

CUANTIFICACION DE LA REACCION ANAFILACTICA

Dr. PLUTARCO NARANJO y Dra. ENRIQUETA de NARANJO

*Departamento de Investigaciones,
Laboratorios "LIFE", Quito*

Aunque la reacción anafiláctica, generalmente, se expresa en términos de shock mortal, es susceptible de cuantificación. Efectivamente, el grado de intensidad varía dentro de amplios márgenes, desde la ausencia de signos de observación directa, hasta los que ocasionan la muerte del animal.

Desde las primeras investigaciones sobre la anafilaxis^{1, 2}, es sabido que ciertas especies animales se sensibilizan con facilidad y la reacción anafiláctica, aún con pequeñas dosis desencadenantes, es mortal. Tal es el caso del cobayo. Otras especies, en cambio, como han demostrado muchos autores^{3, 4}, se sensibilizan difícilmente y al provocar la reacción anafiláctica, aunque se producen ciertos cambios hematológicos o tisulares, hay escasos signos patológicos. Tal es el caso de la rata y el ratón.

Para la investigación de la actividad de los antihistamínicos se ha tomado como referencia, la inhibición del shock anafiláctico mortal⁵, pero para el estudio de drogas menos potentes y

que sólo modifican parcialmente ya el proceso de sensibilización, ya el de reacción desencadenante, es preciso tomar como referencia trastornos patológicos compatibles con la supervivencia del animal, es decir, es necesario cuantificar la reacción anafiláctica para poder provocarla aún en niveles umbrales.

Con este objeto se realizó el presente trabajo, para el cual se prefirió al cobayo, precisamente por su extrema sensibilidad anafiláctica.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron cobayos machos, adultos jóvenes de 250 a 300 gm. de peso corporal.

Como antígeno se utilizó clara de huevos frescos de gallina, cuando fue necesario diluir, se lo hizo con solución salina de cloruro de sodio al 0,9%. La dosis preparante se administró por vía subcutánea y la dosis desencadenante, 30 días después de administrada la do-

sis preparante, por vía intravenosa, para lo cual se utilizó la yugular externa.

En la serie preliminar de ensayos se comenzaron inyectando dosis de 1 cc/kg de peso de clara de huevo, como dosis preparante, y 0,5cc/kg, como dosis desencadenante. Con estas dosis la reacción anafiláctica fue mortal en el 100% de animales. Luego se inyectaron dosis menores hasta encontrar las apropiadas para no desencadenar fenómenos mortales.

Con los resultados preliminares se planearon 2 series experimentales. En la primera se utilizó como variable la dosis preparante, desde 1 cc/kg hasta 0,125 cc/kg y como constante, la dosis desencadenante, que fue igual a 0,005 cc/kg. En la segunda serie se tomó como constante la dosis preparante, igual a 1 cc/kg y como variable la dosis desencadenante, entre los límites de 0,025 y 0,0005 cc/kg. Cada dosis se inyectó en un grupo de 10 a 20 cobayos.

RESULTADOS

a) *Grado de reacción anafiláctica:* De acuerdo a la dosis, tanto preparante como sensibilizante, se encontró que varía la intensidad de la reacción anafiláctica. Grosso modo podrían distinguirse por lo menos 4 grados o niveles: 1) *Asintomático*, el animal se comporta como normal y no aparece ningún signo observable directamente de trastorno respiratorio o circulatorio. 2) *Disnea o asma experimental*, el animal aparece inquieto, presenta signos de dificultad respiratoria, estornu-

dos e hipo, cianosis de grado variable y por auscultación directa o con estetoscopio pueden oírse roncus y sibilancias. Este cuadro asmático dura de 5 a 15 minutos, aproximadamente. 3) *Shock no mortal*, entre los 2 minutos de la inyección desencadenante, el animal presenta signos agudos de dificultad respiratoria, a veces da pequeños brincos y luego cae, con pérdida de la conciencia y de los reflejos posturales y, en ocasiones, con relajación de los esfínteres, micción y defecación. La musculatura abdominal se pone tensa y hay fuerte cianosis y puede haber parálisis respiratoria de algunos segundos de duración. Luego el animal vuelve a respirar, inicialmente con respiración abdominal, luego torácico-abdominal, finalmente recobra la conciencia, se incorpora y sobrevive. 4)

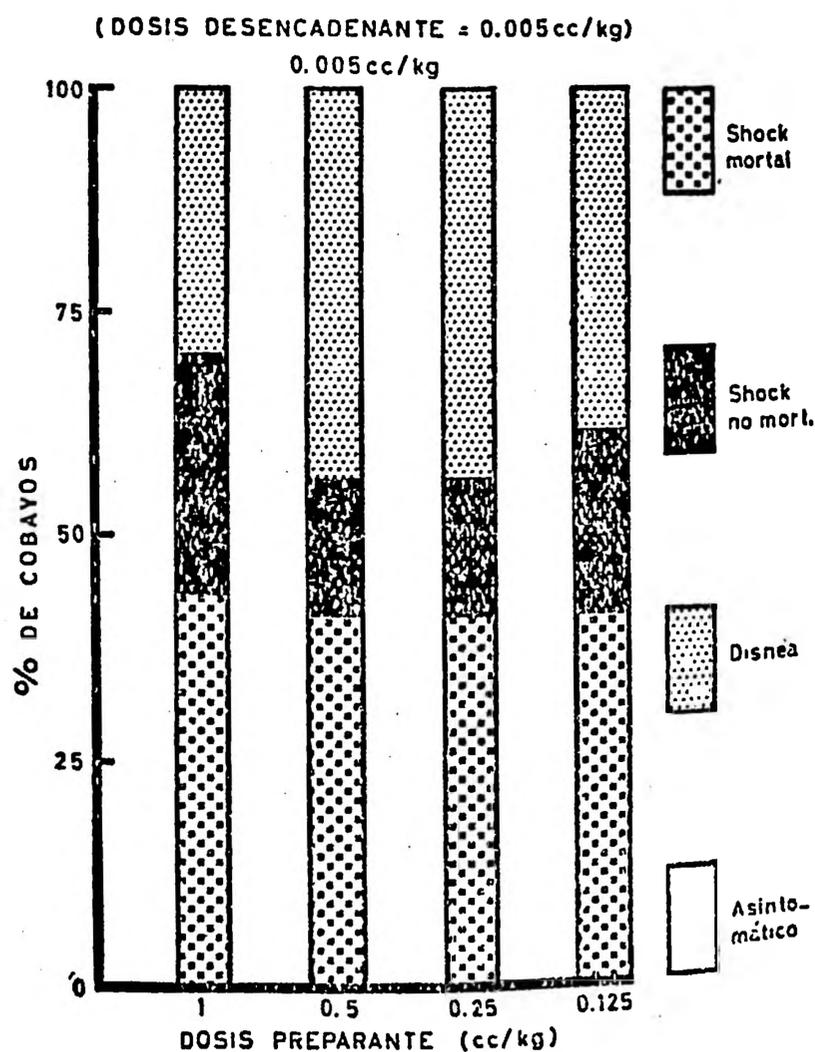


FIG. 1

Shock mortal, en el cual el animal después de sufrir los trastornos antes descritos, no vuelve a recuperarse, muere y en la necropsia, entre los hallazgos más salientes está el enfisema en grado máximo.

b) *Dosis desencadenante constante*: Cuando se utilizó una dosis preparante de clara de huevo, equivalente a 1 cc/kg, y la desencadenante de 0,005 cc/kg, en el 44,5% de los animales se produjo el shock mortal; en el 27,6% se produjo el shock no mortal y en el resto de animales hubo sólo el cuadro asmático.

Con dosis preparantes menores, hasta 0,125 cc/kg y utilizando siempre la misma dosis desencadenante, como puede verse en la Fig. 1, se obtuvieron resultados cualitativa y cuantitativamente semejantes a los ya descritos. Las pequeñas diferencias en el porcentaje de mortalidad, no fueron estadísticamente significativas.

c) *Dosis preparante constante*: Utilizando siempre 1 cc/kg, como dosis preparante, se encontró que se producía shock mortal en el 100% de animales, hasta con dosis de 0,025 cc/kg, utilizada como desencadenante.

Con dosis desencadenantes menores, la reacción anafiláctica fue proporcionalmente menor en intensidad. Con dosis de 0,0005 cc/kg no se produjo ya el shock sino solamente el cuadro asmático en el 40% de los cobayos, en tanto que el 60% reaccionó asintóticamente.

La proporción de animales que mu-

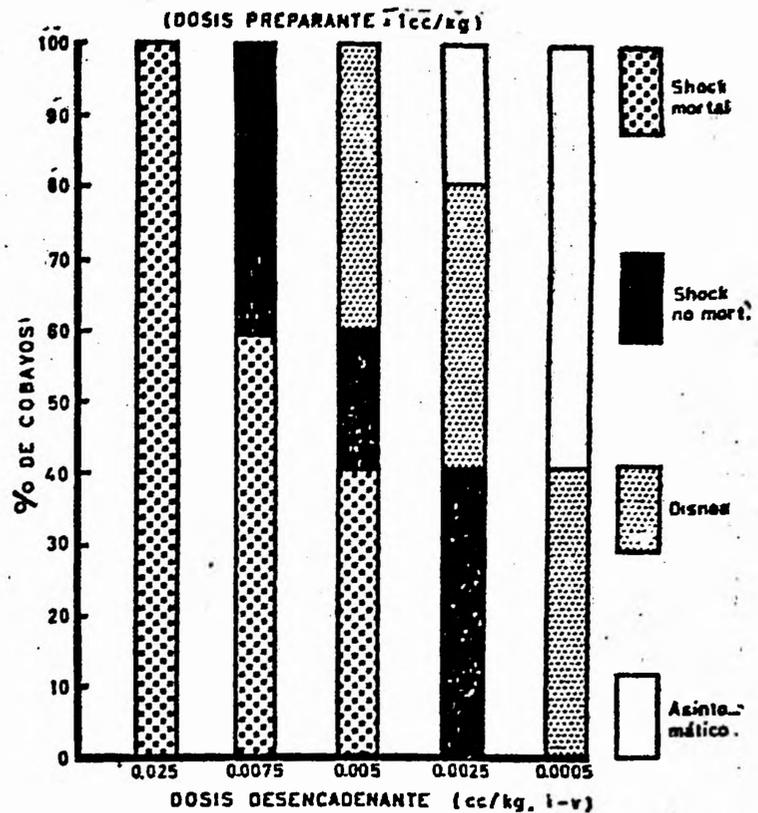


FIG. 2

rieron con shock anafiláctico fue directamente proporcional a la dosis desencadenante. La dosis y este efecto dieron una regresión lineal.

DISCUSION

Los resultados descritos demuestran que la reacción anafiláctica es susceptible de gradación y de cuantificación. La magnitud de la dosis preparante, si es mayor que la mínima umbral, como seguramente fue la de 0,125 cc/kg, influye poco sobre la intensidad de la reacción anafiláctica, cuando se utiliza una dosis desencadenante constante. Como el período de latencia, para provocar la reacción anafiláctica es tan prolongado (30 días), es probable que dosis distintas del antígeno pueden lograr producir una concentración de anticuerpos, aproximadamente igual y

por lo mismo la intensidad de la reacción, para una misma dosis desencadenante, es aproximadamente igual.

En cambio, la magnitud de la dosis desencadenante, es un factor determinante directo de la intensidad de la reacción anafiláctica, la misma que si no es mortal puede ser catalogada en varios grados. Para el estudio de drogas o condiciones que modifican sólo ligeramente la reacción anafiláctica, puede, por consiguiente, escogerse dosis desencadenantes apropiadas del antígeno que permitan descubrir aún pequeñas influencias.

RESUMEN

Utilizando el cobayo, que es una especie altamente sensibilizable, y clara de huevo como antígeno, se encontró que la reacción anafiláctica puede evaluarse cuantitativamente.

Cuando la dosis preparante fue superior a 0,125 cc/kg y la dosis desencadenante, constante, la intensidad de la reacción anafiláctica fue independiente de la magnitud de la dosis preparante.

En cambio, cuando la dosis preparante fue constante, la intensidad de la reacción anafiláctica fue directamente proporcional a la magnitud de la dosis desencadenante. En este caso, se pudo establecer varios grados de intensidad de la reacción.

SUMMARY

Using guinea pigs, a species highly sensitized, and egg white as antigen, it was found that anaphylactic reaction can be evaluated quantitatively.

When the sensitizing dose was higher than 0.125 cc/kg and the challenging one, constant, the intensity of the anaphylactic reaction was independent of the length of the sensitizing dose.

On the contrary, when the sensitizing dose was constant, the intensity of the anaphylactic reaction was directly proportional to the amount of the challenging dose. In this case it was possible to distinguish different grades in the intensity of the reaction.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—ARTHUS, M.: De l'anaphylaxie á l'immunité. Masson, Paris, 1921.
- 2.—AUER, J. and LEWIS, P. A.: The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea pig. *J. Exper. Med.* 15: 246, 1910.
- 3.—COCA, A. F.: The mechanism of the anaphylactic reaction in the rabbit. *J. Immunol.* 4: 219, 1919.
- 4.—CAMERON, J.: Anaphylactic shock in mice. *Brit. J. Exper. Path.* 37: 470-476, 1956.
- 5.—MARCUS, S.: Quantitative aspects of inhibition of anaphylactic shock in guinea pigs. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 66: 181, 1947.