

# CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

## INMUNOLOGIA CLINICA<sup>1</sup>

### I

#### INTRODUCCION

DR. JULIO CUEVA<sup>2</sup>

LA DIVERSIDAD de problemas que plantea la inmunología ha sido un estímulo para la investigación y en la actualidad asistimos a la inclusión en casi cada número de las revistas científicas nacionales y extranjeras, ya sea de medicina general o de distintas especialidades, de trabajos científicos sobre temas pertenecientes a esta rama de la medicina.

En Inglaterra se publican tres revistas dedicadas a inmunología, y en todo el mundo pasan de una docena. Se organizan simposia, congresos locales e internacionales sobre inmunología, inmunopatología, bioquímica de la reacción inmune, inmunoquímica, alergia, trasplante de órganos etc. y se publican anualmente más de 8 a 10 libros sobre adelantos o nuevas tendencias de la in-

munología, padecimientos inmunológicos, gamapatías etc.

Los adelantos e investigaciones son impresionantes. Pasemos revista a algunos datos. Maunssell, Oshima, Bachofen, Voorhorst, Pepys, Ishizaki y Ancona, reportan haber encontrado que algunos casos de asma por polvo casero son debidos a diversos acaros entre los cuales describen las especies *Dermatophagoides*, *Pteronyssinus*, *Culinae*, *Farinas*, *Glycyfagus*, *Domesticus*, *Siro*, *Pediculoides*, *Ventricosus*. Estos datos orientan hacia nuevas investigaciones en los casos de asma y polvo casero.

El tipo de alergia inmediata llamado también atópica o anafiláctica es función de un tipo especial de anticuerpo sérico llamado reagina, revelado por los experimentos clásicos de Prausnitz y Kustner. La reacción antígeno anticuerpo con esta reagina ha sido demos-

<sup>1</sup> Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 28 de agosto de 1968.

<sup>2</sup> Académico numerario. Hospital General de México.

trada in vivo y muy difícilmente in vitro. Pero Ishizaka en 1966 produjo la demostración de una nueva inmunoglobulina, la IgE, inmunizado animales con altamisa (Ragweed) que habían reaccionado con suero reagínico. Johansson y Bennich descubrieron una nueva clase de proteína de mieloma, idéntica a la reagina de Ishizaka. Wide y Parath describieron una técnica de radioinmunoabsorción con la cual se puede medir la IgE en suero normal. Estas investigaciones señalan nuevos rumbos en la búsqueda de hipersensibilidad reagínica familiar en parte genética y ambiental.

Felberg y Kellway y después Brocklehurst descubrieron durante el choque anafiláctico una sustancia diferente a la histamina, serotonina o cininas con actividad bronco constrictora en el ser humano y que se ha denominado SRL-A. Las investigaciones de Austen,

Orange, Valentine y Humphrey demostraron que esta sustancia es producida por los polimorfonucleares.

Los informes publicados por Salazar Mallén acerca del Hetrazan (citrato de dietilcarbamazina) en el asma bronquial con eosinofilia, orientaron a los autores antes citados a investigaciones que culminaron en la observación de que esta sustancia inhibe la producción de SRL por los polimorfonucleares; se inicia ahora una etapa de trabajos con nuevos preparados químicos más potentes y menos tóxicos en el ser humano.

La descripción de las nuevas tendencias en la investigación en inmunología sería interminable pues abarca temas diversos, desde la respuesta a la infección y la inmunohematología pasando por el reemplazo de órganos y tejidos.

## II

### DE LA ALERGIA A LA INMUNOLOGIA CLINICA<sup>1</sup>

DR. MARIO SALAZAR-MALLÉN<sup>2</sup>

**L**A INMUNOLOGÍA nace hace dos siglos con bases empíricas, a partir de los experimentos de valorización y de

vacunación realizados en Turquía y en Inglaterra. Los buenos resultados de la primera y los excelentes de la segunda prepararon el terreno para que a fines del siglo pasado y a principios del actual Pasteur, Koch y Wright pretendieran utilizar el procedimiento en

<sup>1</sup> Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 28 de agosto de 1968.

<sup>2</sup> Académico titular, Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

casi todo tipo de infecciones, animando el auge del concepto de inmunidad como modo de protección.

Paralelamente con los trabajos con microbios se realizaban, sin embargo, experimentos de inyección de sustancias inanimadas, tóxicas algunas, farmacológicamente inertes las otras y que en las manos de Richet y colaboradores y de Von Pirquet y Schick resultaron en la configuración de los conceptos de anafilaxia y de alergia, respectivamente.

El hecho revolucionario que se desprendió de los descubrimientos anteriores fue el de que la respuesta inmune y el conocimiento de sus mecanismos trascendían las fronteras de la vacunación y de la seroterapia, para desempeñar un importantísimo papel en los procesos relacionados con el contacto del organismo con los antígenos, microbianos o de cualquier otro origen.

Como consecuencia de este nuevo planteamiento y a favor de los adelantos logrados en los campos de la fisiología y de la bioquímica, tuvo su origen la necesidad de investigar el comportamiento de los factores estimulantes de la respuesta inmune, los antígenos y las reacciones del organismo tanto humorales (anticuerpos), como celulares y tisulares, asunto que constituye el dominio de la moderna inmunología.

En nuestro tiempo contemplamos como con carácter explosivo, comparable sólo en el caso de la genética, se acumula la información relacionada con los procesos de inmunidad, desde

sus aspectos en relación con la filogénesis de la respuesta inmune, hasta los que tratan de iluminar su significado biológico y en relación con la salud y con la enfermedad.

La inmunología de antaño se enseñaba como una rama de la microbiología médica, mientras que la de ahora es una rama de la biología, y ello no tanto por la originalidad y la complejidad de las técnicas que le sirven, sino por el hecho de mantener como su meta el estudio de las reacciones de los organismos frente a los estímulos específicos, que son los antígenos.

En mi opinión lo dicho no significa que exista una "inmunología pura" divorciada por definición de los aspectos de utilidad y de aplicación de los conocimientos inmunológicos, sino que en la investigación inmunológica, del mismo modo que en la científica en general, siguen distinguiéndose por su valor didáctico los aspectos básicos, relacionados con el descubrimiento de las leyes del proceso inmune, de los aplicativos, que se encaminan a la utilización próxima del conocimiento para beneficio del hombre.

El inmunólogo biólogo es desde hace una generación un conocedor de la química biológica o un microbiólogo que tiene el dominio de técnicas del laboratorio de bioquímica y de las de experimentación en el animal y sus tareas específicas son las de analizar y experimentar, pero en virtud de que sus conocimientos y sus técnicas de trabajo requieren especialización y profundidad diferentes y mayores que las que persiguen los estudios de la carrera de

medicina tratándose sobre todo de las materias básicas (química orgánica, bioquímica, fisiología, microbiología, parasitología y farmacología), se le debe considerar como un especialista, conoedor de la patología general, pero no indispensablemente como patólogo, como clínico o como un experto en los problemas de salud pública. Hombre de laboratorio, sólo podrá penetrar al campo de la patología humana auxiliado y supervisado por un profesional de la medicina, por un médico, salvo en el caso, ventajoso pero no indispensable, de unir a su adiestramiento como biólogo el de ser un licenciado en medicina.

En la actualidad y en los países científicos más adelantados el inmunólogo médico es persona muy importante en la investigación médica, pues su preparación le permite abordar tanto los problemas básicos, como los aplicativos y en circunstancias ideales pasar de un terreno, el de la investigación en el laboratorio, al otro, el de la experimentación clínica o trasladarse todavía de la observación clínica al campo experimental.

Cuando esta situación, ideal por muchos conceptos se cumple, se abre la posibilidad de trabajo prácticamente a todos los niveles en lo que es el campo tan importantísimo de la inmunología clínica, novísima rama de la medicina que estudia los problemas de la inmunogénesis, de la hetero, iso y autoinmunidad, del inmunodiagnóstico, de la inmunopatología, de la inmunofarmacología y de la inmunoterapia.

En casos no tan favorables existe

todavía, en ciertos aspectos como una reliquia del pasado, el ejemplo, como le llama Sir F. M. Burnet, del "médico naturalista", biólogo aficionado sin las características del moderno experto, aunque todavía capaz de aprovechar para sus investigaciones y a favor de su propio esfuerzo o del trabajo en equipo las técnicas de estudio más modernas y más delicadas.

En nuestro medio conocemos ejemplos relevantes de este tipo de investigadores. Pero el cúmulo de información ha resultado ser en la actualidad tan considerable, que las perspectivas a plazo no muy largo llevarán al predominio de los inmunólogos-médicos o, tratándose de la investigación de la inmunología clínica, a la asociación en grupos de trabajo de los médicos y de los inmunólogos profesionales.

En el otro extremo de nuestro camino está el médico-alergista, interesado fundamentalmente en la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de los padecimientos tradicionalmente clasificados como de naturaleza alérgica. Se trata de una rama, especialización dentro de la medicina interna y que conoció su auge en los Estados Unidos de Norteamérica a partir de hace unos 25 años. Se nos llama por razones históricas, alergistas y se nos ve preocupados por el conocimiento de las manifestaciones clínicas de la alergia en la piel, en las vías respiratorias y en otras mucosas, en los vasos etc.

Hasta un pasado todavía próximo se asoció nuestra actividad con la de la realización de pruebas cutáneas con alérgenos, pero ahora sabemos que es-

te recurso tan importante para el diagnóstico sólo resulta suficiente cuando lo acompañan los medios que el internista debe siempre manejar y que son, para sólo mencionar los principales, los de la clínica general, del gabinete de pruebas funcionales respiratorias, de la radiología y de la química clínica, de la psiquiatría clínica, etc.

Lo que aún a fuerza de resultar esquemático deseo para terminar hacer resaltar, está en que las fronteras de los respectivos territorios de cada una de las especialidades mencionadas no son ni definitivas, ni rígidas.

El inmunólogo profesional puede con pleno derecho contemplar como metas suyas tanto la formulación de una teoría con validez en el campo de la epidemiología y de la patología, como el diseño de un procedimiento utilizable para el diagnóstico y para el tra-

tamiento. El inmunólogo clínico debe alimentar su preparación aprovechando las fuentes de información que le brinda la inmunología general, la patología y la clínica y el alergista, en fin, sabedor de que los progresos de la medicina tenderán a la simplificación del manejo de los enfermos alérgicos debe prepararse para hacer penetrar más y más el campo de su actividad, al de la inmunología clínica.

Ahora, como hace tantos años, en fin, sigue siendo válida la afirmación de que pretender en medicina enfrentar a la clínica con el laboratorio, es ignorar el valor de los dos, y también que suponer la realidad de un desarrollo paralelo de la "ciencia pura" y de la actividad científica en beneficio del hombre, significa ignorar tanto la génesis como la historia del pensamiento científico.

### III

## INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO<sup>1</sup>

DR. CARLOS CANSECO JR.<sup>2</sup>

**L**AS REACCIONES alérgicas, determinadas por los mecanismos ya conocidos y en última instancia, debidas a un encuentro antígeno-anticuerpo, pue-

den ser hoy día objeto de un diagnóstico inmunológico preciso. Esta premisa requiere el reconocimiento de cuando menos dos tipos de anticuerpos: los anticuerpos humorales y los anticuerpos celulares. Los primeros mejor conocidos, han sido identificados en fracciones séricas del tipo de las glo-

<sup>1</sup> Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 28 de agosto de 1968.

<sup>2</sup> Académico correspondiente. Facultad de Medicina, Universidad de Nuevo León.

TABLA I  
 INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO  
 TERMINOLOGIA Y PROPIEDADES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

|                                | <i>Globulina G</i>                  | <i>Globulina A</i>                  | <i>Globulina M</i>                  | <i>Globulina D</i>                  |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Simonimia</i>               | Immunoglobulina G<br>Globulina Ig-G | Immunoglobulina A<br>Globulina Ig-A | Immunoglobulina M<br>Globulina Ig-M | Immunoglobulina D<br>Globulina Ig-D |
| Peso molecular                 | 160,000                             | 160,000 más polímeros               | Aprox. 1 millón más polímeros       | Aprox. 160,000                      |
| Velocidad de sedimentación     | 7S                                  | 7S (9-11-13-15-S)                   | 19S (24-32-S)                       | 7S                                  |
| Movilidad electroforética      | Gama 2-Alfa 2                       | Gama 1-Alfa 2                       | Gama 2-Beta 1                       | Gama-Beta                           |
| Permeabilidad placentaria      | SI                                  | NO                                  | NO                                  | No se conoce                        |
| Sensibilidad a los mercaptanos | NO                                  | SI                                  | SI                                  | No se conoce.                       |

bulinas y los segundos llamados también "factor de transferencia", han sido localizados en los linfocitos de la sangre periférica.

Un esquema simplificado del origen y las relaciones entre los inmunoblastos y las inmunoglobulinas, hace la división de los inmunoblastos en cinco tipos de inmunocitos, tres de ellos precursores de las inmunoglobulinas G, A y M. Uno de los linfocitos es a su vez responsable de la aparición del "factor de transferencia" y a uno más, todavía no se le describen funciones inmunológicas conocidas. Los plasmocitos clásicos originan las inmunoglobulinas G, los plasmocitos en flama a las inmunoglobulinas A y los plasmocitos linfoides a las inmunoglobulinas M. Todas estas inmunoglobulinas participan activamente en las defensas humorales en contra de las bacterias, los virus, las toxinas y comprenden también a las reagentes o anticuerpos sensibilizantes de la piel, a los anticuerpos bloqueadores, etc.

Por su parte los linfocitos dan origen al "factor de transferencia" que interviene en las defensas celulares, representando los anticuerpos presentes en las reacciones de hipersensibilidad tardías, en los rechazos de los trasplantes homólogos, etc.

El carácter que distingue a los anticuerpos de las otras globulinas es su capacidad de combinarse específicamente con su antígeno homólogo. No debe sorprendernos que en la investigación de los anticuerpos en los sueros de enfermos alérgicos, se empleen las técnicas clásicas de la inmunología y que

en la determinación de las propiedades moleculares de los anticuerpos, se utilicen las mismas que se emplean en el estudio genérico de las proteínas. La electroforesis, la ultracentrifugación, la cromatografía y los métodos inmunológicos han permitido reconocer la heterogeneidad de los anticuerpos humorales que se resumen en la tabla 1.

Encontramos en la revisión general de esta tabla, que el peso molecular varía desde 160,000 hasta más de un millón, de acuerdo con la inmunoglobulina que se estudia: que la velocidad de sedimentación va desde 7 S hasta 32 S encontrándose en los casos de las inmunoglobulinas A y M, la posibilidad de que una misma inmunoglobulina esté representada por varios polímeros; la movilidad electroforética, una de las características distintivas de las proteínas séricas, presenta variantes muy importantes que determinaron que en un principio se clasificaran equivocadamente estas globulinas en fracciones limitadas del suero; ahora se sabe que tienen una gran movilidad, y que como en el caso de la inmunoglobulina A, casi pueden ocupar todo el patrón electroforético de las globulinas del suero. La permeabilidad placentaria permite reconocer en el recién nacido inmunoglobulinas G, no así las otras inmunoglobulinas que aparecen tardíamente. Los mercaptanos, al liberar los enlaces diazoados de los polímeros de las inmunoglobulinas A y M, destruyen toda actividad que como anticuerpos tienen estas inmunoglobulinas.

Además debemos considerar que des-

de el punto de vista inmunológico, los anticuerpos se pueden clasificar en univalentes (las reaginas) y polivalentes. Esto tiene un gran interés en la selección de las pruebas de laboratorio o in vivo que se escojan en cada caso particular.

Aceptando entonces que el diagnóstico inmunológico se reduce en última instancia a la identificación de antígenos o anticuerpos específicos de cada una de las reacciones alérgicas en estudio, el primer paso para que el diagnóstico inmunológico sea correcto nos lo dará la clínica al señalarlos, al menos presuntivamente, cual o cuales mecanismos iniciaron la reacción alérgica en estudio (Tabla 2).

produce el choque anafiláctico localizado. Estos anticuerpos parecen ser determinados por factores genéticos y permiten clasificar a los sujetos en atópicos y no atópicos, según que tengan la propiedad de sensibilizarse al medio ambiente que les rodea o no. Además, se pueden encontrar en este grupo, algunas veces sin el antecedente de tratamientos de hiposensibilización específica, pero seguramente después de este tipo de tratamiento, un nuevo tipo de anticuerpos llamados bloqueadores (polivalentes Cooke) y que se presume intervienen compitiendo con las reaginas y neutralizando las reacciones antígeno-anticuerpo en los enfermos atópicos. Estos anticuerpos pueden ob-

TABLA 2  
INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO

|         |   |
|---------|---|
| Tipo 1. | Reacciones anafilácticas. Células sensibilizadas pasivamente por anticuerpos producidos en otros sitios. Liberación de sustancias farmacológicamente activas.   |
| Tipo 2. | Reacciones citolíticas y reacciones citotóxicas. El antígeno es un componente de las células mismas o el antígeno o hapteno se fija íntimamente a las células.  |
| Tipo 3. | Reacciones complejo soluble antígeno anticuerpo. Anticuerpos potencialmente precipitantes (no se fijan a las células). La reacción ocurre en los espacios intercelulares o en el torrente sanguíneo (presencia de complemento). |
| Tipo 4. | Reacciones tardías. No se han encontrado anticuerpos humorales. Se piensa que son células inmunológicamente competentes, las que intervienen o un factor de transferencia (linfocitos).   |

Si se trata de reacciones anafilácticas podemos encontrarlos con anticuerpos potencialmente precipitantes (polivalentes) en los casos de anafilaxia generalizada y con un anticuerpo (univalente) distinto a todos los conocidos, al menos en su comportamiento inmunológico, las reaginas o anticuerpos sensibilizantes de la piel que tienen gran afinidad por los tejidos en los cuales se

tenerse también, después de la inyección de antígenos por vía parenteral en sujetos no atópicos; tienen las características de ser resistentes al calor, pasar la placenta y muy recientemente se ha demostrado que pueden aglutinarse indirectamente. Las reacciones citotóxicas cursan generalmente con anticuerpos (polivalentes) que aglutinan directamente o indirectamente.



En las reacciones debidas a la formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo, la determinación de estos complejos se facilita si el antígeno se marca con un isótopo radiactivo y se precipita el complejo en solución saturada en sulfato de amonio.

Las reacciones tardías, en las que no se han demostrado anticuerpos humorales, requieren de técnicas distintas. Se usan generalmente las pruebas epi-

tuero se explica con la teoría de la enramada o del enlace de anticuerpos y antígenos polivalentes. A esta condición se debe que los anticuerpos no precipitantes, que sensibilizan la piel en las reacciones anafilácticas, no precipiten *in vitro*, pues se acepta *a priori* que son anticuerpos univalentes. En la técnica clásica realizada en tubos de ensaye, se coloca una cantidad igual del suero conteniendo los anticuerpos y se

TABLA 3

INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO  
TECNICAS IN VITRO

- 
1. Reacciones de precipitación:  
(Precipitación en gelatina o en gel de acrilamida, difusión en gelatina empleando antígenos marcados con radioisótopos e inmunoelectroforesis).
  2. Reacciones de aglutinación:  
Directas;  
Indirectas.
  3. Reacciones de fijación del complemento.
  4. Precipitación complejos antígeno-anticuerpo solubles empleando antígenos marcados con radioisótopos.
  5. Otras técnicas: ruptura de basófilos, Shultz-Dale con el intestino de mono, transformación de linfocitos en blastos y liberación de histamina *in vitro*.
- 

cutáneas, la intradérmica, la inmunofluorescencia y recientemente se ha podido observar la sensibilidad tardía empleando extractos de linfocitos de sangre periférica.

Este panorama, que dista mucho de ser completo o exhaustivo, nos permitirá revisar algunas de las técnicas más usuales del diagnóstico inmunológico en las reacciones alérgicas (Tabla 3).

Las reacciones de precipitación. Han sido desde el principio la base de la investigación inmunológica. La precipitación de los complejos antígeno-an-

agrega una concentración creciente del antígeno; la curva de la reacción de precipitación nos indica que en los primeros tubos la precipitación es muy escasa, al existir en estos tubos un exceso de anticuerpos que no pueden ser enlazados por los antígenos. Al llegar al punto de equilibrio (antígeno y anticuerpos), la reacción es total, pero al continuar aumentando la concentración del antígeno, los precipitados en presencia de exceso de antígeno disminuyen hasta desaparecer.

Modificaciones importantes a esta

técnica, han permitido el empleo de un sustrato sólido o semisólido, que permite reconocer la presencia de uno o más anticuerpos del suero en estudio y su registro permanente, si se usan antígenos marcados con isótopos radioactivos que puedan impresionar placas fotográficas.

Estas técnicas, de las que destacamos la difusión radial de Mancini, las de Oudin y de Outcherlony, permiten identificar fácilmente anticuerpos o fracciones de anticuerpos, empleándose para ello cantidades muy pequeñas de suero que la hacen todavía más útil (concentraciones tan pequeñas como 0.01 ml. de anticuerpos o antígenos en solución pueden ser suficientes para dar respuestas positivas con estas técnicas). A esta concentración de los anticuerpos precipitantes no sería posible determinarlos con la técnica clásica del tubo de ensaye.

La inmunolectroforesis, variante de la técnica anterior, consiste en hacer pasar una corriente eléctrica sobre la placa de gelatina que contiene el suero a investigar y que de acuerdo con lo presentado previamente, permite una separación de las proteínas séricas muy precisa. Se colocan en surcos paralelos a la placa de gelatina el o los antígenos a investigar y se observan después de un tiempo, una serie de bandas de precipitación que corresponden a los anticuerpos presentes en el suero de estudio. Es posible fotografiar estas placas y conservar así un registro permanente de la reacción.

*Reacciones de aglutinación.* Los anticuerpos específicos contra microor-

ganismos o células, cuando se mezclan a concentraciones adecuadas con una suspensión de estas frecuentemente pueden aglutinar. Esta reacción es rápida y fácil de realizar, siendo su mecanismo semejante al descrito en las reacciones de precipitación. Como en las anteriores, no se puede esperar la presencia de conglomerados frente a anticuerpos univalentes. Pueden también realizarse con cantidades muy pequeñas de suero y en términos generales la respuesta es entre 100 y 1000 veces más sensible que la técnica de precipitación en gelatina.

Cuando la aglutinación se presenta al colocar en oposición al microorganismo o las células con el antisuero problema, la técnica de aglutinación es directa. Pero tal vez la mayor utilidad de esta técnica se encuentre en la variante indirecta o pasiva, en la cual no se emplean microorganismos o células sino fracciones antigénicas o haptenos que se adsorben a sustratos inertes, y que permiten multiplicar el tamaño de los conglomerados y hacer la reacción considerablemente más sensible. Existe un gran número de sustratos que se han probado en esta reacción indirecta, como las hematías, el látex, la bentonita, el carbón vegetal y más recientemente fragmentos de eritrocitos.

Cuando el antígeno se quiere fijar más firmemente al sustrato, se puede aumentar la superficie de adsorción, tratando en su caso, a los hematías con ácido tánico, que los vuelve considerablemente más hidrófobos. En el caso del carbón vegetal, el uso de una corriente de vapor de agua aumenta con-

siderablemente la superficie de adsorción, pero a veces se necesita recurrir a procedimientos químicos como el uso de la bencidina diazoada, que permite enlaces diazoados entre el antígeno y sustrato, o bien el uso de otros reactivos como el trisocianato 2-4 tolieno, o el 1-3 difluoro 4-6 dinitrobenceno.

Esta reacción tiene además la ventaja de que se puede inhibir tratando a los anticuerpos con enzimas proteolíticas, o bien mezclando, antes de agregar el suero problema, el antígeno que se supone sea el responsable de la reacción y que al formar complejos antígeno-anticuerpo con enlaces divalentes, pero de muy pequeño tamaño que no precipitan. Inhiben la reacción de aglutinación.

Esta reacción, además de las diferencias señaladas con las de precipitación, se hace con diluciones seriadas del anticuerpo, es decir, que entre uno y el siguiente tubo de ensaye, la concentración del antígeno se mantiene uniforme y la de los anticuerpos disminuye proporcionalmente. Esto hace que la reacción sea más sensible como ya se dijo antes, y particularmente útil en el diagnóstico de reacciones alérgicas provocadas por antígenos incompletos, como es el caso frecuentemente observado en las reacciones alérgicas a medicamentos, a hormonas y a algunos pólenes.

*Reacción de fijación del complemento.* Si a un antisuero recientemente preparado contra bacterias o hematíes se le agrega una suspensión de estas células, se presenta de inmediato la destrucción de las células bacterianas y de

los hematíes. Si el antisuero empleado no es reciente, esta destrucción no ocurre. Los factores séricos que intervienen en esta reacción se conocen con el nombre genérico de complemento y se sabe que son indispensables para permitir que el enlace antígeno-anticuerpo ocurra en algunas de las reacciones citolíticas, citotóxicas y en la formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo. El consumo individual de complemento, permite medir indirectamente la reacción antígeno-anticuerpo en estudio.

*Determinación de los complejos solubles antígeno-anticuerpo con el empleo de antígeno marcados con radioisótopos.* Farr ha demostrado que marcando antígenos protéicos con yodo 131, cuando se mezclan con los anticuerpos homólogos, tal como ocurre en las reacciones de este tipo en el torrente sanguíneo o en los espacios intercelulares, se precipitan los complejos si se agrega una solución saturada (40 al 50%) de sulfato de amonio.

Esta reacción se funda en el hecho de que los complejos formados con antígenos marcados, precipitan a mayor velocidad que los formados por antígenos no marcados, y esta diferencia puede ser registrada con el uso de computadoras.

Esta técnica puede incluso emplearse en la determinación de complejos formados con antígenos y anticuerpos unilaterales, siempre que la solubilidad de estos complejos sea menor que la del antígeno marcado.

Otras técnicas como la ruptura de los basófilos, el uso de los intestinos

del mono para determinar reaginas con la técnica de Schultz-Dale, la transformación de los linfocitos en blastos y la liberación de histamina *in vitro*, son técnicas que hasta el momento se usan solamente en casos muy seleccionados.

*Técnicas in vivo.* Para determinar los anticuerpos sensibilizantes de la piel, se pueden emplear en términos generales dos tipos de pruebas: las di-

(azul de Evans, tinta china) que se agrega al antígeno antes de su inyección intravenosa al animal. El encuentro antígeno-anticuerpo a nivel de los vasos de la piel, produce una reacción inflamatoria que permite salir del torrente sanguíneo al colorante y manchar la piel vecina a la que se inyectó el suero problema.

Igualmente conocidos son las técnicas en las que se buscan anticuerpos en

TABLA 4

INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO  
TECNICAS IN VIVO

- 
1. Reacciones cutáneas directas:  
Escarificación, intradérmicas, epicutáneas.  
Indirectas: transferencia pasiva (Prausnitz-Kuestner).
  2. Reacciones mucosas (oculares, nasales, bronquiales).
  3. Transferencia cutánea pasiva:  
(Ovary, Martínez Cortez).
  4. Técnica de la ventana cutánea.
- 

rectas y las indirectas. Las pruebas cutáneas directas (mucosas) son de sobra conocidas para detenernos a estudiarlas en este momento. Sólo quisiera recordar que con antígenos potentes y en manos experimentadas, estas reacciones son muy valiosas en la búsqueda de anticuerpos responsables de reacciones alérgicas atópicas.

Las indirectas, en las que se puede emplear la piel de un sujeto normal para sensibilizarla o algún animal de laboratorio como el conejo o el mono, permiten investigar los anticuerpos sensibilizantes de la piel en el primer caso, empleando el suero del enfermo y en el segundo caso, empleando además (del suero del enfermo, un colorante

las mucosas oculares, nasales y bronquiales, destacando el hecho de que recientemente las pruebas bronquiales han permitido determinar con precisión la sensibilidad a antígenos incompletos contaminantes de la atmósfera de numerosas industrias.

La ventana cutánea es una técnica en la que se produce una abrasión de la piel del antebrazo con un cuchillo especial que permite hacer cuadros de 1 cm. o múltiplos, se coloca en contacto con la piel así preparada, el antígeno problema, se cubre la piel con poliestireno y 24 ó 48 horas después se descubre y se determinan los eosinófilos presentes en el exudado cutáneo.

De esta revisión podemos concluir

que el diagnóstico inmunológico de las enfermedades alérgicas es cada día más preciso pero también requiere de laboratorios y técnicos preparados en

el manejo de una serie de reacciones que nos permitan buscar con seguridad los anticuerpos responsables de las reacciones alérgicas.

#### IV

### LA ENSEÑANZA DE LA INMUNOLOGIA CLINICA<sup>1</sup>

DR. JULIO CUEVA<sup>2</sup>

**D**URANTE CASI 20 AÑOS, la especialización en alergia o en inmunología clínica en México se hizo preferentemente en el extranjero.

Desde 1946 se organizaron en el Hospital General cursos de alergia clínica que más bien eran entrenamientos en esa rama de la medicina por periodos de un año.

La Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología organizaba cada año cursos cortos de una semana en relación con las facultades de medicina de diferentes universidades de la República, donde tenían lugar al mismo tiempo las reuniones anuales de esta Sociedad.

Estos cursos intensivos y cortos sólo pretendían difundir la especialidad, las doctrinas, los métodos empleados, así como las características de los padecimientos con base inmunológica, los agentes ofensores y los resultados del tratamiento, entre los médicos genera-

les, pediatras y a otros especialistas con conexión muy estrecha como dermatólogos, otorrinolaringólogos y neumólogos. La intención no era la formación de especialistas. Hasta la fecha, se siguen impartiendo este tipo de cursos con idéntica ideología.

Los cursos de entrenamiento de un año siguen funcionando hasta la fecha pero la serie de nuevos descubrimientos realizados en inmunología y su aplicación en la clínica de diversos padecimientos desde hace una década, ha hecho imperiosa la necesidad de revisar los métodos anteriores y la reorganización de cursos de dos años de duración con la inclusión de materias básicas y otras materias como la inmunopatología, la inmunoquímica y la inmunohematología.

Antiguamente no se concebía la inmunología como una ciencia separada y autónoma sino unida a la bacteriología o a la alergia. Actualmente la inmunología se concibe como una ciencia y una especialidad bien definida y con

<sup>1</sup> Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 28 de agosto de 1968.

<sup>2</sup> Académico numerario, Hospital General de México.

ramas en la bacteriología, la bioquímica, la patología, la hematología, la zoología y la clínica ya sea en relación con medicina interna o con la pediatría.

*Cursos de alergia e inmunología clínica.* La Facultad de Medicina de la U.N.A.M., auspicia desde 1967 este tipo de cursos en el Hospital General con dos años de duración.

El primer año, que consta de 10 meses y con trabajo de 6 horas diarias, se distribuye en materias básicas, esencialmente en forma teórica y práctica.

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| Inmunología . . . . .       | 3 meses |
| Bacteriología . . . . .     | 2 meses |
| Micología . . . . .         | 1 mes   |
| Imunohematología . . . . .  | 1 mes   |
| Patología General . . . . . | 2 meses |
| Immunopatología . . . . .   | 1 mes   |

El programa de inmunología incluye temas como: métodos en inmunología, antígenos clasificación química, absorción, metabolismo, anticuerpos, química, teorías de su lugar de producción, variedades, reacción antígeno, anticuerpo, técnicas de su demostración, etc.

Anafilaxia, experimentación, sensibilización e investigación en distintos animales. Mediadores químicos: histamina, bradiquinina, S.R.L., serotonina. Manifestaciones humanas de la enfermedad del suero. Choque anafiláctico, inmunidad celular, endotoxinas. Fenómenos de Arthus y Sanarelli-Schwartzman. Alergia, anticuerpos circulantes. Pólenes. Manifestaciones clínicas de alergia en otorrinolaringología, neumología; bronquitis, enfisema. Pruebas de funcionamiento pulmonar. Radiolo-

gía del asma. Problemas psicológicos conexos. Tratamiento médico, quirúrgico e inmunológico. Rehabilitación del asma bronquial, manifestaciones dermatológicas, urticaria, eritema polimorfo. Síndrome de Stevens Johnson. Dermatitis atópica, de contacto, ides. La alergia en el aparato digestivo. Sistema nervioso y enfermedades infecciosas. Autoinmunización y autosensibilización Defectos inmunológicos. Tolerancia inmunológica. Inmunidad y urología. Transplante de tejidos.

Se notará que el objetivo de estos primeros tres meses fue el de iniciar al médico sobre los temas inmunológicos y las bases experimentales tanto en el ser humano como en el animal. Después examinar los factores etiológicos y terminar con las manifestaciones clínicas en los distintos órganos, los métodos de diagnóstico y tratamiento así como los padecimientos por auto inmunidad en sus diferentes manifestaciones.

*Bacteriología y virología.* Los temas de bacteriología son estudiados fundamentalmente en relación con la taxonomía y las características de los virus, rickettsias y bacterias. Los órdenes de las bacterias y sus características así como las pseudomocales, actinomycetales, familia microbacteriaceas y actinomycetaceas. La morfología y anatomía bacteriana. La membrana citoplásmica, su composición química, su virulencia e importancia como centro de ataque de algunos medicamentos. Nutrición y crecimiento bacteriano. Fuentes de carbono y nitrógeno. Curva de crecimiento. Genética microbiana. Transformación, conjugación y transducción. Antígenos

capsulares, somáticos y flagelares. Estafilococo aureus y sus características. Estreptococos; características y padecimientos por ellos producidos. Pneumococo; Hemophylus; Enterobacteriáceas; Salmonella, Shigella, Escherichia, Proteus, Klebsiella, Mycobacterium tuberculosis. Antibióticos. Mecanismo de acción. Preparación de vacunas.

La intención de esta materia básica en la preparación del alumno fue interesarlo en una rama de la medicina que tiene repercusiones interesantes en la patología y en la inmunología, haciéndole conocer los métodos y las prácticas de identificación de una serie de bacterias de patología conocida, su influencia en el organismo y los mecanismos de defensa, así como los medicamentos empleados en su control.

*Micología.* Se tomaron temas de micología general sobre actinomycetos, phycomycetos, ascomycetos y basidiomycetos. Su morfología, los agregados miceliales, estroma o micelios fértiles. Organos de fijación, formaciones miceliales, Estructuras reproductoras de tipo perfecto, oosporas zygosporas, ascosporas y lasidiosporas. Formas imperfectas, antrosporas, blastosporas, dictosporas, clamidiosporas y aleuriosporas, comidiosporas, phialosporas, comedias y talosporas.

*Micología médica.* Clasificación de los hongos patógenos. Clasificación según su morfología, tipo de reproducción, taxonomía, padecimientos que producen, polimorfismo lesional. Colección y procesamiento de especímenes, pelo, esputo, exudados, líquidos y tejidos. Métodos microscópicos y de

cultivo. Inmunología de los hongos patógenos. Anticuerpos fijos y circulantes. Hongos de patología tegumentaria, pitiriasis versicolor. Candidosis, pulularia, tricomicosis, eritrasma, dermatofitos, tricofitosis, epidermofitos, queratomices y microsporium. Rinoporioidosis. Micetoma-actinomicósico; Nocardia brasiliensis. Micetoma maduro-micósico; Madurella mycetomi, M. grisea. Hongos productores de patología secundaria tegumentaria; coccidioidomicosis, histoplasmosis, blactomicosis norteamericana y sudamericana. Criptococosis, monilia-sis y micosis raras como cladosporiosis, penicilinosis, torulopsis, adiaspiromicosis, cercosporamicosis y aspergilosis. Hongos saprofitos diversos. Pruebas inmunológicas, inoculación en animales y cultivo.

La importancia de los hongos patógenos y contaminantes es esencial en alergia y su conocimiento hará al alumno interesarse por la investigación regional y su aplicación en la clínica, la inmunología y la alergia.

*Inmunoematología.* Los temas que tratan son: inmunología de los eritrocitos, sistemas antigénicos humanos ABO, Rh, Kell, Dufy, etc. Anticuerpos anti-eritrocitos. Transfusión s a n g u í n e a . Pruebas de compatibilidad. Accidentes de la transfusión sanguínea. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Inmunología del sistema hemático. Púrpuras. Hipofibrinogenemias. Anticuerpos antiplaquetas. Euglobulinas. Macroglobulinas. Crioglobulinas. Inmunología de los leucocitos. Agranulocitosis. Células LE. Anticuerpos-antinúcleo.

Los temas de interés inmunológico

en relación con la función de los hematíes y leucocitos son tratados extensamente así como su aplicación clínica.

*Patología.* Los procesos patológicos generales. Las bases anatómicas de la enfermedad así como genética de la predisposición patológica. Patología general de la piel. Lesiones elementales y su equivalente morfológico. Las alteraciones epiteliales, glandulares, intersticiales y parenquimatosas del aparato respiratorio. Células inmunológicamente competentes. Macrófago, leucocito, células plasmáticas, anatomía del timo y del sistema linfóide. Anatomía patológica de los procesos alérgicos. Fenómeno de Arthus y Sanarelli-Schwartzman. La reacción alérgica tardía, reacción T.B.C. Patología de la reacción alérgica en la mucosa respiratoria. Patología del asma. Anatomía patológica de las enfermedades de la colágena. La observación de los procesos inmunológicos y alérgicos en sus manifestaciones más íntimas celulares y su conocimiento son de interés fundamental para el especialista.

El programa es completo e incluye temas de interés general y particular en las manifestaciones más comunes de la localización de los procesos alérgicos.

En cada programa se hace al terminar el curso un examen y se califica éste.

La duración del programa del primer año es de 10 meses. El segundo año consta de trabajo clínico de 4 horas diariamente durante otros 10 meses. Un día a la semana se hace revisión del trabajo clínico y discusión por el especialista correspondiente. Una vez al mes

se efectúan seminarios con los alumnos, Jefe y adjunto del curso. Revisión bibliográfica dos horas semanales, una en conjunto y otra hora personalmente. Prácticas de botánica alergógena un día a la semana durante el año. Lectura de pólenes y hongos, tres días a la semana. Práctica de métodos inmunológicos diariamente. Preparación y estandarización de vacunas y alérgenos durante el año.

Para el año 1968 la Dirección General de Estudios Superiores de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Departamento de Enseñanza del Hospital, ofrecen tres tipos de cursos:

1. Un curso intensivo de inmunología básica, teórico-práctica con duración de 4 semanas, que incluye nociones de química orgánica aplicadas a la inmunología. La explicación de los fenómenos fundamentales de la inmunología y la demostración por prácticas adecuadas. Es considerada como un complemento de la enseñanza médica de utilidad para el médico general y para el especialista y como preparación para el siguiente curso de especialización en inmunología clínica o en alergia.

2. El curso de inmunología clínica que incluye el anterior y se extiende 10 meses, interesa a quienes se dediquen a especialidades como medicina interna, hematología, reumatología, cirugía reparadora y cuyos conocimientos están en relación con los problemas de la respuesta inmune y como preparación para el especialista en alergia.

3. Curso de especialización en alergia e inmunología clínica que es con-



secutivo a los anteriores y tiene una duración de otros 10 meses. Ofrece la información y el adiestramiento necesarios para el diagnóstico, la investigación y el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

#### COMENTARIO

El sistema de enseñanza trata primordialmente de estimular al alumno a que estudie y aprenda el primer año las bases fundamentales de la especialidad supervisando su aprendizaje en sus diversas actividades.

Durante el segundo año se sigue la misma ideología en relación con las actividades clínicas académicas y de laboratorio.

La enseñanza teórica está reducida al mínimo con el objeto de que el alumno participe activamente en la preparación de un tema desde la bibliografía hasta la elaboración, sometiendo a la crítica y orientación del profesor, su trabajo con las características inherentes a su personalidad y facultades, las cuales se orientarán hacia la clínica, la investigación o la enseñanza. También este sistema le ayudará a completar su educación y exposición y juicio sobre conceptos y problemas, lo cual lo hará apto en el futuro para resolver solo cualquier problema inherente a la especialidad. Desarrollará su iniciativa, lo cual le ayudará a conocer los problemas del lugar donde se radique y tratar de resolverlos.

El especialista estará preparado con este curso en la medicina general e interna y en las ramas correspondientes

de neumología, otorinolaringología, dermatología. Pero los métodos inmunológicos tienen aplicación clínica y experimental en otras especialidades como hematología, cardiología, cirugía, cancerología, nefrología, ginecología y esterilidad. Sus aplicaciones son infinitas pero limitadas por los conocimientos adquiridos y el afán al estudio del alumno.

Nuestro interés es preparar mejores médicos para que sirvan a nuestra Patria y a la humanidad. Esperamos que nuestro afán, interés y dedicación no sean estériles. Serán estos médicos hoy alumnos los guías y maestros del mañana y los que nos seguirán y sustituirán. Muchos errores y dudas aparecerán en el transcurso de este tipo de cursos, pero se irán perfeccionando con tiempo, estudio y dedicación, y en el futuro podrán ser mejores, ya que esta ha sido la intención.

#### REFERENCIAS

1. Cooke, R. A.: *Allergy in theory and practice*. Philadelphia. W. B. Saunders, Co. 1947.
2. Cruickshank, R.: *Modern trends in immunology*. London, Butterworths, 1967.
3. Feinberg, S. M.: *Allergy in Practice* Chicago, Year Book Publishers, 1946.
4. Gell, P. G.H.: *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Blackwell, 1963.
5. Salazar Mallén, M.: *La alergia en la teoría y en la práctica*. México, Méndez Oteo, 1958.
6. Samter, M.: *Immunological diseases*. Boston, Little-Brown and Co., 1965.
7. Tuft, L.: *Clinical allergy*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1949.
8. Salazar Mallén, M.: *La alergia en la teoría y en la práctica*. Buenos Aires, Espasa Cal-Urbach, E.: *Allergy*. Nueva York, Grune-Stratton, 1946.
9. Varela Fuentes, B.: *Alergia en la práctica*, 1946.