

que esta hiperesplenía vendría dada por un aumento de la eritrolisis en dicho órgano; sin embargo, a partir del año 1925, en que FRANK expuso sus conceptos de inhibición esplenopática, han cambiado radicalmente estas ideas; la experimentación sobre estos temas se ha basado en producir síndromes de hiperesplenía y en cuadros de hipoesplenía por esplenectomía; estos últimos son los que más luz han arrojado sobre la materia. Y ya que el examen de todos los experimentos nos llevaría muy lejos de nuestro objeto, resumamos aquí los resultados: la esplenectomía produce los siguientes efectos en la hematocitopoyesis: leucocitosis, con predominio de los granulocitos precocemente, y más tar-

Quede, pues, establecido que la dianacitosis es una realidad, que se produce a consecuencia de una hipoesplenía, bien sea experimental o espontánea, la cual determina la aparición de hematíes jóvenes o anormalmente jóvenes (con factor celular), los cuales, en presencia del plasma (factor plasmático) toman la típica forma de hematíes en diana.

SUMMARY

Considerations on the pathogeny and morphology of target cells are made in connection with the description of a clinical case.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund einer klinischen Beobachtung stellt der Autor einige Betrachtungen über die Pathogenese und Morphologie der eiförmigen roten Blutkörperchen (Ovulozyten) an.

RÉSUMÉ

A l'occasion de présenter un cas clinique l'auteur fait des considérations sur la pathogénie et la morphologie des hématies un diane.

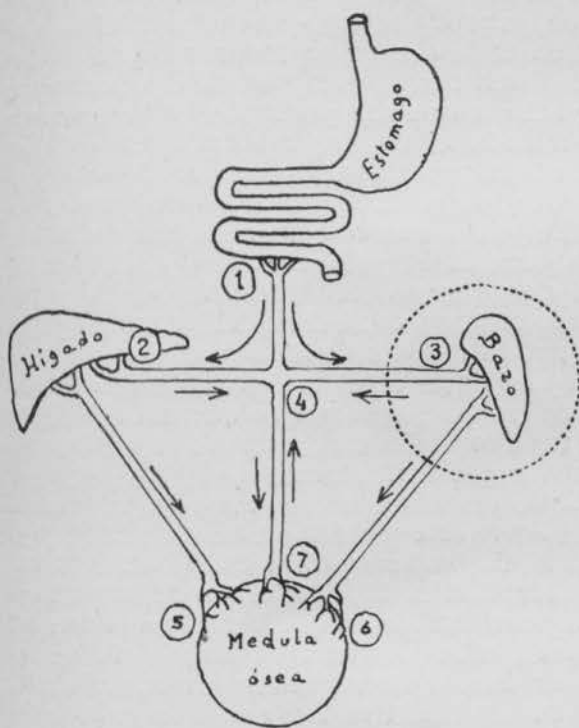


Fig. 6.

de monocitosis y linfocitosis; aumento de las plaquetas, aumento de los glóbulos rojos, con aparición de cuerpos de Jolly, aumento de la resistencia globular, con aparición de dianacitos, todo ello acompañado de medula ósea hiperplásica. Es decir, el bazo determina normalmente una acción frenadora hormonal sobre la médula ósea. Por lo tanto, al faltar esta acción del bazo sobre la médula ósea (punto 6 de nuestro esquema), se produciría una eritropoyesis exagerada; estos glóbulos rojos jóvenes o anormalmente jóvenes, con factor celular, llegarían al torrente circulatorio por el punto 7 de nuestro esquema, en donde se encontrarían con el factor plasmático originado por la falta del bazo en el punto 3, y tendríamos en consecuencia que aparecerían dianacitos. Hay que recordar que, en la hipoesplenía experimental, todos los fenómenos que se originan en la sangre son transitorios, debidos a compensaciones por otros órganos.

ALERGIA BACTERIANA E INMUNIDAD (*)

M. GRACIÁN

Jefe de la Sección de Sueroterapia del Instituto Nacional de Sanidad, Madrid.

Trataremos de exponer nuestro concepto de la alergia bacteriana y de las relaciones de ésta con la inmunidad, enfocando el asunto desde un ángulo biológico más que clínico, sin entrar de lleno en la alergia y anafilaxia en general, cuestión que haría demasiado extensa esta disertación.

Una brevísima historia de la alergia bacteriana: los trabajos sobre alergia son de este siglo, pero algunos años antes de que VON PIRQUET introdujera el vocablo "alergia" y surgieran los muy numerosos de él derivados, ROBERT KOCH descubrió y describió la "reactividad alterada" de los animales tuberculosos, en la reinoculación experimental del bacilo, resultado que hoy conocemos como "fenómeno de Koch", y asimismo era bien conocida la hipersensibilidad a la tuberculina de los sujetos tuberculizados. Desde que los trabajos de VON PIRQUET y los de OTTO, ROSENAU, ANDERSON y otros demostraron la existencia de una reacción antígeno-anticuerpo en varios fenómenos alérgi-

(*) Conferencia pronunciada el 21 de marzo de 1946 en el Instituto de Patología Médica, que dirige el Profesor G. MARAÑÓN.

cos entonces estudiados, hubo un irresistible impulso, que aún perdura hoy, a relacionarlos e identificarlos con los fenómenos anafilácticos, descritos poco antes por RICHET, y considerar todos los fenómenos de alergia como manifestaciones locales o localizadas del choque anafiláctico, *con una reacción específica antígeno-anticuerpo como substrato*. El estudio experimental realizado posteriormente para descubrir el mecanismo íntimo de los fenómenos alérgicos y anafilácticos, de modo especial, la teoría de la histamina, de la sustancia H, sustancias S-R-S, como factores de control de la circulación capilar, y su liberación por ciertos estímulos, entre ellos la reacción antígeno-anticuerpo, teoría expuesta especialmente por LEWIS y DALE (LEWIS, T. *The Blood-Vessels of the Human Skin and their Responses*. Londres, 1927; DALE, H. H. *Lancet*, p. 1179, 1233, 1285, 1929), parece confirmar este punto de vista. Al pasar a la clínica estos conocimientos y descubrirse el origen alérgico de muchas enfermedades que tendrían como factor común una sensibilización específica y una respuesta que se traduce por un estado patológico, ha surgido inevitablemente la disociación entre el concepto clínico y el inmunobiológico de la alergia (no es lo mismo ser alérgico que estar alérgico); sobre todo, al comprobarse que el paso natural de proteínas no alteradas a través de los epitelios digestivos y la aparición consiguiente de anticuerpos en el plasma, no provoca en los sujetos normales fenómenos alérgicos, y sí solamente en los individuos predispuestos por factores constitucionales, muchas veces heredables; he aquí la importancia del factor terreno. Por otra parte, y del lado de la clínica también, en el curso de las enfermedades y procesos infecciosos, se producen reacciones orgánicas, que pueden interpretarse como fenómenos de alergia, atribuibles a una "capacidad reactiva alterada", y al sobrevalorar con un criterio antropocéntrico la importancia del terreno, se ha llegado a hablar de "la crisis del pensamiento causal en patología infecciosa", bien expresada en esta frase: "El germen no es nada, el terreno lo es todo". Al excluir así la intervención en los procesos alérgico-infecciosos de factores patógenos activos provenientes de los gérmenes, se cierra un camino a la investigación y estudio de tales factores, cuya posible y aun probable existencia se niega de antemano, basándose en observaciones unilaterales. Este error trae a su vez un corolario terapéutico pesimista: anteponer el tratamiento sintomático, médico o quirúrgico, modificador del terreno, al tratamiento causal.

Tanto la observación clínica como los experimentos de laboratorio demuestran que los procesos de hipersensibilidad a los antígenos ordinarios y los de hipersensibilidad a las bacterias y sus productos *no* son superponibles. Estos extremos han sido investigados más especialmente en lo que al bacilo de Koch se refiere. Las di-

ferencias más importantes son: 1.º Reacción tardía, inflamatoria y persistente a las bacterias y sus productos, e inmediata, exudativa y transitoria a los antígenos ordinarios. En el mismo choque anafiláctico, a pesar de lo dramático del cuadro, si el animal logra sobreponerse, a los pocos minutos en nada se diferencia de un animal normal (este es el principal argumento en contra de la teoría anafilotóxica del choque anafiláctico); por el contrario, en el choque tuberculínico es muy frecuente la muerte tardía del animal, o si se repone, sufre siempre un grave quebranto duradero, manifestación de la grave intoxicación padecida. 2.º Imposibilidad de demostrar la presencia de anticuerpos en la alergia bacteriana; lo mismo "in vitro" (prueba de las precipitinas), que ensayando la transmisión de la alergia pasiva (prueba de PRAUSNITZ-KUESTNER). 3.º Imposibilidad de sensibilizar activamente con productos bacterianos, tales como la tuberculina, maleína, etc.

Dada la probable trascendencia de estos hechos, se han realizado todos los ensayos imaginables para demostrar las analogías o diferencias entre la alergia bacteriana y los fenómenos alérgicos y anafilácticos en general; volviendo siempre, como dice H. ZINSSER, al punto de partida después de haber dado un gran rodeo y no haber resuelto la cuestión. La mayoría de los investigadores se inclinan a considerar las diferencias citadas más bien como cuantitativas que cualitativas.

Entre los innumerables trabajos experimentales sobre este problema, sólo citaremos algunos de los fundamentales: así, E. R. BALDWIN (*J. of Med. Res.*, 22, 189, 1910), demuestra que la hipersensibilidad a la tuberculina sólo se adquiere con la presencia de lesiones tuberculosas con bacilos vivos, pero no con los productos o extractos bacilares. Los extractos proteínicos del bacilo pueden provocar sólo fenómenos anafilácticos. E. C. FLEISCHER, K. F. MEYER y E. P. SHAW (*Am. J. Dis Child.*, 18, 577, 1919) confirman los resultados de BALDWIN, y además que la sensibilización se logra también con bacilos muertos. H. ZINSSER (*J. Exp. Med.*, 34, 495, 1921) confirma experimentalmente que para establecer con seguridad la sensibilidad a la tuberculina se necesita provocar la formación del tubérculo con bacilos vivos o muertos. O. BAIL (*Z. Immunitätsf.*, 4, 470, 1909) dice haber logrado sensibilizar a la tuberculina en veinticuatro horas, con la inyección de papillas de tejidos tuberculosos, y lo mismo han conseguido HELMHOLTZ (*Z. Immunitätsf.*, 3, 371, 1909) y ZINSSER y MUELLER (*J. Exp. Med.*, 41, 159, 1925) con sangre desfibrinada de cobaya y con suero de conejo tuberculosos, respectivamente; aunque ZINSSER no juzga estos experimentos como prueba de la transmisibilidad pasiva de la alergia a la tuberculina. Se la ha concedido extraordinaria importancia y significación en la interpretación de la alergia bacteriana al experimento de DIENES (*J. Immunology*,

14, 61, 1927 y 15, 153, 1928), que comprueba que la inyección de antígenos ordinarios en lesiones tuberculosas produce una sensibilización a esos antígenos análoga a la hipersensibilidad a la tuberculina (reacción tardía), y cree en consecuencia que el tipo de reacción tuberculínica es el primer estadio de toda inmunorrespuesta a una proteína introducida parenteralmente. ZINSSER y GRINNELL (J. Bact., 14, 301, 1927) reproducen el experimento de sensibilización general con autolisados de pneumococo en animales previamente sanos, obteniendo fenómenos reactivos cutáneos análogos a los tuberculínicos, pero sin lograr el choque mortal. Las reacciones necróticas-hemorragicas descritas por SANARELLI, primero (Ann. Inst. Pasteur, 1923), y luego por SHWARTZMAN (J. of Exp. Med., 1928), no han sido generalmente consideradas como fenómenos de alergia bacteriana, aunque J. BORDET (Traité de l'Immunité. Masson. París, 1939) considera que la reacción tuberculínica es intermedia entre la alergia típica y un fenómeno de Sanarelli-Shwartzman.

La excepcional amplitud dada al término alergia ha hecho perder al mismo toda significación precisa; tanto, que decir hoy que tal fenómeno, estado o sujeto es alérgico, es poco más que decir nada. De aquí que abundan los intentos tanto de abandonar el vocablo, propósito estéril, dado su arraigo en la bibliografía médica, como de clasificar los fenómenos alérgicos, ya que cada vez se hace más difícil concebirlos sobre una base común. Algunos inmunólogos, como H. ZINSSER, prefieren hablar de "hipersensibilidad" en lugar de "alergia", con lo que no se resuelve prácticamente nada, y parecen excluirse los fenómenos de hiposensibilidad, muchas veces estrechamente unidos por factores causales a los de hipersensibilidad. Pero, en general, los fenómenos de hipersensibilidad a las bacterias se consideran en capítulo aparte con el nombre de "alergia bacteriana", en el que se incluyen los fenómenos de sensibilidad alterada, en relación con el tipo medio de la especie, frente a parásitos en general (bacterias, virus, protozoos, hongos, vermes, etc.).

Si la alergia bacteriana es una modalidad más de la alergia y anafilaxia en general, que tiene como substrato una reacción antígeno-anticuerpo, o se trata de un proceso esencialmente distinto, es una cuestión no sólo teórica, sino de un gran interés práctico en Medicina; porque si se trata de lo primero, es decir, de la propiedad de responder anormalmente, el organismo a antígenos más o menos modificados o distintos de las proteínas naturales (séricas, ovoalbúmina, etcétera), tiene una primordial importancia el terreno, y la intervención del clínico, aparte del tratamiento puramente sintomático, se reduce a modificar el proceso en forma tal que se obtenga aquel grado de respuesta, y decimos grado ya que sólo se trataría de diferencias cuantitativas, más útil para obtener la máxima resistencia o el mínimo de molestias; es decir,

transformar una hiperergia o una anergia en una euergia, o una patergia en una nomergia, manejando la terapéutica estimulante o desensibilizante, según el caso. Pero, si por el contrario, la alergia bacteriana es un fenómeno de naturaleza distinta de las reacciones antígeno-anticuerpo, es decir, si es producido por la acción tóxica-local de sustancias de origen bacteriano, que serían uno de los factores de poder patógeno de los gérmenes, las posibilidades que se abren a la experimentación y a la terapéutica de los estados alérgico-infecciosos son muy amplias, ya que invita a realizar el estudio analítico de los factores "persensibilizantes" de los distintos gérmenes, que no es el estudio de sus antígenos, y, por otro lado, de los factores que pueden oponerse en forma beneficiosa a la sensibilización de origen parasitario, que no serían los anticuerpos precisamente.

El interés de las teorías científicas no está en que sean verdaderas o falsas, pues todas reúnen ambas cualidades, sino en que sean nocivas o útiles, es decir, teorías que cierran caminos a la investigación y teorías que abren nuevos horizontes. La teoría de alergia bacteriana incluida dentro de la doctrina de los antígenos y anticuerpos, la consideramos como muy nociva y ha contribuido grandemente a llevar la inmunoterapia a esa vía muerta en que se encuentra; que lleva de la terapia estimulante a la desensibilizante, sean específicas o no, pero sin otras posibilidades de salida. Leyendo la historia de la Inmunología, se explica la causa de este desafortunado suceso, que no es otra que los brillantes estudios realizados a mediados y fines del siglo pasado por BUCHNER, VON BEHRING, ROUX, BORDET, etc. sobre los anticuerpos, que han traído a esta ciencia "la mística de la sangre", la famosa teoría de EHRLICH, los estudios sobre anafilaxia y alergia, cristalizados prematuramente en la doctrina de los antígenos y anticuerpos, el mismo estudio analítico modernísimo de los antígenos bacterianos y la variación bacteriana en función de estos antígenos, etc. Estos hechos y teorías tienen tal brillo y atractivo, que deslumbran y a veces desorientan; facilita este extravío la abundancia de hechos descubiertos en menos de un siglo, y expuestos, aun en tratados con pretensiones didácticas, con un criterio histórico. Alrededor de cada hecho fundamental descubierto (precipitación, aglutinación, fagocitosis, bacteriolisis, hemolisis, etc., etc.), se van agrupando, sin otro orden que el cronológico o el de autores o escuelas, hechos y más hechos, muchas veces sin conexión aparente entre sí, y otras muchas, repetición de los ya incluidos en otros capítulos, en lugar de ordenarlos con arreglo a un sistema natural; es decir, presentarlos, no según hayan sido descubiertos o por quien lo hayan sido, sino según ocurren en la Naturaleza, en las que las cosas se suceden así: la bacteria o virus proviene del medio exterior, penetra, difunde e invade el organismo,

se localiza y persiste en el mismo, para convertir a éste en un portador del parásito y salir nuevamente al medio exterior y contagiar otros individuos. En el curso de cualquiera de las fases de este proceso pueden presentarse síntomas patológicos más o menos aparentes o típicos, hecho primordial en clínica y de importancia relativa en Inmunobiología pura.

Volviendo a la cuestión capital de la naturaleza de la alergia bacteriana y sus relaciones con la inmunidad, podríamos centrar el asunto en esta pregunta, que figura en algunos tratados de Inmunología: *¿El estado alérgico es algo más que la rápida movilización de las MISMAS fuerzas que actúan en el animal normal?* En el caso de la alergia bacteriana creemos que debe contestarse con un sí a dicha interrogante. Los que responden negativamente y dicen que la alergia bacteriana es sólo una más rápida movilización de fuerzas y mecanismos preexistentes, razonan así: las bacterias no son otra cosa que un conjunto de antígenos, y como tales, actúan sobre el organismo; su diferencia esencial con cualquier antígeno sencillo sería, aparte de su complejidad, la facultad de multiplicarse y aun variar su estructura antigénica dentro del organismo superior. La reacción tardía y la no transmisibilidad pasiva se explicarían por la preexistencia y permanencia del germen dentro del organismo y por su débil carácter antigénico; es decir, diferencias accidentales y cuantitativas. Sin embargo, H. ZINSSER y otros (J. of Exp. Med., 34, 495, 1921) han logrado, frente a bacterias muy "alergizantes" y poco "inmunizantes", como el bacilo de Koch, los dos tipos de sensibilización: anafiláctica genuina (con respuesta inmediata y carácter transmisible) y la de tipo tuberculínico o alérgico-bacteriano (tardía, no transmisible), aislando e inyectando antígenos hidrófilos del bacilo de Koch, o inoculando bacilos, lo mismo vivos que muertos, con la consiguiente producción de lesiones, respectivamente.

Los hechos y razones a favor de la teoría anafiláctica de la alergia bacteriana por reacción antígeno-anticuerpo, son en resumen los siguientes:

1.º El carácter antigénico de los gérmenes, hecho que acabamos de mencionar. Ciertamente, pero esto no excluye la acción de otros factores no antigénicos, y, además, precisamente son más frecuentes los fenómenos de alergia con gérmenes mal productores de antígenos: bacilo de Koch, bacilo de Hansen, ciertos estreptococos, treponema de la sífilis, etc.

2.º Analogías o identidad de plazos de incubación y de síntomas en la enfermedad del suero y en muchas enfermedades infecciosas. También es cierto, pero esto sólo quiere decir que el período de incubación equivale en algunas infecciones al plazo necesario para que se

formen anticuerpos, y que al desvitalizar éstos gran número de gérmenes se liberan toxinas (endotoxinas), siendo los componentes del cuadro infeccioso agudo, más bien tóxicos que alérgicos.

3.º Posibilidad de desensibilizar de modo duradero, lo mismo en los fenómenos alérgico-anafilácticos típicos que en los alérgico-bacterianos, por la inyección del correspondiente antígeno. Ciertamente en los casos de anafilaxia por reacción antígeno-anticuerpo; en los casos de alergia bacteriana no se logra muchas veces, y en los casos en que se logra, creemos que se debe a la "sensibilización general" del organismo, que protege contra la "hipersensibilidad" a los factores tóxicos locales o focales, típicos de la alergia bacteriana.

4.º Experimentos como el de DIENE, ya citado, en que parece lograrse con antígenos ordinarios, sensibilizaciones de tipo tuberculínico. Esta sensibilización se consigue en animales tuberculosos, y sólo demuestra que se obtiene una nueva afinidad reactiva entre el antígeno inyectado y el principio de origen parasitario o focal, que al fijarse sobre la zona intradérmica impregnada por la sustancia preparante (en este caso ese mismo antígeno ordinario), da lugar a la reacción tóxica local por un mecanismo análogo al del fenómeno de Shwartzman. Los resultados del experimento de DIENE, aunque se logren también en animales normales no serían concluyentes, pues tampoco puede excluirse en éstos la intervención de factores bacterícos procedentes del tubo digestivo u otros focos.

5.º El estado alérgico frente a los gérmenes va frecuentemente unido a una mayor resistencia o inmunidad, en realidad sería el primer paso hacia el logro de una inmunidad sólida, aunque ésta no se obtenga en muchos casos y persista indefinidamente el estado alérgico. A esto replicamos: la alergia bacteriana y la alergia anafilaxia por reacción antígeno-anticuerpo actúan ambas como factor de localización, y de este modo protegen al organismo superior contra la difusión o invasión de gérmenes; pero esta identidad de consecuencias no supone identidad de naturaleza. Es verdad que hay un hecho en la anafilaxia experimental: la posibilidad de proteger a un animal sensibilizado, por inyecciones mínimas y espaciadas del antígeno sensibilizante, hasta lograr que un nivel de anticuerpos en circulación proteja contra la "dosis de choque". Pero éste no es el caso de la alergia bacteriana, pues aun las veces en que se logra desensibilizar no está demostrado un aumento, ni siquiera la existencia de anticuerpos circulantes.

6.º Razones de orden clínico, que obligan a agrupar junto a las enfermedades típicamente alérgicas, otras cuya etiología bacteriana es indudable. Se ha comprobado experimentalmente que los fenómenos alérgicos y anafilácticos pueden desencadenarse por acciones distintas de la

reacción antígeno-anticuerpo; la analogía del cuadro sintomático no supone, pues, un origen idéntico.

Las razones que tenemos para contestar afirmativamente a aquella pregunta y creer que la alergia bacteriana no va necesariamente ligada a reacciones antígeno-anticuerpo, son las siguientes:

1.º Un hecho biológico trascendental. La indudable existencia de fenómenos de alergia bacteriana en metafitos superiores, seres que carecen de anticuerpos, pues no poseen un medio interno análogo a la sangre o linfa de los animales, biológicamente más diferenciados. Así MAGROU (Ann. Inst. Pasteur, 32, 37, 1918; C. R. Ac. Sc., 200, 256, 1935 y 201, 986, 1935) demuestra experimentalmente la alergia bacteriana, logrando resultados análogos a los del fenómeno de Koch, en *Pelargonium* infectado y superinfectado con *B. tumefaciens*, y lo mismo otros experimentadores. Es verdad que algunos investigadores han afirmado que en los vegetales se producen anticuerpos; pero éstos nunca han sido demostrados, y las reacciones de precipitación y aglutinación conseguidas, son siempre de carácter inespecífico.

2.º El fenómeno de Sanarelli-Schwartzman es una manifestación de "alergia bacteriana" difícilmente encuadrable en la doctrina general de antígenos y anticuerpos; existe una transición insensible entre este fenómeno, tal como los describió SHWARTZMAN (J. of Exp. Med., 1928) y los fenómenos generalmente admitidos como típicos de alergia bacteriana. La misma hipersensibilidad a la tuberculina tiene un carácter intermedio (J. BORDET, Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses. Masson. París, 1939).

3.º La doctrina general de los antígenos y anticuerpos no explica muchos hechos de la inmunidad local de Besredka (A. BESREDKA, Les immunités locales. Masson. París, 1937), cuya teoría si bien no es aceptable en conjunto, está basada en hechos indudablemente ciertos, tal como la protección por lo que él llama "antivirus". A nuestro modo de ver, el supuesto antivirus sensibiliza por impregnación el organismo en general y le protege contra la acción tóxica local de ciertos gérmenes, con lo cual éstos quedan privados de acción patógena. En los vegetales también se ha demostrado este tipo de protección (RAY, Rev. générale de Botanique, 1901, p. 145; ARNAUDI, Boll. Sez. Ital. Soc. Inter. Microbiol., 1934).

4.º La sintomatología y especificidad de los fenómenos de alergia bacteriana no guarda a veces relación ni paralelismo con los de alergia no bacteriana. Por ejemplo: la sensibilización del árbol bronquial a los productos del bacilo de Bordet produce esos accesos de tos espasmódica típicos de la tosferina, lo mismo en el niño que en el adulto. ¿Porqué no produce el cuadro del asma, consecutivo a la sensibilización por otros alérgenos? ¿No es para más en una

impregnación tóxica provocada por el germen, que no en una respuesta alérgica del organismo, que tendría siempre un carácter más monótono, cualquiera que fuere el agente causal?

¿Cómo contestar satisfactoriamente a esta pregunta, dentro de la doctrina de antígenos y anticuerpos? ¿Por qué se establece ese alto grado de hipersensibilidad en la tuberculosis, lepra, fiebre de Malta, sífilis, etc., y no ocurre lo mismo en las estafilococias, difteria, tifoidea o paludismos, a pesar del carácter también crónico de estas infecciones? (*).

5.º Por un razonamiento de orden teórico-finalistas, que exponemos a pesar de la aversión que a muchos científicos ha de inspirar. Los seres vivos han adquirido aquellas, y solamente aquellas, estructuras y funciones que les hacen más aptos en la lucha por la vida; innumerables hechos de observación del mundo organizado nos confirman la verdad de este aserto. En muchos procesos de alergia bacteriana se producen de un modo constante reacciones que sólo favorecen la persistencia y propagación de la especie parásito y no ayudan a la supervivencia de la especie huésped. Por ejemplo: en la tuberculosis, la producción de lesiones abiertas se admite que es el resultado de la "alergia bacteriana"; piénsese cuál sería la suerte de la especie "bacilo de Koch" si el organismo parasitado dejara de alergizarse y producir lesiones abiertas. La existencia de tipos de bacilo tuberculoso de animales de sangre fría, aves y mamíferos, prueba la antigüedad de este germen y su perfecta adaptación al parasitismo, para que los hechos de la alergia tuberculosa humana en relación con la psicología del bacilo sean admisibles como casuales. Nos resistimos a creer que en la alergia tuberculosa, que en definitiva es la causa de la propagación y supervivencia del parásito, juegue éste el papel pasivo de un alérgeno más, y el organismo superior haya adquirido por adaptación unas propiedades que en nada favorecen la conservación de su especie. Aceptamos la inconsistencia de este argumento en Ciencias experimentales y el carácter excesivamente "humano" del mismo, pero no podemos substraernos a su influjo.

El admitir que la alergia bacteriana es cualitativamente diferente de la anafilaxia-alergia y que *no está originada por reacciones antígeno-anticuerpo, sino por factores activos de persistencia* adquiridos por los gérmenes en el curso de su adaptación al parasitismo, constituye una teoría que aunque fuese falsa, admitiríamos de buen grado, pues permite construir nuevas hipótesis de trabajo, que quizá hagan salir la inmunoterapia del punto muerto en que se encuentra.

Basándonos en estas hipótesis, hemos reali-

(*) Téngase en cuenta que, si bien el cuadro clínico puede ser agudo, la infección es frecuentemente crónica.

zando nuestras experiencias, parte de ellas publicadas, que demuestran la existencia de factores que protegen rápidamente al organismo, desensibilizándolo frente a la acción tóxico-local de diferentes gérmenes, por un mecanismo diferente de antianafilaxia y de la desensibilización antialérgica. Dichas experiencias parecen confirmar que ciertos gérmenes poseen una acción tóxico-local, no interpretable como manifestación alérgica frente a antígenos.

* * *

¿Cuál es, pues, nuestra definición de la alergia bacteriana?

Creemos que los típicos fenómenos de alergia bacteriana (hipersensibilidad a la tuberculina, maleína, trocofitina, etc.) y muchas manifestaciones tóxico-alérgicas que acompañan a los procesos infecciosos, no son resultado de una reactividad alterada a los antígenos, es decir, comunes fenómenos anafiláctico-alérgicos, sino manifestaciones de una acción tóxica especializada de ciertos gérmenes patógenos. Los principios en que basamos nuestra interpretación de la alergia bacteriana son:

1.º La adaptación al parasitismo ha dotado a muchos gérmenes de la capacidad de provocar una alteración local permanente en el organismo parasitado.

2.º La propia naturaleza del parasitismo exige que la asociación huésped-parásito sea prolongada; es decir, que las alteraciones provocadas en el huésped sean compatibles con una larga supervivencia del mismo.

3.º Un gran número de parásitos se propaga por la secreción de las lesiones superficiales (de epitelios de revestimiento cutáneo o mucoso) o de las lesiones profundas abiertas. Este resultado se logra con la producción por el parásito de sustancias que sin tener carácter tóxico primario, son muy tóxicas para los tejidos anteriormente impregnados por ellas mismas o por otras sustancias preparantes. Así se sostiene indefinidamente una reacción perifocal, con mínimos efectos generales para el organismo huésped. Creemos además que *el fenómeno de Sanarelli-Shwartzman es una reproducción experimental de este proceso*.

4.º Por la acción de factores intercurrentes puede perturbarse el equilibrio parasitario y aparecer fenómenos tóxicos de carácter aberrante, o sea, extraños a la finalidad natural del parasitismo. Esta acción puede resultar así: las sustancias de acción tóxica local, sobre todo si la lesión es cerrada, pasan a la circulación general y se fijan, no sólo en la zona perifocal, sino en tejidos que han adquirido sensibilidad (afinidad) a ellas, aunque no estén infectados. Un factor determinante con mucha frecuencia de este efecto es la acción sinérgica de sustancias de carácter análogo, procedentes de otros focos o quizá de la misma flora intestinal.

5.º Cuando un organismo posee una alergia

bacteriana está aumentada su resistencia a la superinfección con el mismo germen. Este es un efecto útil al parasitismo; y se debe unas veces a la reacción rápida y enérgica que se produce en torno al germen nuevamente implantado (caso del fenómeno de Koch), y otras veces al efecto opuesto, es decir, a que habiendo ya una sensibilización general o extendida del organismo a los productos tóxicos de acción local, no se fijan éstos selectivamente para provocar una reacción perifocal, que crea una zona protectora alrededor de los gérmenes reinoculados (caso de la protección con filtrados de cultivos, a los que BESREDKA llamó antiviruses).

No creemos que la mayor resistencia a las superinfecciones se deba a los anticuerpos, cuya actividad en estos casos no ha sido demostrada.

6.º La alergia bacteriana la consideramos identificable con la acción tóxico-local o dirigida de los gérmenes patógenos. Es un factor útil a la persistencia de la asociación parasitaria y opuesto a la esterilización del proceso; actúa como factor de equilibrio, aumentando la resistencia a las reinfecciones, tanto exógenas como endógenas, y a la extensión indefinida de las lesiones.

7.º La alergia bacteriana es particularmente frecuente en aquellas infecciones que se propagan por la secreción de lesiones profundas abiertas, y rara en las que no se propagan por secreciones.

8.º La alergia bacteriana puede coexistir con fenómenos ordinarios de alergia, debidos a reacciones antígeno-anticuerpo y liberación subsiguiente de sustancias H. En realidad, la acción de éstas, como la de cualquier agente irritante, puede ser causa de fijación de una acción tóxica local, o sea, de una alergia bacteriana.

9.º Existen factores que inhiben la acción tóxica-local de los gérmenes, incluso el fenómeno de Shwartzman, y que actúan, según ha demostrado experimentalmente, no por neutralización del principio tóxico, sino por dispersión y dilución del mismo.

No hemos encontrado en la profusa terminología inmunológica vocablos que expresen sintéticamente los conceptos que acabamos de exponer; por esta razón, en algunos trabajos nuestros al fenómeno de la toxicidad local de los gérmenes y sus productos le llamamos *topotoxina* o acción *topotóxica*; en consecuencia, las sustancias de acción exclusivamente tóxica-local serían *topotoxinas*, y por crearlas causantes del fenómeno de Sanarelli-Shwartzman, las hemos llamado también sustancias S-S. El proceso inmunoquímico, sustrato de esta acción tóxica local, lo hemos designado *persensibilización*, suponiendo que la misma topotoxina u otra sustancia hace de preparante o mordiente y origina así la fijación selectiva localizada de un principio que sólo es tóxico a concentraciones elevadas.

* * *

Si admitimos que la alergia bacteriana es consecuencia directa de un factor activo de persistencia de los gérmenes, ¿quiere esto decir que supone siempre un efecto nocivo para el huésped, y, por tanto, haya que combatirla para aumentar la capacidad defensiva, resistencia o inmunidad de éste? Esta pregunta nos lleva de la mano a tratar de las relaciones entre la alergia y la inmunidad.

Una cuestión previa: ¿Qué es la inmunidad? ¿Existe verdadera inmunidad? Verdadera inmunidad es la que protege contra múltiples de la dosis mínima mortal. Si analizamos los hechos naturales, vemos que una verdadera inmunidad sólo existe frente a las exotoxinas típicas: tetánica, diftérica, botulínica, etc.; es decir, frente a factores exotóxicos procedentes de gérmenes poco o sólo accidentalmente patógenos. Pudiera mencionarse también el caso de la inmunidad producida por algunos sueros antimicrobianos, por ejemplo, el antineumocócico, que experimentalmente protege al ratón contra muchas d. m. m. de un cultivo muy virulento; pero dejando aparte lo que en esto pueda haber de artificio o truco de laboratorio, la producción espontánea o experimental de una bacteriemia con rápida muerte del huésped, no es un caso de parasitismo, sino una expresión del fracaso de la asociación parasitaria, por inadaptación natural o provocada de cualquiera de sus dos elementos. La inmunidad a la bacteriemia, que lleva pareja en ciertos casos, especialmente virosis, la inmunidad a la enfermedad no es tampoco la inmunidad a la infección. En el caso de gérmenes adaptados al parasitismo obligado no hay verdadera inmunidad, no hay más que estados de equilibrio con o sin manifestaciones clínicas, en los que la resistencia del huésped a la superinfección está aumentada. Por eso hay autor, como ZINSSER (H. ZINSSER, *Immunity Principles*. Nueva York, quinta ed., 1944), que a las primeras ediciones de su libro "Principios de la Inmunidad" las titulaba "Resistencia a las infecciones". Lo mismo da que la llamemos inmunidad que resistencia, si sabemos que una inmunidad absoluta no existe.

La razón de que se llegue a esos estados de equilibrio está en la misma naturaleza del parasitismo, que exige una adaptación mutua, con larga supervivencia del huésped. Hay ese tipo de parasitismo, como señalábamos en un trabajo nuestro (M. GRACIÁN, *Rev. Clín. Esp.*, 14, 102, 1945), en el que se ha logrado la adaptación a la producción de lesiones abiertas, necesarias para que el proceso infeccioso sea contagioso y el parásito pueda propagarse. Las lesiones abiertas, compatibles con la supervivencia prolongada del portador del germen, sólo se logra mediante factores de equilibrio y localización, que son propios tanto del huésped como del parásito, y actúan por lo común de modo convergente; es en estos casos cuando se dice que la alergia y la inmunidad coexisten.

En otras circunstancias, a consecuencia de factores perturbadores del equilibrio, como superinfecciones o primoinfecciones masivas, infecciones intercurrentes, trauma, factores anatómopográficos, minus valencias heredables o no, etc., hay divergencia entre los factores de equilibrio del parásito y los del huésped, y la infección adquiere una marcha progresiva o regresiva, que lleva, bien a una corta supervivencia con producción de lesiones aberrantes, extrañas a la "finalidad" de aquel parasitismo, o bien a la eliminación total del parásito, con desaparición de la hipersensibilidad; es en estos casos cuando se dice que la alergia no coexiste con la inmunidad.

La adaptación de ciertos gérmenes a producir lesiones abiertas mediante el proceso de topotoxia, explica porqué son tan frecuentes e intensos los fenómenos de alergia bacteriana en la tuberculosis, sífilis, muermo, etc., en que el contagio se vehicula en la secreción de lesiones profundas abiertas; son menos intensos y frecuentes en la fiebre tifoidea, gonococia, sarampión, etc., en que sólo hay lesiones contagiantes superficiales, y son excepcionales en infecciones como el paludismo, cuyo contagio no es por secreciones.

* * *

Para terminar, y contrarrestar el general prejuicio que asocia estrechamente la inmunidad a los anticuerpos y atribuye a éstos todos los fenómenos alérgicos, haremos unas consideraciones sobre el limitado papel que dichos anticuerpos juegan en los procesos de inmunidad, y especialmente en los que van ligados a la alergia bacteriana.

Son muchos los tipos de inmunidad conocidos, y muchos serán los que no se conocen aún; facilitará grandemente su estudio la investigación inmunobiológica comparada, pues es evidente que los seres más diferenciados han heredado esas disposiciones de otros seres que les precedieron en su evolución y sobre éstas han necesitado adquirir otras nuevas.

En los organismos unicelulares, los procesos de inmunidad son apenas diferenciables de los de nutrición, y radican especialmente en tactismos y tropismos, en la fagocitosis con digestión en vacuolas o en una movilidad muy activa, o, por el contrario, en el aislamiento relativo, claro está, del medio exterior, mediante placas o membranas de sílice o celulosa, y en la producción de sustancias que perturban la actividad vital de otros seres.

En los pluricelulares: los vegetales, todos ellos sin aparato circulatorio y con un intercambio intercelular muy restringido y lento; en los animales inferiores sin medio interno bien diferenciado, sangre y linfa, existe además de la propia de los seres unicelulares, otro orden de inmunidad, debido a la impregnación del organismo por los productos del parásito, que da lu-

gar a que aquél reaccione de modo diferente a las superinfecciones habituales, y en consecuencia, el parasitismo se mantenga localizado. Aquí aparecen ya la alergia bacteriana, que se observa, como dijimos repetidamente, en los vegetales superiores, y, en general, en todos los seres pluricelulares. En este orden de inmunidad están incluidos ciertos aspectos de la llamada "inmunidad celular", algunos fenómenos de la inmunidad local de Besredka, quizá la inmunidad por interferencia en las virosis, y, en general, la resistencia a las superinfecciones.

Finalmente, en los animales superiores, con sistema circulatorio cerrado, medio interno propio y específico e intercambios celulares muy activos y constantes, existe además y sobre los anteriores un tercer orden de inmunidad: el debido a los anticuerpos. Estos pueden ser circunstancialmente circulantes en el plasma o fijos en las células. Los anticuerpos circulantes reaccionan combinándose de modo específico con el antígeno, virus o germen, formando un complejo hidrófobo, que los fagocitos libres o fijos eliminan de la circulación, como eliminan el carmín o la tinta china en las experiencias de bloqueo del sistema reticuloendotelial; así se mantiene la pureza coloidal y especificidad del medio interno. Si se trata de anticuerpos sesiles, al reaccionar éstos con el antígeno, producen un estímulo tal en la célula, que ésta libera un principio tóxico (sustancia H de DALE y LAIDLAW), que a su vez origina una reacción inflamatoria exudativa *inmediata*, que localiza al antígeno, virus o germen, e impide así su dispersión en el medio interno. Los anticuerpos son, en suma, el *factor antibacteriémico*, y por eso juegan escaso o nulo papel en aquellas infecciones en que la fase bacteriémica o toxinéica (por exotoxinas antigénicas) no es obligada o no existe nunca.

La posesión de un medio interno con corrientes líquidas tan intensas y constantes como las que produce la circulación sanguínea, puede a su vez ser factor que provoque la ruptura del equilibrio parasitario y dé lugar a la aparición de fenómenos de *sepsis*. Las lesiones destructivas perifocales pueden provocar la ruptura de vasos o canaliculos o la apertura de cavidades naturales, hechos que facilitan la extensión del proceso por metástasis, si la siembra es masiva o las circunstancias inmunológicas de "aquel momento" son favorables a nuevas colonizaciones del parásito.

* * *

En resumen, concluimos:

1.º La alergia bacteriana es la manifestación de un factor activo de persistencia de ciertos gérmenes, dotados de la facultad de producir una manifestación tóxica local; fenómeno al que llamamos *topotoxia*, y en el que incluimos desde el fenómeno de Sanarelli-Shwartzman a la hipersensibilidad a la tuberculina. La topo-

toxia es consecutiva a un proceso inmunológico de *persensibilización*, que tiende a lograr la persistencia del germen y su propagación y a localizar las lesiones. Los antígenos ordinarios, aunque sean de procedencia parasitaria, sólo producen fenómenos anafilácticos y alérgicos de carácter distinto a los de alergia bacteriana.

2.º La alergia bacteriana es esencialmente distinta y filogenéticamente anterior a los anticuerpos y la anafilaxia.

3.º Existen estados de inmunidad o de mayor resistencia, que nada tienen que ver con la existencia de anticuerpos. Creemos que en la escala evolutiva de la vida hay tres órdenes fundamentales de inmunidad: el primer orden, propio de los seres unicelulares y común a todos los seres vivos, tendría como manifestación más típica la fagocitosis. El segundo orden, propio de todos los organismos pluricelulares, sería una inmunidad por impregnación, cuya expresión más típica es la alergia bacteriana, resultante en una localización de las lesiones y en una resistencia a las superinfecciones. El tercer orden, exclusivo de los animales superiores, con medio interno específico e intercambios celulares muy activos e incesantes, es la inmunidad por anticuerpos o factor antibacteriémico.

4.º La alergia bacteriana no es el primer escalón de la inmunidad, pues no conduce necesariamente a ella y se puede lograr una inmunidad o resistencia sin pasar por la alergia bacteriana, ni tampoco es opuesta a la misma; va acompañada habitualmente de una mayor resistencia; es decir, es un factor de equilibrio en la asociación parasitaria. De todos modos, la alergia bacteriana no constituye más que un factor, aunque quizá el más importante de los que determinan la resultante inmunológica del proceso infeccioso, con sus dos proyecciones: clínica y epidemiológica; a saber: enfermedad y contagiosidad.

SUMMARY

The paper contains some personal points of view on bacterial allergy and its difference with immunity and anaphylaxis.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor teilt auf Grund seiner eigenen Erfahrung seine Ansichten über die Bakterienerkrankung und ihre Differenzierung mit den Immunitäts- und Anaphylaxieprozessen mit.

RÉSUMÉ

On expose et on commente les points de vue de l'auteur, qui sont les résultats de son expérience personnelle, sur l'allergie bactérienne et sa différenciation des processus d'immunité et d'anaphylaxie.