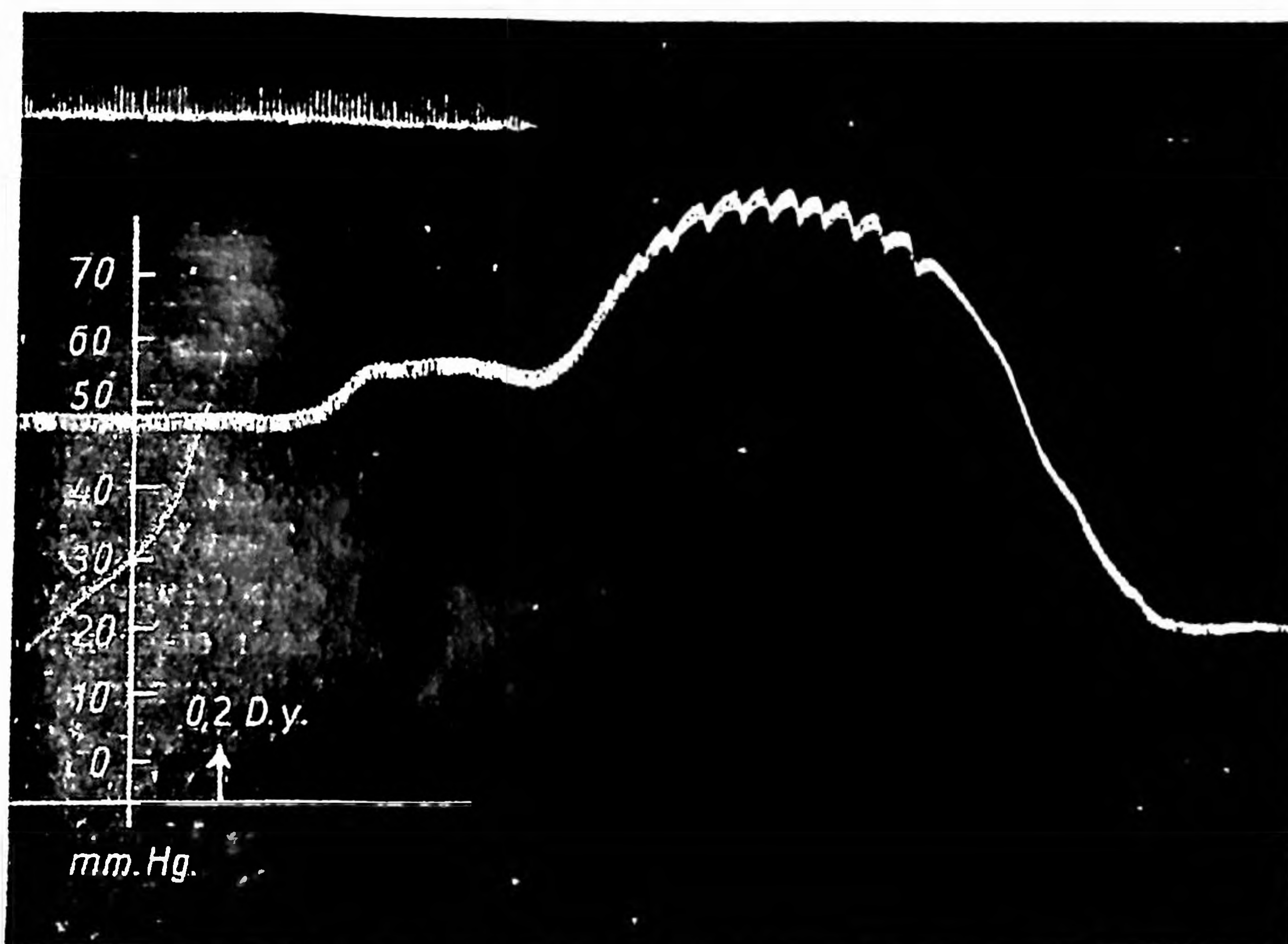


Abb. 1

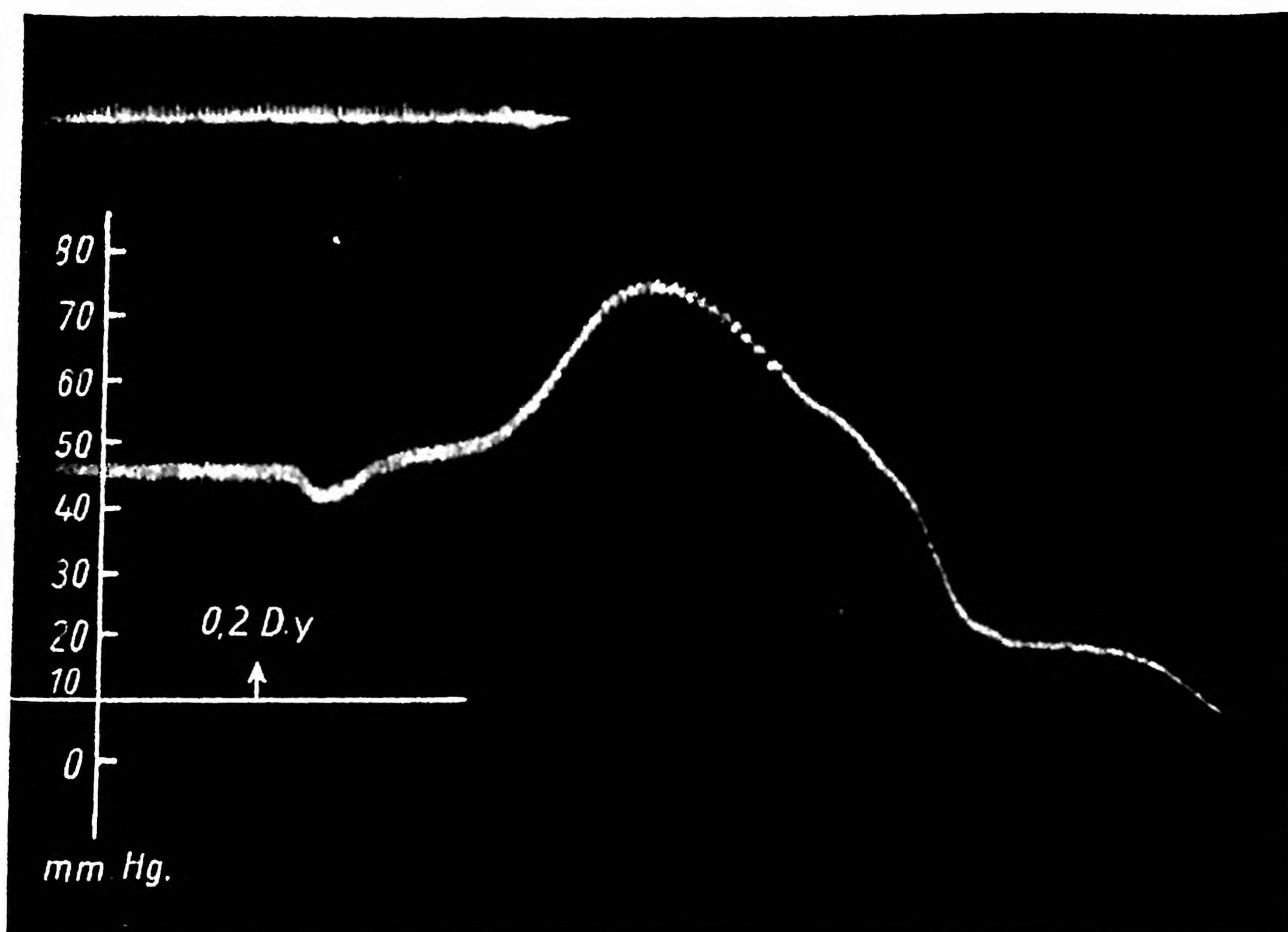


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Registrierung des tödlichen anaphylaktischen Schocks.

Abb. 1. Meerschweinchen von 450 g Gewicht.

Abb. 2. Meerschweinchen von 425 g Gewicht.

Beide vor 21 Tagen sensibilisiert.

Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der intravenösen Injektion der Provokationsdosis mit Eiereiweiß an.

Oben: Registrierung der Atmung mit Luftröhrenkanüle. Unten: Registrierung des Blutdrucks (gemessen in mm Hg)

mung auf normale Höhe und Frequenz zurück oder auch auf einen gewissen Grad von Bradypnoe. Von den innerhalb der ersten zwölf Stunden sensibilisierten Meerschweinchen überlebten 23% 24 Stunden oder mehr, während weitere 23% in den

ersten drei Minuten und 54% in zwei bis drei Stunden nach der Provokationsdosis starben. Bei letzteren senkte sich der Blutdruck in der letzten Stunde des Lebens zunehmend, ebenso wie die Atmung an Höhe und Frequenz nachließ bis zum Tode in Kollaps.

**Autopsiebefunde:** Bei den Kontrolltieren, also den in erwachsenem Alter sensibilisierten, waren die Lungen stark gebläht. Bei den Meerschweinchen, die nach abgeschwächtem anaphylaktischem Schock starben, lag eine spärliche Lungenblutung vor, die nicht immer beide Lungen völlig umfaßte. Um quantitativ den Grad des Emphysems zu bestimmen, wurde ein Stück Lunge von 1 g Gewicht entnommen, mit verschiedenen Gewichten versehen, um das Minimalgewicht festzustellen, mit dem das Lungenstückchen in destilliertem Wasser untersank. Zum Vergleich wurden Normaltiere, die durch Nackenschlag getötet waren, und eine Gruppe von Meerschweinchen herangezogen, getötet durch Histaminschock nach einer intravenösen Dosis von 1 mg/kg/Körpergewicht. Die Resultate dieser Bestimmung sieht man in Tabelle 2. Zum Lungenstück des im Histamin- oder anaphylaktischen Schock gestorbenen Tieres muß man ein Gewicht anhängen, das etwa 70 bis 80% höher ist als das Eigengewicht, bis es sinkt. Diese Ziffer ist wohl das Maß des höchsten Emphysemgrades, der sich beim Meerschweinchen erreichen läßt. Die Werte bei den in abgeschwächtem Schock gestorbenen Tieren weisen auf eine mäßige Lungenblähung hin, so daß eine andere Todesursache bei diesen innerhalb von drei Minuten gestorbenen Tieren angenommen werden muß.

Tabelle 2

## Indirektes Maß des Lungenemphysems

Gewicht, das einem Gramm Lunge zugeführt werden mußte, um es in destilliertem Wasser zu versenken

	Zahl der Tiere	Zugefügtes Gewicht		Emphysem
		Mittel	Standard- abweichung	
Normale Meerschweinchen . . .	10	1,05	0,06	nicht vorhanden
Meerschweinchen, im Histaminschock gestorben (1 mg/kg i. v.)	15	1,81	0,11	starkes Emphysem
Meerschweinchen, im anaphylaktischen Schock gestorben (innerhalb von 3 Minuten nach der Provokationseinspritzung) . . .	20	1,72	0,12	starkes Emphysem
Meerschweinchen mit verzögertem Tod (nach 2 bis 5 Stunden) nach leichtem anaphylaktischen Schock . . . . .	10	1,28	0,08	leichtes Emphysem

*Diskussion*

Obgleich die Resultate dieser Arbeit nur auf wenigen Tieren beruhen und nur einen Vorversuch in einer in Angriff genommenen Versuchsreihe darstellen, erlauben sie doch anzudeuten, daß der Begriff der „immunitären Toleranz“ auf anaphylaktische Erscheinungen ausgedehnt werden kann, d. h. daß man eine gewisse Resistenz oder Toleranz gegenüber einem heterologen Protein erzielen kann, wenn man in einer frühen Lebensperiode einen tierischen Organismus in Kontakt mit diesem Protein bringt. Vielleicht wäre bei Injektion der Einführungsdosis bei Föten vor der Geburt



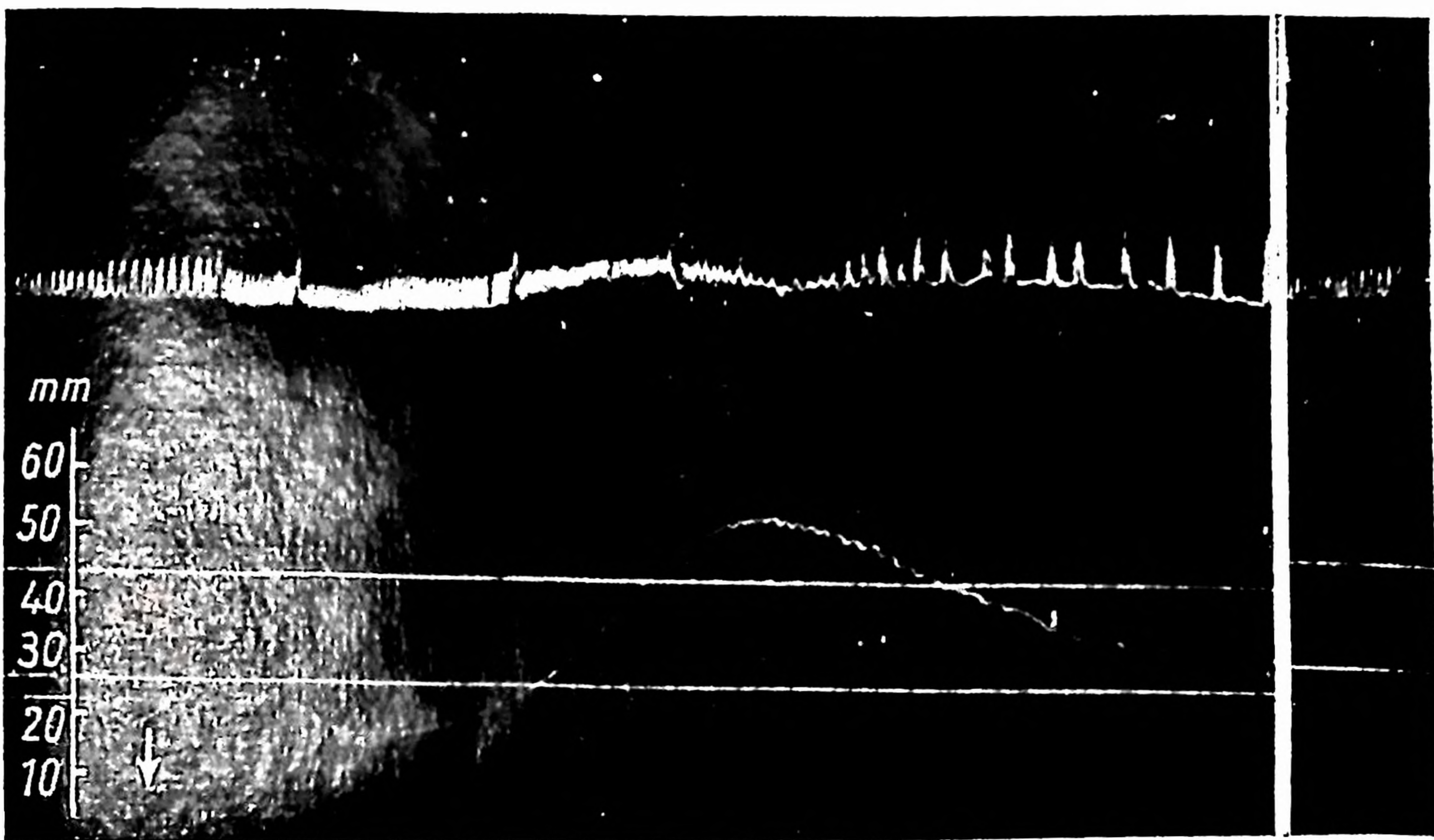


Abb. 3.

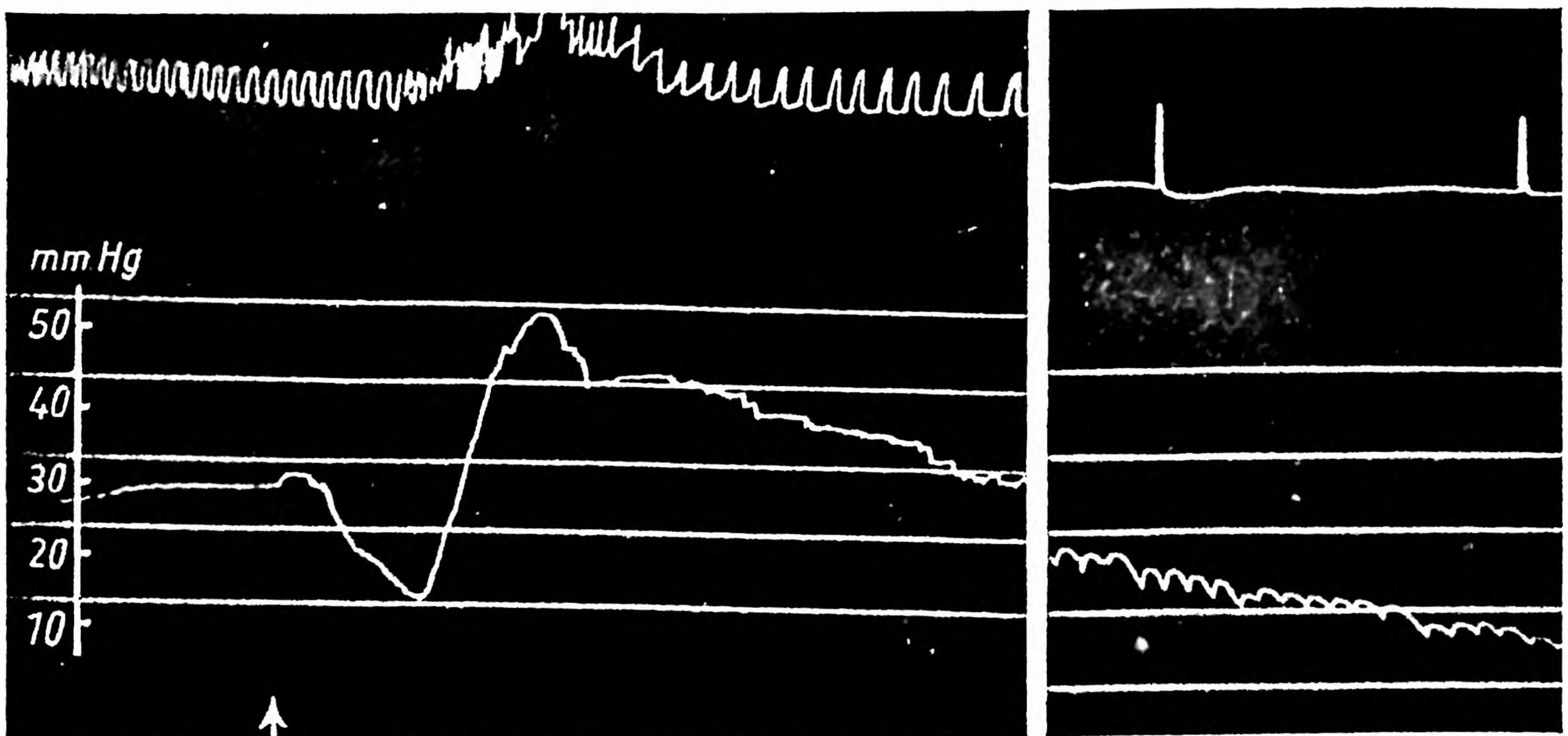


Abb. 4.

Abb. 3 und 4. Registrierung des abgeschwächten anaphylaktischen Schocks.

Meerschweinchen von 220 g Gewicht, innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt sensibilisiert.

Oben: Registrierung der Atmung mit Luftschlauch um den Brustkorb.

Unten: Registrierung des Blutdrucks. Die Pfeile zeigen den Zeitpunkt der Injektion der Provokationsdosis an (25 und 30 Tage nach der Geburt).

Linkerseits in beiden Abbildungen: die unmittelbaren Veränderungen nach der Injektion.

Rechterseits in Abb. 3: 1 Stunde nach der Injektion; in Abb. 4: Endphase, 3 Stunden nach der Injektion.

die Toleranz noch größer und würde sich später kein anaphylaktischer Schock, auch nicht in abgeschwächter Form, erzielen lassen.

Im schnell tödlich verlaufenen anaphylaktischen Schock spielt das Histamin die führende Rolle. Die anaphylaktische Bronchokonstriktion, die Asphyxie, Emphysem und den Tod des Tieres verursacht, kann durch eine einfache intravenöse Histamininjektion produziert werden. Die Meerschweinchen, die später infolge abgeschwächten anaphylaktischen Schocks sterben, zeigen nicht das Bild akuter Asphyxie und haben nur ein mäßiges Emphysem. In der Endphase dieser Tiere steht an erster Stelle der Kreislauf- und Atmungskollaps. Bei diesem abgeschwächten Schock spielt möglicherweise eine andere Substanz als Histamin eine Rolle.



**Zusammenfassung:** Um festzustellen, ob der Begriff der „immunitären Toleranz“ sich auf die anaphylaktischen Phänomene ausdehnen läßt, wurden mit Eiereiweiß Sensibilisierungen bei neugeborenen Meerschweinchen vorgenommen und die Provokationsdosis zwischen dem 21. und 35. Tage nach der Sensibilisierungsdosis injiziert. Nur in 20 bis 25 % dieser Meerschweinchen kam es zu einem plötzlichen tödlichen Schock, wie er sich in 90 bis 95 % der Kontrolltiere (in erwachsenem Alter sensibilisiert) einstellte. Die Differenz ist statistisch signifikant. Bei den Meerschweinchen, bei denen es nicht zum schnell eintretenden Schock kam, wurde eine abgeschwächte Reaktion hervorgerufen und 54 % dieser Tiere starben erst nach zwei bis drei Stunden, während der Rest 24 Stunden überlebte. Diese Meerschweinchen zeigten nur eine mäßige Bronchokonstriktion und Emphysem, und die Todesursache ist wahrscheinlich eine andere als beim Asphyxietod innerhalb von drei Minuten.

**Summary:** In order to find out, whether the conception of “immunitary tolerance” can be extended also to anaphylactic phenomena, newly born guinea-pigs were sensitized with albumin of eggs, and the provocation dose was injected between the 21<sup>th</sup> and 35<sup>th</sup> day after the injection of the sensitization dose. Only in 20–25 % of these guinea-pigs a sudden lethal shock occurred, such as occurred in 90–95 % of the control animals (sensitized in adult age). The difference is statistically significant. In the guinea-pigs, where the sudden lethal shock did not occur, a weakened reaction was caused, and 54 % of these animals died only after 2–3 hours, while the others survived for 24 hours. The guinea-pigs showed but a moderate bronchoconstriction and the cause of their death is probably another one as with the death from asphyxia within 3 minutes.

#### Literatur

- (1) *Medawar, P. B.*: The Uniqueness of the Individual. Methuen and Co., Ltd., Londres 1957. – (2) *Brent, L. and P. B. Medawar*: Recent Progress in Microbiology, Proc. Intern. Congr. Microbiol., 7<sup>th</sup> Congr., Stockholm 181, 1958–1959. – (3) *Medawar, P. B.*: Cellular Aspects of Immunity. Ciba Foundation Symp. 134 (1960). – (4) *Ders.*: Science 133, 303 (1961). – (5) *Burnet, F. M.*: Brit. Med. J. 5153, 645 (1959). – (6) *Ders.*: Brit Med. J. 5154, 720 (1959). – (7) *Ders.*: Theories of Immunity. Perspectives in Biol. & Med. 3, 447 (1960). – (8) *Ders.*: Sc. Am. 204, 59 (1961). – (9) *Ders.*: Science 133, 307 (1961). – (10) *Ders.*: The Clonal Selection Theorie of Acquired Immunity. The Abraham Flexner Lectures. Vanderbilt University Press, 1959. – (11) *Naranjo, P.*: Gaceta Méd. 6, 200 (1951).

#### ALLERGIE UND ASTHMA

Jährlich erscheint ein Band mit 6 Heften. Bezugspreis pro Band DM 28,—, zuzüglich Postgebühren

Günther, Kirstein & Wendler, Leipzig O 27, Schönbachstraße 50 (III/18/149). ZLN 5051

# 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.

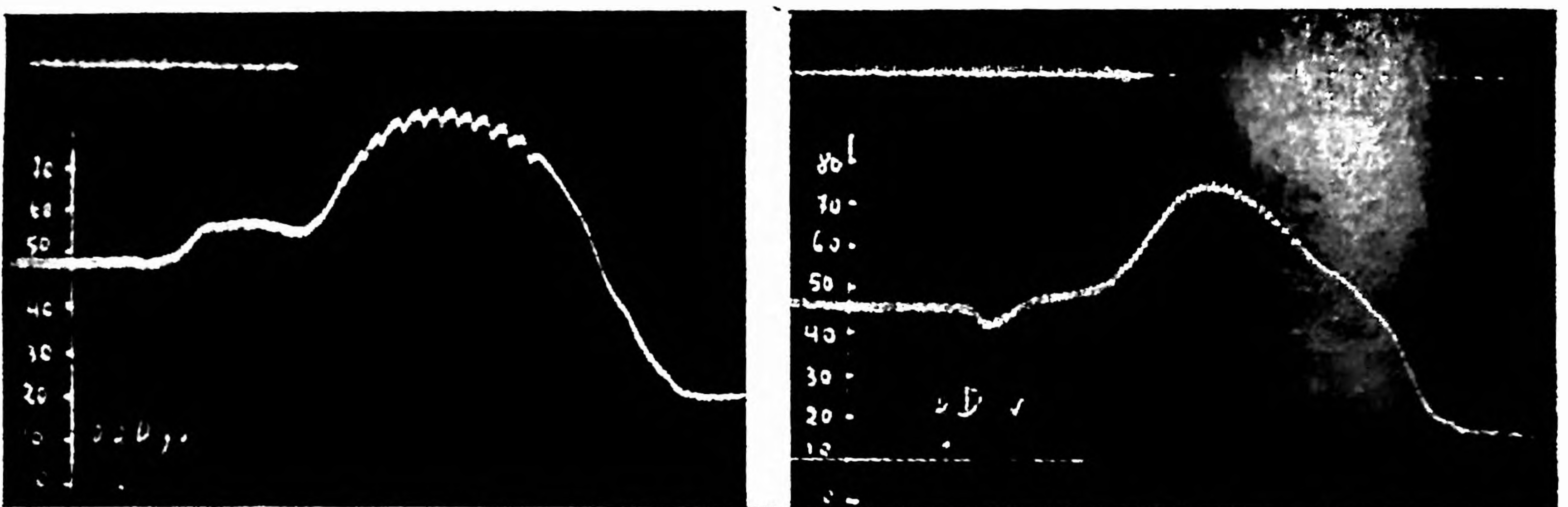


FIG. 1. Registros de shock anafiláctico mortal.

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-

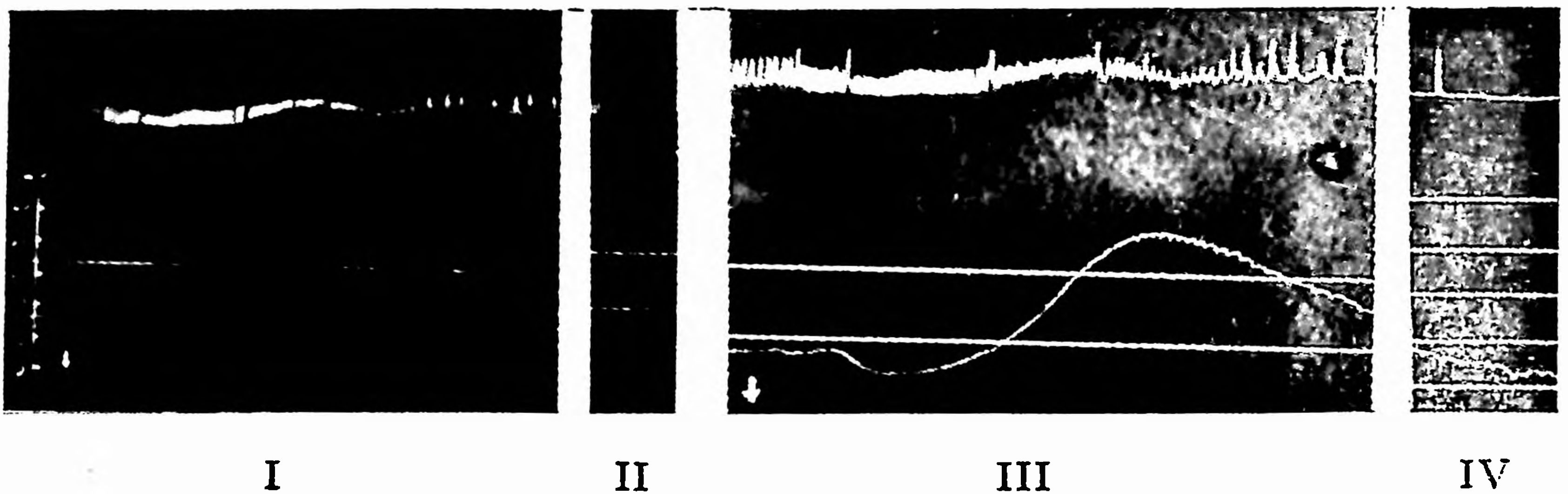


FIG. 2. Registros de shock anafiláctico atenuado.

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.