

## ***Inmunidad e inmunopatología, alergia y enfermedades autoinmunes***

Por el Dr. A. H. GÓMEZ ECHEVARRÍA<sup>20</sup>)

Vamos en esta tarde a tratar de vislumbrar el panorama de la inmunología con la colaboración de ustedes, pues la inmunología de acuerdo con el criterio de *Kabat*, Profesor de Microbiología de la Universidad de Columbia, “es uno de los campos científicos a los que se le puede atribuir un crecimiento exponencial,”<sup>1</sup> lo que da lugar a que para hablar de inmunología con propiedad, baya que disponer de una información bibliográfica y de un acervo experimental del que yo carezco, por todo lo cual, esta tarea sólo puede esbozarse con la colaboración y la condescendencia de ustedes.

### II

Las enfermedades en general, y lo que es mejor, las consecuencias de su padecimiento, han constituido una preocupación omnipresente y consustancial del género humano.

Al calor de esta preocupación y como su lógica consecuencia, el hombre conformó la legítima aspiración de evitar el padecimiento de las mismas.

Dos leyendas de la historia de la Humanidad demuestran cuan antigua y cuan humano ha sido en todos los tiempos el afán de procurarse protección contra los males que atentan contra nuestro cuerpo y nuestra vida.

La diosa griega del mar, Tetis sumergió a su hijo Aquiles en el Estigio, río de la morada de las almas de los difuntos, para así procurarle invulnerabilidad. Únicamente el talón de uno de los pies por el cual sostuvo al niño quedó vulnerable. Puesto que el destino le había asignado a Aquiles un papel de héroe, su vida hubo de tener mi fin trágico. En aquel talón vulnerable le alcanzó la flecha mortífera. Esta leyenda dejó como huella en la mente de la Humanidad el recuerdo de la eventual insuficiencia representada por el proverbial talón de Aquiles. La leyenda germana nos habla de Sigfrido el héroe que mató al dragón bañándose después en la sangre del monstruo para adquirir la invulnerabilidad.<sup>2</sup>

Como se comprende sin dificultades, este estado mental constituye el más lejano y elemental antecedente del tema del que vamos a ocuparnos, sin silenciar por supuesto otros antecedentes más concretos, más demostrativos y más cercanos a nosotros en el orden histórico si se quiere.

---

<sup>20</sup> Profesor de Medicina Interna y Jefe de la Sección de Alergia del Departamento de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana, Jefe

del Departamento de Alergia del Hospital-Escuela General Calixto García”, Miembro de la Sociedad Cubana de Alergia y de la Asociación Internacional de Alergología.

Los pueblos orientales, por ejemplo, padecieron por años de epidemias sucesivas de viruelas, observándose que cualesquiera que fuera el genio epidémico, había individuos que no padecían la enfermedad; estos individuos naturalmente inmunes, se dedicaban al cuidado de los enfermos.

No escapó a los pueblos en cuestión la observación de que los individuos que habían padecido la enfermedad y supervivido a la misma, no volvían a contraerla en las epidemias venideras, verdaderos casos de inmunidad adquirida.

Pero como quiera que los pueblos siempre han aspirado a la interpretación y al control de los fenómenos naturales, fundamentalmente cuando éstos atentan contra su seguridad y bienestar, no se conformaron con la observación de los hechos referidos: trataron de reproducirlos a voluntad, y esto los llevó a uno de los procedimientos preventivos más antiguos conocidos; la valorización.

La valorización, que en definitiva no es más que la aplicación por inhalación o por escarificaciones de las costras desecadas al sol de los pacientes que habían padecido de viruela, vio la luz, en medio de todo un ritual religioso de que se encargaban los sacerdotes de la comunidad, compensando con ello el desconocimiento de que está rodeado el procedimiento.

No faltan otros ejemplos del manejo empírico de los hechos relativos a la inmunidad, y así Mitrídate, Rey de Ponto, (123 A. N. E. > se había hecho inmune para ciertos venenos mediante el uso de dosis inofensivas repetidas de los mismos. Por generalización, y como reconocimiento de los hechos antes señalados, se denomina mitridización a todo proceder de hiposensibilización de fundamento similar al referido.

El repaso de estos hechos nos lleva de manera obligada hacia *Eduardo Jenner*, médico inglés que ejercía en Gloucester alrededor del año 1770, con mucha anterioridad por ello a la época bacteriológica de la medicina, inaugurada y prestigiada por *Pasteur*.

*Jenner*, armado de su sentido de la observación clínica, llegó a la conclusión de que los campesinos de su condado que habían padecido una afección del ganado, la viruela vacuna, se comportaban como individuos inmunes a la viruela humana, esto es, no la padecían. De ello derivó de inmediato conclusiones prácticas; la inmunización del hombre frente a la viruela vacuna.

Fue *Jenner* pues, un pionero de las vacunas con virus atenuados que aún se usan en nuestros días (inmunización del hombre con el virus atenuado procedente de las lesiones de la viruela del ganado vacuno).

Este proceder de *Jenner* que al relatarlo luce tan simple, alcanzó éxitos tan generales, ostensibles y perdurables, que su nombre ha servido para denominar por extensión a todos los medios y procedimientos que con fines similares se utilizan en nuestros días; vacuna, vacunación, vacunador, etc., etc.

La extensión del término como es natural, conduce a inexactitudes substanciales cuando se aplica impropia, como en el caso de los extractos hipo-sensibilizantes, a los que el uso y la popularidad avasalladora de la denominación ha dado en llamar vacunas, y vacunación a su administración.

En nuestro país introdujo y propagó la vacuna antivariólica un insigne médico cubano cuyo bicentenario acabamos de celebrar, el *Dr. Tomás Romay*, con relación al cual ha publicado un documentado estudio el cómo Profesor *Dr. José López Sánchez*.<sup>3</sup>

### III

Nos parece es hora ya de referirnos al término inmunidad, que hemos mencionado tantas veces, pero sin particularizar sus características.

Etimológicamente se relaciona con la voz latina *innuitas*, y se aplicaba en las antiguas sociedades de organización castrense, a personas e instituciones; significando que las mismas se encontraban exentas de ciertas obligaciones, cargas o responsabilidades. Su aplicación era pues, representativa de privilegios específicos.

Con el de cursar del tiempo esta acepción del vocablo se ha mantenido, cuando hace referencia o se aplica a las llamadas inmunidades diplomáticas y parlamentarias, por ejemplo.<sup>1</sup>

Cuando refiriéndonos a hechos biológicos queremos significar que un ser vivo tiene el privilegio de resistir de manera natural o adquirir una infección, decimos que es inmune a ésta, se comprende pues, que la inmunología es la parte de la biología que se ocupa del estudio de la inmunidad en el más amplio sentido, y particularmente, de los mecanismos en que ésta se basa.

### IV

Nos hemos referido a una serie de hechos relativos a la inmunología, anteriores a la etapa bacteriológica del desarrollo de las ciencias médicas. Estos hechos, aunque de una notable importancia, no pudieron en su época cumplir los requerimientos mínimos necesarios para su definitiva integración al conocimiento científico.

Fue preciso el advenimiento de la etapa bacteriológica de las ciencias médicas y de la biología en general con sus necesidades específicas, para que ensamblándose con la esencia y fines de la inmunología, adquiriera

esta un rango suficiente, para aceptar que la misma se depuró como producto resultante de las necesidades y proyecciones de la bacteriología.

El trabajo bacteriológico exigía valorar el grado de resistencia o de susceptibilidad de los organismos vivos frente a las infecciones naturales y experimentales; sentar las bases de procedimientos experimentales; crear y valorar procedimientos destinados al diagnóstico de las infecciones; proyectar factores bacteriológicos con fines terapéuticos y preventivos y evaluarlos adecuadamente, y en toda esta ingente labor que para ningún médico es desconocida, la bacteriología fue acompañada de los elementos de la inmunología, que en la vorágine del trabajo y en función de su rendimiento, se anotaba sus primeros galardones.

Los logros de la inmunología de la época bacteriológica adquirieron suficiente individualidad, para que en esta época diera cabida entre sus objetivos a los estudios tendientes a explicar el mecanismo íntimo de la inmunidad, y es así como surgen la teoría pasteuriana del agotamiento del medio aplicada a los organismos vivos; la demostración del poder antitóxico y bactericida de la sangre; el reconocimiento de la fagocitosis, etc., etc.

En base a los hechos referidos se estructuraron dos tipos de teorías para explicar el mecanismo íntimo de la inmunidad; a) las que la relacionaban con la sangre y sus componentes, teorías humorales y b) las teorías celulares, que confinaban a éstas los referidos mecanismos.

No podemos olvidar en este momento de nuestra exposición como la mejor representación del conocimiento inmu-

nobacteriológico de la época, a la teoría de las Cadenas Laterales de Ehrlich, que durante muchos años monopolizó conjuntamente con los criterios celulares de Mentchnicoff, la explicación de los hechos inmunológicos.

Durante este tiempo de estrecha colaboración entre la bacteriología y la inmunología, surgen los trabajos de *Roux* y *Jersin* sobre la toxina diftérica y los de *Vori Behrin* y *Kitasato* sobre el tétanos y sus resultados prácticos inmediatos; la seroterapia terapéutica y preventiva, procederes de amplia base in- munológica.

Conjuntamente con la seroterapia a cuyo nacimiento hemos asistido, debemos mencionar a la serología; rama de la inmunología que en esta época adquirió la individualidad resultante de su ingente labor en el diagnóstico, mediante la aplicación de métodos de naturaleza inmunológica y de base humoral.

La confrontación de estas realidades crearon la falsa impresión de que la inmunología había dado todos sus frutos; que había llegado al cénit de sus logros.

Esto no era más que una falsa impresión que el devenir del tiempo se encargó de esclarecer, pues una serie de hechos escenificados en el campo de la biología, determinaron un brusco cambio en el sentido y en la orientación de la inmunología, con una inusitada ampliación de sus proyecciones, que recientemente nos luce hemos comenzado a vislumbrar.

Y

Uno de esos hechos, el descubrimiento por *Landstainer* de los llamados grupos sanguíneos en el año 1900, utilizando para ello un proceder de base inmunológica, tiene una trascendencia que a nadie escapa; pues inauguró el capítulo todavía no agotado de la Hemoterapia en el más

amplio sentido por una parte, y por otra parte, porque inició la relación entre la inmunología y la genética, pues fueron los antígenos determinantes de los grupos sanguíneos, los primeros antígenos en los que pudo demostrarse su dependencia genética, su control genético.

Las relaciones así iniciadas entre la inmunidad y la genética se ampliaron y fructificaron de manera tal, que han dado lugar a la individualización de una especialidad más dentro del estudio de la biología; la inmunogenética.<sup>5</sup>

Este hecho a que nos hemos referido, mereció en un Premio Nobel, el general reconocimiento científico contemporáneo.

Poco tiempo había transcurrido, cuando surgen a la consideración del mundo médico de la época una serie de hechos en cuyo estudio e interpretación estamos enfrascados todavía; en 1903 *Richet* y *Portier* describen la anafilaxia, para ganar otro Premio Nobel para investigaciones vinculadas a la inmunología.

Pocos años después, en 1906 *Van Pirquet* da interpretación a una serie de hechos de observación clínica, y le da el nombre de alergia al mecanismo con arreglo al cual se producen los hechos en cuestión.

La intervención de *Von Pirquet* había inaugurado una nueva rama de la patología; aquella que tiene por base “una alteración de la capacidad reaccionar’ en el más amplio sentido, y conjuntamente con ello, una nueva rama de la inmunología que con el decursar del tiempo y por acuerdos internacionales, había de llamarse alergología.

El camino recorrido por ésta, es impresionante por lo accidentado y por la velocidad empleada, pues no debe olvidarse que los elementos de que ésta dispone en la actualidad, son el producto de la síntesis apretada de los conocimientos científicos logrados a través de apenas sesenta años.

Durante todo ese tiempo la alergología exploró las sensibilizaciones de los pacientes mediante el empleo de las “populares” pruebas alérgicas; investigó el papel en la patología de nuevos alérgenos; determinó en un gran número de enfermos la etiología de manifestaciones consideradas hasta ese momento *esenciales*; alivió y curó enfermedades consideradas con anterioridad a ella como incurables, en consecuencia, se ganó un puesto en la Medicina Científica a “fuerza de comprobar con resultados efectivos, la validez de sus postulados teóricos y la utilidad práctica de sus medios de diagnóstico y tratamiento.”<sup>8</sup>

Su marcha astronómica a la que nos hemos referido, 110 ha impedido que se enriquezcan y se depuren sus conocimientos, pues habiendo renegado del empirismo y tomado por bases ciencias inobjetables de la Biología ha cosechado nuevos éxitos; aislamientos y reconocimiento de sustancias farmacológicamente activas, reconocidas hoy en mayor o menor extensión como mediadoras de la reacción alérgica (histamina, serotonina, bradiquinina, etc., etc.); perfeccionamiento de los medios de diagnóstico con el logro de nuevos y mejores alérgenos; perfeccionamiento de los medios terapéuticos (logro de antihistamínicos y antiserotónicos más potentes y menos tóxicos); estudios de las sensibilizaciones por medicamentos o drogas; análisis de hechos endocrinometabólicos relacionados con las reacciones alérgicas, en fin no ha permanecido estática, para ganar con sus acertados movimientos, el derecho a evolucionar con la fructífera proyección de su progenitora la inmunología, de la que 110 es

otra cosa que una rama, una especialidad.

Casi simultáneamente con sus trabajos sobre la alergia, *Von Pirquet* en colaboración con *Bela Schick*, estudia la enfermedad del suero y postula, que es esta la expresión vital del anticuerpo ante el suero extraño o heterólogo”.

Se comprende pues, que los estudios de *Von Pirquet* pusieron sobre el tapete el papel patógeno resultante de la interacción entre el antígeno y su anticuerpo, elementos que hasta ese momento sólo habían intervenido y con otro sentido, primero, en las enfermedades infecto-contagiosas y después, como una explicación de los accidentes postransfusionales.

No es preciso insistir sobre el giro que estos hechos imprimieron a la inmunología y sus proyecciones, dando lugar con ello al nacimiento de una “nueva inmunología”, bien distinta por ello, de la inmunología de la Época Pasteuriana”.

Esta “nueva inmunología” inició su evolución tratando de acoplarse a la patología, para arrojar luz sobre los fenómenos resultantes de la interacción entre el antígeno y el anticuerpo esbozado por *Von Pirquet* y en este empeño se amplió tanto su horizonte, que puede decirse sin temor a la exageración, que no hay rama de la Biología con la que no haya hecho contacto, y la vemos así vincularse a la Genética, a la Antropología, a la Bioquímica, a la Fisiología y a la Fisiopatología, etc., etc., dejando siempre en la marcha como constancia de esos felices acoplamientos, nuevas ramas como la Inmuno-genética, la Inmunoematología, la Inmunoquímica, etc., etc.

## VI

Los hechos interpretados y expuestos por *Von Pirquet* fueron seguidos de múltiples observaciones similares relativas a la patología ligada al anticuerpo, y la mención cronológica de las mismas se haría monótona y sin objetivos.

Debe bastarnos con saber que alrededor del 1904, *Donath* y *Landstainer* describieron una hemolisina activa frente a los glóbulos rojos de un paciente que sufría de hemoglobinuria paroxística y que poco tiempo después, en 1908 *Fiessinger* y sus colaboradores, descubrieron en sus enfermos cirróticos un anticuerpo que fijaba el complemento en presencia del tejido hepático, anunciando por ello con genial clarividencia que “los enfermos cirróticos no defendían sus hígados, sino que luchaban contra ellos.”<sup>7</sup>

Entre estas observaciones de principios de nuestro siglo y las de *Levine* y *Stetson*, que en 1939 dejaron establecido que la enfermedad hemolítica del recién nacido (la eritroblastosis fetal), era la consecuencia de un proceso de inmunización de la madre por un antígeno de los eritrocitos del feto hasta entonces desconocido, pero identificado un año más tarde por *Landstainer* y *Wierrver* como el antígeno Rh.,<sup>8</sup> los hechos se multiplicaron; se reportaron nefritis experimentales logradas por medios inmunológicos por *Maugui* y colaboradores,<sup>9</sup> lesiones del tejido nervioso, demostración de autohemolisinas en casos de anemias hemolíticas, anticuerpos antiplaquetarios en casos de púrpuras trombocitopénicas, anticuerpos específicos en ciertas enfermedades del tiroides, etc., etc.

Nos hemos referido pues, a los antecedentes del papel que a través del tiempo se ha hecho jugar al anticuerpo en patología, papel por supuesto polémico y apasionante, pues si bien es verdad que esta actuación le ha correspondido al anticuerpo en sentido genérico, no es menos verdad que la observación y la experimentación han delimitado las características diferenciales de un anticuerpo bien definido hoy; el autoanticuerpo, elemento basal de un nuevo mecanismo etiopatogénico a que nos referimos a continuación.

Este papel ha sido sólo aceptado después de concretas verificaciones, pues como dijera *Salazar Mallén*, “en la mente de los inmunólogos de principio de nuestro siglo dominaba el criterio de *Erlieh*, (horror autotoxicus), en el sentido de que sólo las sustancias extrañas, heterólogas, podían actuar como antígenos”.<sup>10</sup>

Pero las evidencias clínicas y experimentales se encargaron de dejar establecida la posibilidad, de que los componentes celulares o tisulares de un organismo bajo ciertas condicionales, pudieran adquirir características antigénicas, para dar lugar a la formación de anticuerpos, mejor de autoanticuerpos, destinados a reaccionar específicamente con ellos.

Los cuadros patológicos resultantes de la acción de los anticuerpos que produce el organismo vivo contra sus propios tejidos que actúan como antígenos, constituyen las enfermedades inmunológicas, autoinmunes, por autosensibilización, por autoagresión, autoclásticas, o por autoplomosividad representa clásicamente ya, si se quiere, a este grupo de afecciones, las llamadas colagenosis (lupus eritematoso diseminado, poliarteritis nodosa, artritis reumatoide, etc., etc.) sin olvidar que cada día son más numerosas las afecciones a las que se les ha querido dar una explicación etiopatogénica de base inmunológica, y dejando establecido por supuesto, que a esta explicación no han escapado ni los problemas planteados por los injertos de tejidos ni los tumores malignos.

Dada la importancia que la clínica y la experimentación confieren al anticuerpo y su

formación en una serie de afecciones, que como acabamos de ver, ocupan la atención de clínicos y patólogos de todas las latitudes, se hace preciso una exposición sintetizada del mecanismo de la anticuerpoformación en general, y en particular de la autoanticuerpoformación, o mejor de la auto-sensibilización, que constituye la base etiopatogénica que se asigna a estos procesos.

Para ello vamos a referirnos a dos órdenes generales de teorías, que son las más ampliamente aceptadas y más frecuentemente discutidas; las teorías instructivas y las selectivas.

En el curso de la exposición trataremos, de ser posible, de hacer resaltar las analogías y las diferencias con que cada una de estas teorías, enfoca un hecho determinado de la clínica o la experimentación.

## VII

### a) *Teorías instructivas*

La teoría a que vamos a referirnos ha sido debida fundamentalmente a los trabajos de *Pauling y Landsteiner*,<sup>12</sup> y ha sido agrupada dentro de las teorías instructivas por *Lederberg*.<sup>13</sup>

Esta teoría supone que los anticuerpos se integran bajo el estímulo que determinan las sustancias antigénicas a nivel de las células anticuerpos formadoras.

En esta teoría el papel del antígeno es fundamental.

Los anticuerpos según *Pauling* y sus colaboradores, serían moléculas modificadas de gammaglobulina, y las modificaciones determinantes de su capacidad inmunológica estarían dadas por las modificaciones determinadas por el antígeno en su estructura química.

Sintetizando; un antígeno con su estructura química característica y definida, al ponerse en contacto con una célula anti-cuerpo-formadora daría lugar a la formación por ésta de una gammaglobulina, cuyos aminoácidos se orientarían y agruparían bajo la directriz química del antígeno, que actuaría, así como un molde en que se vaciaría la gammaglobulina en formación.

La gammaglobulina formada, el anticuerpo formado, no serían entonces más, que un patrón complementario de la estructura química del antígeno que le sirvió de molde.

En esta teoría, la formación, de anticuerpos exigiría siempre la presencia del antígeno, por todo lo cual dijimos que, en ella, el papel del antígeno es fundamental.

Las teorías instructivas de la formación de anticuerpos fallan al explicar algunos fenómenos inmunológicos significantes como los que a continuación se señalan:

1. La persistencia de la inmunidad debida a anticuerpos mucho tiempo después de que el estímulo antigénico determinante haya dejado de actuar, como ocurre con ciertas enfermedades infectocontagiosas que confieren inmunidad permanente.
2. No explica tampoco como existen en la sangre normalmente, anticuerpos de los grupos sanguíneos A B O , sin necesidad de que el organismo haya recibido previamente hematíes de grupos contrarios.
3. Deja sin explicación satisfactoria muchos hechos propios de las enfermedades inmunológicas, autoinmunes, o por autosensibilización.

### b) *Teorías selectivas*

En el grupo de las teorías que de acuerdo con *Medeivar* podemos llamar

“Selectivas”, vamos a ocuparnos de la teoría de la selección clonal de *Burnet*, por ser la que ha tenido mayor difusión, pero sin olvidar que la primera de ellas fue en realidad, desarrollada por *Ehrlich* en 1906. al suponer que los anticuerpos se encontraban preformados en las células en forma de “cadenas laterales”, con la capacidad de unirse al antígeno correspondiente.<sup>11</sup>

#### *Teoría de la selección clonal*<sup>15,16,17>18</sup>

Como en las “teorías instructivas”, los anticuerpos no son otra cosa que *moléculas proteicas modificadas*. Estas modificaciones comunicarán a la molécula proteica la capacidad inmunológica; las características del anticuerpo.

En las teorías “instructivas” estas modificaciones estaban condicionadas por la presencia y la estructura química del antígeno, en el momento de la formación de las proteínas con caracteres de anticuerpos.

En la teoría de la selección clonal, las proteínas constitutivas del anticuerpo, como todas las proteínas conocidas, se integran de acuerdo con las directrices genéticas contenidas en el núcleo de la célula encargada de su formación, en nuestro caso en particular, en el núcleo de la célula anticuerpo formadora.

No se hace preciso la “orientación instructiva” externa que dimana del antígeno. La presencia del antígeno no es necesaria para la formación de anticuerpos, como postulan las teorías instructivas.

En los organismos vivos hay grupos de células responsabilizadas con la anticuerpoformación; los clones celulares, las células plasmáticas, etc., etc. Para cada antígeno posible o para cada dos antígenos, hay una célula o un grupo de células, que por determinismo genético ha adquirido la facultad de formar el o los anticuerpos correspondientes.

Esta célula o grupos de células, “saben” por herencia como sintetizar un anticuerpo dado, aun en ausencia del antígeno correspondiente. En las teorías instructivas el antígeno estimula por su presencia y por sus características químicas la producción del anticuerpo. En la teoría de “selección clonal” no es indispensable la presencia del antígeno para la anticuerpoformación. Esta ocurre por determinismo genético a nivel de una célula o grupo de células; el “clon” genéticamente responsabilizado con la formación del anticuerpo correspondiente.

En esta teoría el antígeno selecciona una célula o grupos de células capaces de producir el anticuerpo correspondiente, provoca su proliferación por su presencia primero, y su transformación en células plasmáticas después, con la producción de mayor o menor cantidad del anticuerpo correspondiente.

Las células especializadas en la formación de anticuerpos se denominan por ello “inmunológicamente competentes”.

Las células o grupos de células facultadas para la producción de un anticuerpo constituyen los llamados “clones”.

Dado el carácter selectivo que tiene el antígeno en esta teoría, se le ha dado el nombre de “teoría de selección donal”.

Esta teoría de la selección clonal de *Burnet*, es como fácilmente se infiere, una teoría de selección a nivel celular.

Ahora bien, como quiera que esta concepción de la anticuerpoformación ha dado lugar a múltiples discusiones, algunas de ellas con el carácter de serias objeciones, en el curso de las mismas “ha ido surgiendo como otra posibilidad la de que la selección no se haga a nivel celular, sino a nivel intracelular, es decir, el antígeno no seleccionaría y estimularía una célula única dentro de las inmunocompetentes, de las que se derivaría un clon celular, dotado exclusivamente



de la capacidad de sintetizar un determinado anticuerpo, sino que, dentro de cualquier célula inuinnocinpetente el antígeno estimularía o deprimiría el sistema o vía metahólica que conduce a la síntesis de una globulina gamma con las características de un anticuerpo frente al correspondiente antígeno, vía metahólica que forma parte de todas las genéticamente potenciales en estas células, que son las que sintetizan las proteínas que integran el sistema de las globulinas gamma".<sup>19</sup>

Estas teorías selectivas a nivel intracelular (*Szilard*), responden adecuadamente a una serie de dudas que crean las teorías selectivas a nivel celular (*Burnet*), pero al calor de las mismas se crean nuevas dificultades, en el difícil campo donde se mueven las teorías que tratan de dar una explicación cabal, a todos los aspectos de la anticuerpoformación.

No es el momento para insistir en ello, pero sí para dejar sentado la marcha evolutiva que han seguido y siguen las teorías selectivas de que nos hemos ocupado.

### VIII

Para nadie constituye un hecho extraordinario, la anticuerpoformación que tiene lugar bajo el estímulo que constituyen las proteínas extrañas que se administran a un organismo vivo.

Este hecho, que personaliza la llamada heteroinmunización, se acepta sin reservas, quizás en relación con el tiempo a través del cual se ha venido dando pruebas irrefutables del mismo.

Pero en función de ese propio tiempo, se han perfilado conceptos que constituyen hoy verdades adquiridas en el campo de la inmunología. Así, por ejemplo, se acepta que en la anticuerpo formación, si bien es verdad que el origen heterólogo del antígeno tiene un gran valor, no es menos verdad que este valor es relativo, y que no constituye una característica inevitable para la formación del anticuerpo, por cuanto que, está perfectamente aceptado que proteínas "menos extrañas". Proteínas por ejemplo procedentes de un individuo integrante de una especie animal, se comportan como antigénicas cuando se administran a otros individuos de la misma especie, constituyendo el proceso de la isoimmunización.

Este proceso, en virtud de sus lógicas evidencias clínicas y general aceptación, constituye la base etiopatogénicas de una serie de afecciones, que gracias al referido mecanismo, han podido ser adecuadamente interpretadas y mejor conocidas.

Es obvio que, cuando hablamos de "proteínas extrañas o menos extrañas", si bien es verdad que lo hacemos en función de su origen, no es menos cierto que nos estamos refiriendo más concretamente a sus características químicas y específicamente, a la configuración química de una parte de su molécula a la que se vincula funcionalmente su capacidad antigénica y que por ello ha recibido la denominación de "grupo químico determinante" o de "determinante antigénico". Es pues, la configuración química de ese "grupo" dentro de la molécula proteica, la que determina sus características inmunológicas, y su carácter homólogo o heterólogo cuando se la compara con otra proteína desde el punto de vista inmuno- químico.

Hemos visto pues, los procesos de hetero e isoimmunización y las consecuencias que de ello se derivan, pasando inmediatamente a ocuparnos de la autoimmunización o autosensibilización, que por ser un concepto recientemente adquirido y aceptado, plantea problemas a los que todavía no han podido darse adecuada solución, pero que por su importancia, ocupa un lugar prominente del conocimiento médico actual y promete llenar en función de tiempo y espacio, una gran parte del conocimiento médico del futuro.

Teleológicamente tanto la hetero como la isoimmunización, son procesos biológicos conducentes a garantizar efectivamente la estructura inmunoquímica de los seres vivos, de aquí su fácil aceptación; mientras que la autosensibilización se nos presenta como un hecho que conlleva la destrucción o la alteración biológica de los organismos en los que tiene lugar, verdadero "suicidio biológico de base inmunoquímica", y en consecuencia, sólo podía como ha ocurrido, y como hemos visto más arriba, aceptarse con grandes reservas y ante evidencias insoslayables.

A mí se me ocurre que las dificultades de interpretación y análisis, inherentes a los procesos de autosensibilización o de autoimmunización, a que tantas veces nos hemos referido y que Ehrlich resumió en su concepción del "horror autotoxicus" del que ya nos hemos también ocupado, son la consecuencia de un enfoque incorrecto de la problemática biológica que ellos plantean.

Se enfoca una sola parte del problema; aquella que de ponerse en juego es determinante de disfunciones, de alteraciones anatómicas y fisiopatológicas, que agrupadas constituyen la patología por autosensibilización o por autonocividad inmunológica, como otros han decidido denominarla.

Los resultados serían similares, si cometiéramos el mismo error al interpretar las alteraciones del equilibrio ácido- básico, refiriéndonos exclusivamente a las distintas variedades de acidosis y alcalosis. Si nos ocupáramos exclusivamente de la patología de ese mecanismo sutil, delicado y omnipresente que mantiene el pH y la composición hidrosalina del medio orgánico, dentro de las constantes que exige el estado de salud y la supervivencia del animal que se considere.

Al fijar nuestra atención en la auto-sensibilización así como en la acidosis y la alcalosis, y pudiéramos multiplicar los ejemplos, no hacemos otra cosa que hacer resaltar hasta la individualización condicionales biológicas resultantes del fallo de mecanismo, cuyo ajustado funcionalismo es condición *sine cuanon* para el mantenimiento de las constantes físicas, químicas y biológicas, que en suma constituyen la vida en su más amplio sentido.

Debemos referirnos primero a un mecanismo inmunológico o inmunoquímico en sentido fisiológico, para en una segunda etapa, ocuparnos de los fenómenos resultantes de las alteraciones de su funcionamiento y de las consecuencias que de ello se derivan.

Analizado así el problema, se subsana el error de análisis e interpretación a que nos hemos referido, y los fenómenos objeto de estudio resultan menos ilógicos y más de acuerdo con las concepciones fisiológicas y fisiopatológicas a que habitualmente llegamos como resultado del estudio reiterado de los organismos vivos.

## IX

Aceptadas la heteroiso y autosensibilización, vamos a ocuparnos de esta última, y en particular, del mecanismo de cuya alteración resulta una consecuencia, pues en condiciones

normales todos estamos convencidos, de que el organismo no produce anticuerpos contra sus propias estructuras.

Para ello dispone de una facultad en virtud de la cual, reconoce por sus estructuras químicas a las células y los tejidos que le son propios, y los distingue de elementos similares, pero extraños.

A esa facultad de reconocimiento de las estructuras que le son propias se ha denominado en idioma inglés: "self re- cognition capacity". Todo transcurre como si los elementos antigénicos pero propios, llevaran una marca, un sello especial o "self marker" que permitiera su fácil reconocimiento.

Insistiendo sobre esta facultad de reconocimiento de las estructuras propias en lo que a la anticuerpoformación se refiere, *Jerne* dice,<sup>20</sup> que de igual manera que consultamos a un diccionario con relación a una palabra, así el organismo consulta una lista de estructuras químicas para decidir si son propias o extrañas, previa actuación inmunológica, si se permite la expresión.

O de otra manera, que el organismo orienta su anticuerpoformación en condiciones normales, conforme a una lista de estructuras químicas de las que están excluidas las estructuras químicas de sus componentes normales.

Para todo ello, el organismo pone en juego toda una serie de recursos y mecanismos que funcionando adecuadamente en el orden inmunológico, reconocen las estructuras químicas propias del organismo que se considere y conducen a lo que ha dado en llamarse "homeostasis inmunológica".

Una adecuada homeostasis inniunológica garantiza que un organismo no formará anticuerpos contra sus estructuras propias y por

otra parte confirma, que las proteínas actúan como antígenos adecuados en aquellos organismos que no han intervenido en su estructuración.

Ahora bien, para mejor comprender la facultad de "self recognition capacity" o de reconocimiento de las estructuras propias, sería conveniente analizar hechos, que constituyen la base de su cabal explicación.

En 1945 *Owens*,<sup>21</sup> estudiando hematológicamente pareja de genelos dizigóticos en el ganado vacuno pudo confirmar, que la circulación placentaria no individualizaba perfectamente a los gemelos, sino que era asiento de múltiples anastomosis, lo que permitía un amplio intercambio de células sanguíneas de un gemelo a otro antes del nacimiento, en la etapa intrauterina.

Después del nacimiento pudo comprobarse que los gemelos mantenían en su circulación una mezcla estable de los hematíes de uno y otro, y que esta situación a la que se denominó *quim rismo*, se mantenía por vida en esos animales.

En vista de ello se llegó a la conclusión, que los gemelos no sólo cambiaron entre sí antes del nacimiento eritrocitos maduros, sino sus predecesores, desarrollando por ello dos líneas independientes de células rojas.

Observando el desarrollo de los hechos descritos por *Oioens*, salta a la vista que además de las anastomosis de la circulación placentaria, se destaca una reactividad particular de los gemelos, en virtud de la cual se muestran indiferentes ante sustancias que habitualmente determinan una respuesta inmunológica.

A este estado de indiferencia o de no reactividad frente a sustancias que habitualmente determina una respuesta

inmunológica definida, le dio *Owens* el nombre de *tolerancia inmunológica*.

Estos fenómenos a los que se refirió *Owens* en el ganado, han sido descritos posteriormente en el hombre inclusive (*Sanger y Race*).<sup>22</sup>

Con posterioridad a todo esto *Medicar*<sup>23</sup> comprobó, que en los gemelos portadores de *quimerismo* se podían intercambiar sin dificultades los injertos de piel, y que esta tolerancia para los injertos era específica, por todo lo cual se decidió a repetir experimentalmente los hechos a que nos hemos referido, a través de la siguiente experiencia; se injertaron células renales y esplénicas vivas de un embrión de ratón de la estirpe B, a un ratón recién nacido de la estirpe A. Resultados; el ratón de la estirpe A toleró perfectamente las células renales y esplénicas incorporadas y más adelante en su vida toleró también el injerto 'de piel procedente de un ratón de la estirpe B.

El injerto de células embrionarias en un ratón recién nacido habían desarrollado en éste un estado de tolerancia que se hacía evidente durante la vida por su comportamiento frente a los injertos de piel 'de análoga procedencia.

Se había producido pues en el ratón recién nacido una adaptación sistémica y específica, en virtud de la cual se mostraba indiferente inmunológicamente hablando, frente a elementos que en otras circunstancias habrían provocado una respuesta inmunológica.

Hemos visto pues, el desarrollo natural de la tolerancia inmunológica y el logro experimental de ésta por *Medetvar*.

En ambos fenómenos, el natural o *quimerismo* y el experimental o *tolerancia inmunológica adquirida* llama la atención que los elementos celulares transplantados se ponen en contacto con un sistema inmunológico

inmaduro, que reconoce como propios los elementos extraños que "le son presentados" y por ello no da lugar a la formación de los anticuerpos correspondientes, desarrollándose los estados especiales de reactividad inmunológica a que nos hemos referido antes.

Parece pues definitivamente aceptado y experimentalmente probado por *Medewar* y otros, que en las etapas iniciales del desarrollo embrionario, cuando el sistema anticuerpoformador no ha alcanzado su madurez desde el punto de vista inmunológico, este se muestra indiferente ante las estructuras químicas que al ponerse en contacto con los elementos que lo integran, "le son presentadas" si se quiere, para su definitivo reconocimiento "como propias".

El mecanismo a que acabamos de hacer referencia protege al organismo en condiciones normales, contra la sensibilización autógena o producción de auto anticuerpos o auto sensibilización fenómeno que sólo ocurre, cuando por una u otra razón, este mecanismo se paraliza o altera.

Hasta este momento hemos estado analizando las teorías que explican la formación del anticuerpo en general, y los mecanismos de que dispone el organismo para que no se produzcan anticuerpos contra sus estructuras propias.

Vamos en lo adelante a referirnos a las circunstanciales en las que es posible la formación de anticuerpos contra las estructuras propias, la formación de auto anticuerpos, tratando de darle la más sencilla y cabal explicación a cada una de estas circunstanciales.

Comenzaremos por aquellos casos en que la formación de auto anticuerpos está en relación con la coincidencia de hechos totalmente ajenos al órgano o aparato anticuerpo formador, para

referirnos en última instancia, a las alteraciones que pueden ocurrir a nivel de éste, con la misma consecuencia; formación de autoanticuerpos.

a) Es de todos conocido que existen elementos tisulares y orgánicos que se encuentran normalmente aislados 'del resto del organismo, unas veces por estar encerrados en estructuras del tipo de las membranas basales; como ocurre en el caso de la tiroglobulina, de las proteípas del cristalino, del pigmento uveal, etc., etc., y otras, por carecer de drenaje linfático; como corresponde a las estructuras que integran el sistema nervioso central.

Estos elementos tisulares u orgánicos "no participan" inmunológicamente hablando, de la unidad que constituye la "totalidad del organismo" y viceversa, el "resto del organismo" se detiene ante los elementos anatómicos e histológicos aislantes.

Si nos referimos al proceso de la anticuerpoformación tal y como la hemos concebido, pudiéramos decir que estos elementos tisulares u orgánicos no le han sido presentados oportunamente a las células inmunológicamente competentes o a sus predecesoras, que por ello no han participado del proceso del "reconocimiento propio".

Ahora bien, si en un momento cualquiera de la vida y en virtud de los más variables estímulos; inflamación, traumatismo, infección, etc., etc., se rompen las estructuras aislantes y los elementos celulares u orgánicos a que nos hemos referido irrumpen en el medio orgánico, se producirá la formación de anticuerpos contra ellos, a pesar de su condición de estructuras propias.

El anticuerpo formación ocurre, no obstante, por cuanto que los elementos en cuestión no fueron reconocidos como propios en el momento oportuno. No les "fueron presentados

oportunamente" a los órganos anticuerpo formadores, y estos al ponerse en contacto con los mismos tardíamente, responden con la formación de anticuerpos, de verdaderos autoanticuerpos.

Los anticuerpos que se forman en estas circunstanciales son generalmente órganos específicos, esto es, que actúan frente a las estructuras de un órgano determinado, cualquiera que sea la especie a la que pertenezca.

Se ilustra esta circunstancia mediante un conejo hemitiroidectomizado, al que se inmuniza con la mitad de la glándula extirpada, para ver el desarrollo de lesiones sobre la mitad de la glándula persistente, que no son otra cosa que lesiones de pura patogenia inmunológica.

Es esta la patogenia de ciertos procesos tiroideos, de ciertas uveítis, así como de las llamadas oftalmías simpáticas o facoanafilácticas, que se producen con motivo de traumatismos espontáneos u operatorios del cristalino que en último extremo conducen al paso de proteínas de éste al medio interno, con las consecuencias que hemos analizado.

b) Hay otras circunstanciales en que la producción de autoanticuerpos es lógica y fácilmente comprendida; me refiero al caso en que las estructuras químicas características de los órganos o tejidos se alteran, dando lugar a estructuras "nuevas", "desconocidas", que motivan por ello la formación de anticuerpos.

Esto ocurre con frecuencia bajo la influencia de factores infecciosos, traumáticos, físicos, químicos o isquemia, y se observa frecuentemente en los casos de hepatitis virales, infartos de miocardio, quemaduras de la piel, infecciones por plasmodios, etc., etc.

Podríamos ejemplificar esta condicional señalando, que las características químicas de las estructuras propias se modifican lo suficiente, para no ser reconocidas como propias por el sistema inmunológico, que reacciona por ello formando anticuerpos que, en suma, no son otra cosa que bien caracterizados autoanticuerpos.

c) Algo similar ocurre cuando una droga actuando como hapteno se une a una proteína que le sirve de carrier, para integrar la estructura antigénica correspondiente.

En este caso como en el anterior, la proteína propia ha sido modificada por el hapteno hasta hacerse “desconocida y estimular la formación de anticuerpos.

Este mecanismo es muy característico de las trombocitopenias provocadas por drogas a través del mecanismo inmunológico esquematizado.

Por supuesto, se hace preciso siempre el elemento modificador, el hapteno, en este caso la droga.

Es discutible por supuesto, si este caso particular debe interpretarse como una modalidad de la autosensibilización, pues la droga que actúa como antígeno, en este caso como hapteno, tiene una procedencia “extraña” con relación al organismo anticuerpo formador.

d) Ultimamente se han estudiado las facultades antigénicas de los complejos antígenoanticuerpo. Expliquémonos; un germen, por ejemplo, un estreptococo, actuando como antígeno da lugar a la formación del anticuerpo correspondiente.

Ahora bien, elaborado el anticuerpo se produce la unión antígenoanticuerpo y se integra un nuevo antígeno con su correspondiente anticuerpoformación. Se ha tratado así de explicar la formación del factor

reumatoide, que en definitiva no sería otra cosa que un auto- anticuerpo elaborado contra el complejo estreptococo beta hemolítico y su correspondiente anticuerpo; un autoanticuerpo dirigido sobre un complejo antígenoanticuerpo.

e) Nos resta analizar la autosensibilización por el mecanismo de la sensibilización cruzada.

En estos casos un antígeno extraño, un heteroantígeno, da lugar a la formación de un anticuerpo que por el mecanismo de la sensibilización cruzada actúa sobre las estructuras propias no modificadas.

Este mecanismo se aplica a la patogenia de las encefalomiELITIS y neuritis postvirales.

Los anticuerpos formados por el estímulo viral actúan sobre el sistema nervioso, provocando las lesiones experimentales de mecanismo alérgico y que no pueden ser provocadas por los virus.

Ocurre algo similar en el caso de la cariomeningitis linfocitaria, proceso caracterizado por la infiltración meníngea de células linfoides; monocitos y linfocitos propiamente hablando.

Este proceso no puede desarrollarse si la actividad inmunológica del animal ha sido deprimida por el aminopterín o si el animal se ha hecho tolerante al virus.

En ambos casos el virus invade el territorio meningoencefálico pero sin provocar las lesiones típicas de la corio- meningitis.

Es preciso incorporar células linfoides de un animal no tolerante para que las lesiones se produzcan.

## XI

Vamos a continuar analizando la producción de autoanticuerpos, pero a expensas de un mecanismo completamente distinto de aquellos a que nos hemos venido refiriendo hasta ahora.

En el caso de que ahora nos ocuparemos, la formación de autoanticuerpos se encuentra vinculada a modificaciones espontáneas o provocadas que ocurren a nivel de los órganos anticuerpos forinadores o de sus predecesores.

En las más tempranas etapas del desarrollo embrionario se inician a nivel de los elementos integrantes de este sistema una serie de mutaciones somáticas, que afectando a las células anticuerpo- formadoras o a sus predecesores, dan lugar a clones de células nuevas y distintas de aquellas de las cuales proceden.

Estos clones así constituidos, no reconocen ya como propias las estructuras integrantes del organismo y son capaces inmunológicamente de producir anticuerpos contra ellas, por lo que se designan con los nombres de “clones prohibidos” o “forbiden clones”.

Si los “clones” así constituidos se ponen en contacto con las estructuras orgánicas que le corresponden como antígeno antes de alcanzar su “madurez inmunológica”, se producirá la destrucción o la eliminación de dichos “clones” y se habrá eliminado también la posibilidad de formación de los auto- anticuerpos correspondientes.

Ahora bien, las cosas pueden ocurrir de manera distinta a la descrita, y por razones oscuras, interferirse el contacto del clon prohibido con su correspondiente antígeno en el momento evolutivamente oportuno para su eliminación no destrucción como en el caso anterior.

Esto daría lugar a que el clon prohibido alcance su madurez inmunológica, en cuyo momento sería seleccionado por la estructura orgánica propia que le corresponde como antígeno, pero sin producir su destrucción o

eliminación, sino por el contrario, provocando su proliferación y su transformación en células de la serie linfoide, con capacidad anticuerpoformadora frente a las referidas estructuras.

Se ha iniciado pues el mecanismo de la autosensibilización, base etiopatogénica de las enfermedades llamadas autoinmunes, inmunológicas, por autosensibilización, autoclásticas o por plasmocitosis de base inmunológica, siguiendo el mecanismo estructurado por *Burnet* en su teoría de la selección clonal.

*Billingham* señala la posibilidad de que elementos celulares con capacidad inmunológica, sean transferidos desde el organismo materno al feto a través de la placenta durante la gestación. Estos elementos celulares serían tolerados por el feto en atención a la inmadurez de éste, permaneciendo acantonadas e inactivas hasta un momento, en que iniciarían la formación de anticuerpos contra las estructuras de un organismo que no son capaces de reconocer como propias.

Hemos asistido pues al desarrollo del proceso de autosensibilización por un mecanismo distinto de los que hasta ahora hemos analizado, y que se basa en una alteración de los elementos integrantes del órgano anticuerpoformador y a las interpretaciones del mismo, de acuerdo con los criterios de *Billingham* y *Burnet*.

## XII

No queremos terminar el capítulo de las posibilidades de formación de auto- anticuerpos sin referirnos al papel que recientemente se asigna al timo en el proceso en cuestión.

Todos reconocemos que el timo es uno de los mejores caracterizados órgano linfoides de la

economía, y de ello se han dado pruebas irrefutables.

Se acepta también, que en virtud de sus características anatomof unción ales el timo se encuentra aislado del resto del organismo de que forma parte, no participando por ello, de las actividades inmunológicas generales de este, si se permite la expresión.

Todo esto podría poner en duda las facultades anticuerpof orinado ras del timo, si no se hubiera demostrado que los estímulos antigénicos que se desarrollan en el seno de los tejidos de éste, van seguidos de una bien caracterizada formación de anticuerpos.

Si a esto se agrega, que recientemente se han hecho observaciones relativas a la coincidencia de hiperplasias del timo con enfermedades autoinmunes, incluyendo la miastenia gravis no resulta difícil reconocer, la posibilidad, de que este órgano tenga un definido papel en el desarrollo de los procesos de auto-sensibilización a que nos hemos venido refiriendo.

Los que así interpretan estos hechos plantean la posibilidad de que en el seno de los tejidos tímidos y en completo aislamiento con relación al resto del organismo, se originen células inmunológicamente competentes.

Estas células con capacidad inmunológica, por su aislamiento, 110 son capaces de ejercitar el reconocimiento de las estructuras orgánicas de las que se encuentran aisladas, llegando por ello a constituir verdaderos clones prohibidos.

Una vez constituidos estos clones, sólo falta que por alguna razón se rompa la barrera que individualiza y aísla al timo del resto del organismo, para que las células inmunológicamente competentes que en su seno se han desarrollado, inicien la formación de anticuerpo contra las estructuras del organismo

a que pertenece, con todas las consecuencias que de ello se derivan.

El tiempo y observaciones más numerosas, situarán a este órgano en el lugar que realmente le corresponde en lo que al mecanismo de la autosensibilización se refiere.

### XIII

Hasta aquí nos hemo venido ocupando de los distintos mecanismos capaces de ponerse en juego, para dar lugar a la formación de autoanticuerpos.

En este momento trataremos de analizar la participación de éstos en la etiopatogenia de las afecciones a ellos atribuidas, pues tanto los mecanismos inmunológicos determinantes de su formación como su participación en los procesos patógenos que se le atribuyen, son objeto de interpretaciones muy discutidas y no libres de fundadas objeciones.

La px-oblemaática planteada se reduce a decidir el papel que juega el anticuerpo en aquellos procesos donde su presencia puede demostrarse de manera directa o indirecta, pues, de acuerdo con los criterios desarrollados al respecto, hay "afecciones con y no por autoanticuerpos",<sup>24</sup> esto es, afecciones en las que el anticueipo desarrolla el papel correspondiente a un testigo y no a un protagonista.

Con un problema similar, pero referente al papel etiopatogénico de los gérmenes y las enfermedades infectocontagiosas, se encaró *Koch* en su época, dándole solución en base de sus históricos "postulados".

En nuestra época, y tratando de valorar el papel correspondiente al anticuerpo en la etiopatogenia de determinadas afecciones, varios autores se han ocupado de establecer las normas para la referida evaluación.



Así, por ejemplo, *Witesky* exige para considerar a un anticuerpo ligado etiopatogénicamente a un proceso patológico, lo siguiente:

*Primero:* demostración de anticuerpos activos a la temperatura del organismo, ya sean éstos libres o circulantes o fijos o celulares.

*Segundo:* que pueda demostrarse la reacción específica, entre este anticuerpo y el antígeno contra el cual se supone actúa.

*Tercero:* posibilidad de producir en los animales de experimentación un anticuerpo similar, mediante el uso del antígeno correspondiente.

*Cuarto:* sensibilización de animales, y producción experimental en estos, de lesiones similares a las que se presentan espontáneamente en la enfermedad humana.

Otros autores son más exigentes, y así ocurre con *Waksman* que plantea los hechos de acuerdo con las siguientes premisas:

*Primero:* debe demostrarse la existencia de un período de sensibilización seguido de su correspondiente período de latencia.

*Segundo:* debe haber un acortamiento del período de latencia en medio de un proceso de estimulación secundaria (reacción anamnésica).

*Tercero:* posibilidad de transferencia del estado inmune mediante el uso de suero o de células.

*Cuarto:* posibilidad de demostrar un estado de reactividad específico de la piel, mediante el uso del antígeno apropiado, extractos de órganos, por ejemplo.

*Quinto:* demostración de un patrón anatomopatológico de ciertas características a nivel de las lesiones (infiltración de elementos de la serie linfóide, histiocitos, etc., etc.)

*Sexto:* la demostración de un descenso en la cuantía del complemento en aquellos casos en que intervienen anticuerpos libres o circulantes.

En la práctica hay premisas que *a priori* no parecen cumplirse en el caso de afecciones reputadas como la de etiopatogenia autoinmune indudable, pero el análisis de los hechos demuestra que en definitiva, ello no constituye una negativa a la etiopatogenia en cuestión, sino un llamado a la necesidad de un mejor conocimiento del mecanismo íntimo que determina su aparición y desarrollo unas veces; y otras, a la necesidad del desarrollo de técnicas capaces de poner de manifiesto hechos de indudable presencia, pero de imposible demostración práctica en el momento que se analiza.

Así por ejemplo, en las anemias hemolíticas, en las neutropenias y trombopenias inmunológicas, es posible la transferencia del anticuerpo mediante la inyección de cantidades determinadas de suero del enfermo a los sujetos normales o a los animales de experimentación.

Esta posibilidad experimental se repite natural y espontáneamente en el curso de la gestación, por vía transplacentaria de gestante a feto.

En otras afecciones de etiopatogenia similar a las anteriores como en las artritis reumatoideas, en las tiroiditis de Hashimoto o en el lupus eritematoso diseminado, la transferencia del anticuerpo no puede demostrarse, sin que esto niegue su cabal importancia en las afecciones en cuestión, y sin

que esto le reste valor a la transferencia de anticuerpos como elemento le juicio en el estudio de los procesos, en los que el papel del mismo trata de demostrarse.

En definitiva, estos hechos al parecer contradictorios, tienen su lógica explicación, pues en el primer caso se trataría de anticuerpos libres o circulantes en el suero, por lo que este sería el medio idóneo para su transferencia, mientras que en el segundo caso los anticuerpos serían del tipo de los fijos o celulares, haciéndose necesario la transferencia de células para con ellas transferir el anticuerpo.

En las anemias hemolíticas leucopenias y trombopenias inmunológicas, el anticuerpo circulante o libre tiene un fácil acceso al tejido de choque; hematíes, leucocitos y plaquetas, sumergidos, suspendidos y bañados por el suero conteniendo el anticuerpo.

En otros casos, los procesos patológicos asientan a nivel de los elementos celulares integrantes de los parénquimas de órganos sólidos, y esto dificultaría evidentemente la acción de anticuerpos vehiculados exclusivamente por el suero, en razón de particularidades anatómicas, funcionales, físicas, mecánicas y biológicas. Por todo ello, en estos casos los anticuerpos actuantes son los del tipo fijo o celular.

Esto se hace evidente por hechos experimentales y por las características anatomopatológicas de las lesiones que en estos casos se producen.

Así, por ejemplo, el suero de un paciente de artritis reumatoidea no desarrolla su acción citotóxica sobre un cultivo de tejido, a menos que este tenga la característica de estar integrado por una sola capa de células pues el desarrollo de una estructura anatómica compleja, no permitiría el fácil acceso del anticuerpo a las estructuras celulares donde su acción debe desarrollarse.

Por otra parte si estudiamos las lesiones anatomopatológicas que se producen en estos casos, veremos que ellas estructuran un patrón anatomopatológico caracterizado por la invasión del parénquima que actúa como órgano de choque por elementos celulares de la serie linfóide que agrupándose, llegan a constituir verdaderos centros germinales en los que la producción de gaminaglobulina ha podido demostrarse, y que han sido interpretados como verdaderos clones prohibidos, a punto de partida de los cuales, se produce la invasión y destrucción del parénquima atacado.

Todo esto por supuesto, es altamente esquemático en relación con la magna complicación de los más simples hechos biológicos, pero tiene un valor didáctico que no debe despreciarse, y es en atención a ese valor que nos hemos referido a ello, no sin olvidar que “la doctrina de las enfermedades autoinmunes actualmente todavía en elaboración, tiene el tiempo que nuevos horizontes, muchos puntos sin explicar ni demostrar”.

Se comprende pues, como en ocasiones, el concepto etiopatogénico autoinmune de determinadas enfermedades se apoya sobre puntos débiles e inseguros constituyendo por ello verdaderas hipótesis sujetas a ulterior demostración.

Por otra parte a nadie escapa la cantidad de trabajos clínicos y experimentales que se han realizado con relación a los autoanticuerpos, en contraste violento con el criterio de ciertos autores, que no aceptan plenamente todavía, que las sustancias demostradas en determinadas afecciones\* catalogadas de autoinmunes, sean verdaderos anticuerpos, prefiriendo por ello denominar a tales elementos como “sustancias auto- reactivas” para utilizar una denominación

que nada prejuzga y que a nada compromete.<sup>28</sup>

Se infiere de todo ello, que el médico de nuestro tiempo está obligado a manejar como parte fundamental de su armamentario los conocimientos basales de la inmunología y de la inmunopatología, para poder participar responsablemente, en la problemática etiopatogénica que se le plantea y planteará por mucho tiempo, en ese vasto campo de patología que constituyen ya las enfermedades autoinmunes.

#### RESUMEN

Describí míos a grandes rasgos y en apretada síntesis cronológica, el desarrollo y la evolución de la inmunología.

Situamos a la alergia propiamente hablando en la trayectoria de esa evolución, y valoramos el papel que a la misma ha correspondido y corresponde en el desarrollo de la inmunología.

Nos referimos a la "inmunología de hoy", y se especula sobre su participación, en la interacción del conocimiento médico futuro.

Se exponen los datos más salientes de las teorías, que tratan de explicar la anticuerpoformación en el más amplio sentido.

Exponemos de manera resumida las características de los hechos, que al relacionarse de manera apropiada, conforman la patología de la inmunidad; las enfermedades autoinmunes.

Repasamos las circunstancias generalmente aceptadas, como determinantes de la aparición de las enfermedades autoinmunes.

Y para terminar, y por último, se comentan los postulados de *Witeshy* y *Waksman* en la interpretación de la autosensibilización.

#### SUMMARY

The development and evolution of the immunology in a short chronologic synthesis is described. We place allergy, properly speaking, in the trajectory of this evolution and we assess the place which has corresponded to it in the development of immunology. We refer to "today's immunology" and it is speculated about its participation, in the integration of future medical knowledge. The most important data of the theories, which endeavor to explain the formation of antibodies in the most ample sense, are exposed. A summary of the characteristics of the facts, which when related in a proper way, conform the pathology of immunity: the autoinnune diseases, is also exposed. The generally accepted circumstances, as determinatives of the occurrence of autoimmune diseases are reviewed. An finally, the postulates of Witesky and Waksman in the interpretation of autosensibilizing are commented.

#### RESUME

On décrit dans une synthèse chronologique serrée, le développement et l'évolution de l'immunologie. Nous situons l'allergie, proprement parlant., dans la trajectoire de cette évolution et évaluons le rôle que á la même a correspondu dans le développement de l'immunologie. Nous référons á "l'immunologie d'aujourd'hui", et on spécule sur sa participation, dans l'intégration de la connaissance médicale future. On expose les données les plus détachées des théories, qui traitent d'expliquer la formation des anticorps dans le plus ample sens. Nous exposons d'une manière sommaire les caractéristiques des faits, lesquels ayant une relation appropriée, conformément la pathologie de l'immunité: les maladies autoimmunes. Nous répas-

Sous les circonstances acceptées généralement, comme déterminative de l'apparition des maladies autoimmunes. En

Conclusión, on commente les postulats de Witestý et Waksman dans l'interprétation de l'autosensibilisation

- Cushing, John E. y Campbell, Dan H.: Principios de Inmunología, Prólogo, Prof. Elvin A. Kabat, Ed. Rev. Habana, Cuba, 1966.
1. —Bosel, Botho: Sobre el sentido de la vacunación preventiva, *Hoetch al Día*, 4: 20; 1959.
  2. —López Sánchez, José: Tomás Romay y el Origen de la Ciencia en Cuba, 2a. Ed. Academia de Ciencias, Habana, Cuba, 1964.
  3. —Diccionario Enciclopédico Uteha, Tomo VI, pág. 334, Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, Méjico, 1953.
  4. —Idem (1), pág. 49.
  5. —Salazar Mallén, Mario: Revista Ibero Americana de Alergología, Vol IX, No. 4, Mayo 1962.
  7. —Salazar Mallén, Mcurio: La Alergia en la Teoría y en la Práctica. Pág. 147, Ed. Méndez Otero, México, 1958.
  8. —Idem (1) y (5). pág. 55.
  9. —Roda, E.; Jiménez Díaz, C.; Linazasero, J. M.: Estudio sobre la Nefritis Experimental por Sueros Nefrotóxicos, *Rev. Clin. Esp.*, XXXVI; 1: 9, Enero 1950.
  10. —Idem (7), pág. 147.
  11. —Jiménez Díaz, C., Perianes, J.: Bases Fisiológicas del Examen Funcional y su Utilidad Práctica en el Diagnóstico y el Tratamiento, pág. 705, Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1962.
  12. —Bamet, F. M.: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. University Press Cambridge.
  13. —Can. Med. Ass. J.; *Inmunopathology*, Vol. 84, No. 12, Marzo, 1961.
  14. —J. Gras: Estados de no respuesta inmunológica y su interés en la discusión de las teorías sobre la formación de anticuerpos especialmente en relación a la interpretación de los mecanismos de formación de autoanticuerpos, *Rev. Clin. Esp.*, 95, 4, Nov. 1964.
  15. —Idem(12).
  16. —Idem(13).
  17. —Can. Med. Ass. J.; *Inmunopathology*, Vol. 84, No. 12, Marzo 1961.
  18. —Can. Med. Ass. J.; *Autoimmune Diseases in the man*, Vol. 84, No. 14, Abril, 1961.
  19. —Idem(14).
  20. —Idem(13).
  21. —Idem(1) y (5).
  22. —Ortega Núñez, A.: Concepto Actual de la Enfermedad Autoimmune, *Rev. Clin. Esp.* Tomo XC, No. 3, pág. 130, Agosto, 1963.
  23. —Idem(12).
  24. —Idem(20).
  25. —Idem(20).