

MECANISMOS FARMACOLOGICOS DE LA INMUNOSUPRESION

Dr. PLUTARCO NARANJO

Facultad de Medicina, Universidad Central y Laboratorios "LIFE" - Quito

Uno de los capítulos más nuevos y de creciente interés en la farmacología es el de las drogas que bajo una denominación muy amplia y general, se ha dado en llamar "inmunosupresoras", la mayoría de las cuales han sido sintetizadas u obtenidas del reino vegetal, dentro de planes destinados a la obtención de drogas antineoplásicas. En algunos campos médicos ha sucedido que la farmacología y la terapéutica han avanzado mucho más que los conocimientos fisiopatológicos; en cambio en otros, y entre estos habría que incluir a los fenómenos de inmunoagresión, quizá la fisiopatología ha avanzado mucho más que la farmacología.

A fin de precisar posibles mecanismos de acción y las perspectivas de desarrollo medicamentoso selectivo, es necesario hacer una breve revisión actualizada de la fisiopatología de los fenómenos inmunitarios.

La respuesta a la estimulación antigénica

La estimulación antigénica del organismo humano trae como consecuencia

una respuesta compleja y variada (Tabla I). En esta respuesta distinguimos dos fases: la primera o primaria, corresponde a lo que clásicamente se ha denominado el período de incubación o latencia y que, generalmente, se lo asociaba sólo a la producción de anticuerpos; en la actualidad, y de acuerdo a la experiencia de que existe, de una parte, un fenómeno humoral, ligado a la producción de anticuerpos y de otra, uno de carácter celular, dependiente de la producción de linfocitos pequeños, "sensibilizados", sería más amplio considerar que esta fase consiste en la producción de células inmunológicamente competentes, una de cuyas categorías produce las inmunoglobulinas. La segunda respuesta que podríamos denominarla **reacción**, que se produce cuando el organismo recibe, por segunda vez, el mismo antígeno, después de que ya se han producido las células inmunológicamente competentes puede consistir en la **protección** del organismo, gracias a que células y anticuerpos son capaces de bloquear al antígeno, tratándose de una bacteria, un virus, etc. y que fue el fenómeno que se descubrió

T A B L A I

RESPUESTA AL ESTIMULO ANTIGENICO

Estimulación y primera respuesta
(Incubación o latencia)

Segunda respuesta:
REACCION

Estimulación antigénica
Producción de células inmunológica-
mente competentes y de inmuno-
globulinas

Inmunoprotección
(Estado de inmunidad)

Inmunoagresión:

Tipo inmediato (alergia inmediata)
Tipo tardío (alergia tardía)
Reacción inmusosérica
Reacción inmunocitolítica

inicialmente. Desde entonces se han identificado casi todos los fenómenos inmunitarios con este tipo de respuesta. Pero la reacción puede consistir, por el contrario, en una serie de trastornos y el fenómeno podría denominarse de "inmunoagresión". Desde el punto de vista fisiopatológico Gell y Coombs¹ y otros² subdividen la inmunoagresión en cuatro clases: a) el tipo inmediato, que corresponde a lo que, desde hace muchos años, se denomina alergia inmediata; b) el tipo tardío, que correspondería a la llamada alergia tardía; c) la reacción inmusosérica, consistente en la producción de complejos solubles de antígeno-anticuerpo y, d) la reacción inmunocitolítica.

Desde el punto de vista farmacológico interesa, de una parte, disponer de drogas que sean capaces de volver más eficiente la inmunoprotección, por ejemplo mediante el uso de adyuvantes, como el Freund³⁻⁴, para estimular la producción de anticuerpos que podríamos llamarles "protectivos"; y de

otra, disponer de drogas que, en una u otra forma inhiban o supriman la inmunoagresión.

1. La respuesta "primaria"

Simplificando hasta reducir a un esquema muy sencillo la serie de eventos celulares y bioquímicos que constituyen la primera respuesta, pueden distinguirse dos momentos esenciales (fig. 1): a) En el primer momento interviene el macrófago el cual entra en contacto con el antígeno y luego lo incorpora a su citoplasma celular. La molécula antigénica, generalmente, consiste en una proteína con uno o más "determinantes" antigénicos, es decir, sitios de uno o más aminoácidos, que son los que específicamente determinan la estimulación antigénica, con producción de anticuerpos o inmunoglobulinas que selectivamente, reaccionan con este determinante antigénico⁵. Una vez que el antígeno ha sido engullido por el macrófago, según su naturaleza química,

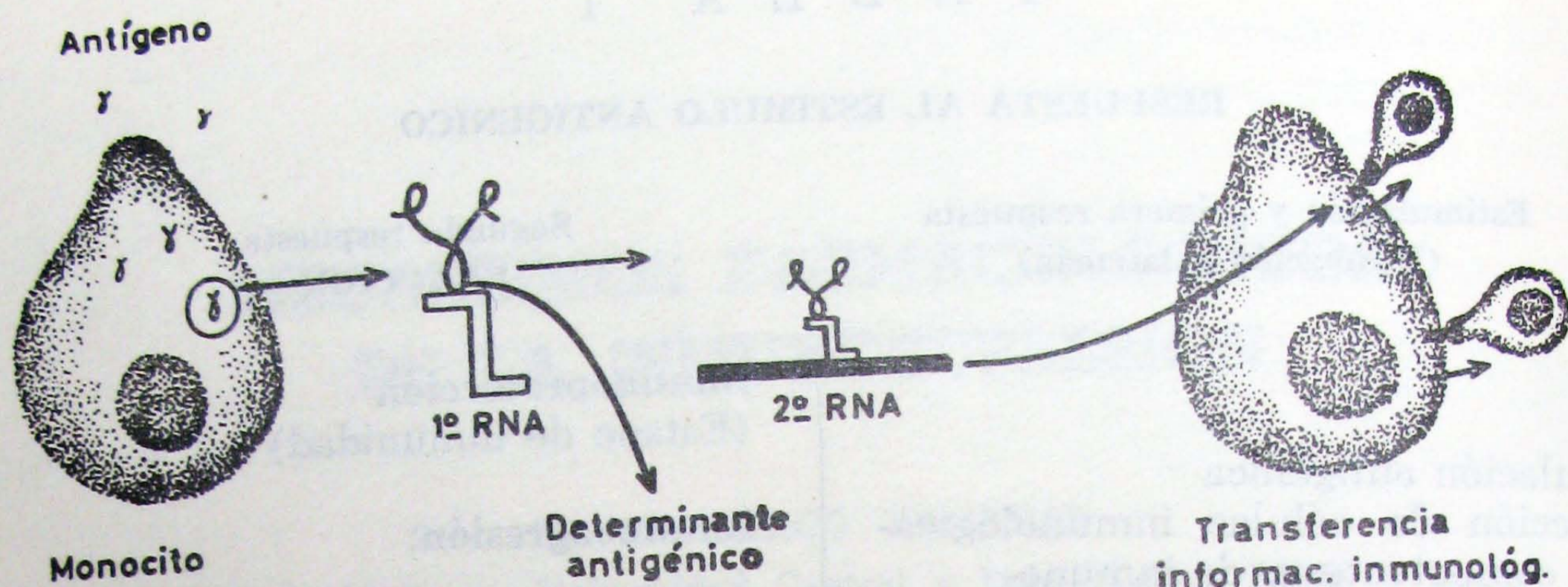


FIGURA 1
ESQUEMA DE LA PRIMERA RESPUESTA INMUNOLOGICA.— Entre el ingreso, por primera vez de un antígeno, en la intimidad de los tejidos y el aparecimiento de células inmunológicas competentes: linfocitos pequeño, responsable de la alergia tardía y célula plasmática, productora de inmunoglobulinas, hay una serie de eventos citológicos y bioquímicos que han sido interpretados según varias teorías. De acuerdo a una de ellas el antígeno es, inicialmente, fagocitado por el monocito que se agranda y se convierte en el macrófago. La sustancia antigénica puede ser atacada enzimáticamente o actuar en forma directa como inmunógeno con posible intervención de ácidos ribonucleicos, los cuales serían la base bioquímica de lo que se ha dado en llamar «memoria inmunológica», la misma que es transferida a linfocitos que por un quimiotactismo especial convergen y se adosan por urópodos al macrófago. Estos linfocitos sufren transformación blástica, se multiplican y se convierten en las células inmunológicamente competentes.

puede ser previamente digerido y luego transformado en "inmunógeno" o actúa, de inmediato como inmunógeno y se combina con una primera cadena de ácidos ribonucleicos⁶⁻⁷, de bajo peso molecular, quizás semejante a los ácidos ribonucleicos de transporte (ARNt); a continuación intervendría otra cadena de ácidos ribonucleicos de mayor peso molecular, quizás semejante a las cadenas de ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) o se sintetizaría *de novo*, ante la presencia del complejo inmunógeno-ARN. b) En un segundo momento los linfocitos se acercan hacia este macrófago, emiten a manera de pseudópodos prolongaciones denominadas urópodos, a través de los cuales el macrófago, transfiere probablemente la "información inmunológica", que consistiría quizás en esas cadenas de áci-

dos ribonucleicos. Cualquiera que sea el mecanismo de esta transferencia, el hecho es que este estímulo químico determina un raro y extraordinario fenómeno biológico: el linfocito comienza a desdiferenciarse y vuelve al estado de linfoblasto, después de lo cual comienza, activamente, a reproducirse como si se tratase de una célula embrionaria. Como resultado de esta proliferación celular se producen dos series de células inmunológicamente competentes: la célula plasmática o plasmocito y el llamado linfocito pequeño. La maduración de la célula plasmática se produce en cuatro a cinco días, aproximadamente. La célula se enriquece en retículo endoplásmico y comienza a producir las inmunoglobulinas (fig. 2), sobre todo IgG. Según parece, las formas blásticas, son capaces también de

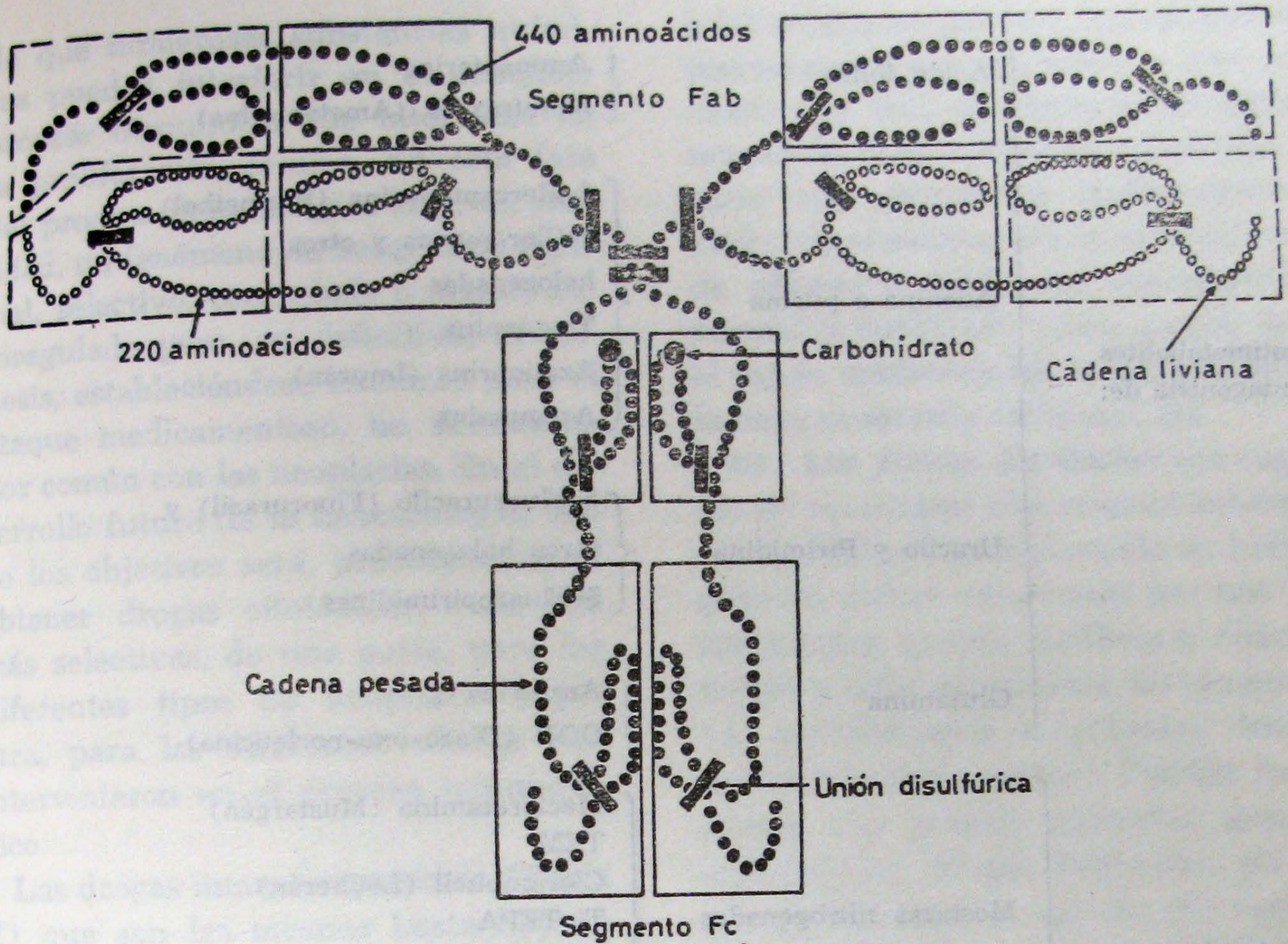


FIGURA 2

ESTRUCTURA DE LA INMUNOGLOBULINA G (IgG).— La IgG, que es el tipo de anticuerpo más común en las reacciones inmunitarias, está constituida por dos tipos de cadenas de aminoácidos, que en total serían 1320. A su vez, cada una comprende dos cadenas simétricas. La una es denominada pesada (puntos negros en el esquema), compuesta de 440 aminoácidos, y la otra es denominada LIVIANA (puntos blancos en el esquema), compuesta de 220 aminoácidos. Estas largas cadenas se repliegan y unen por átomos de azufre de las moléculas de cistina. Por hidrólisis los anticuerpos se fraccionan en segmentos, siendo éstos: el segmento FAB, por cuyos extremos (porción que aparece entre líneas discontinuas) el anticuerpo se une al respectivo antígeno, y segmento FC, por medio del cual puede reaccionar con el complemento o fijarse a los tejidos. (Esquema basado en el de G. Edelman).

producir otro tipo de anticuerpo, la IgM, cuya producción se inhibe al momento que comienza la producción masiva de IgG⁵.

La farmaco-inmunosupresión

La mayoría de drogas inmunosupresoras actúan durante este segundo momento de la primera respuesta. Es muy

poco lo que se ha investigado sobre las posibilidades de inhibición del macrófago, tanto en su captación del antígeno cuanto en el proceso de la transmisión de la información antigénica. Tampoco se ha investigado. Con amplitud, la posibilidad de inhibir, mediante drogas, el proceso de desdiferenciación del linfocito. En cambio, desde hace mucho tiempo, era conocido el hecho

T A B L A II

DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Antimetabolitos Antagonista de:	{	Acido fólico	{ Aminopterina Metotrexate (Ametopterina)
		Adenina o purina	{ 6-Mercaptopurina (Purinethol) 6-Cloropurina y otros halogenados Tioguanina Azatioprina (Imurán) Azaguanina
		Uracilo y Pirimidina	{ 5-Fluoruracilo (Fluoruracil) y otros halagenados 5-Fluoropirimidinas
		Glutamina	{ Azaserina DON (Diazo-oxo-norleucina)
Substancias alquilantes	{	Mostazas nitrogenadas	{ Mecloretamina (Mustargén) TEM Clorambucil (Leukerán) TioTEPA Busulfán (Mylerán) Sarcolisinas Melfalán (Alkerán)
		Derivados fosforados	{ Ciclofosfamida (Citoxán, Endoxán)
		Hormonas natura- les y sintéticas	{ Corticoesteroides Hormonas sexuales Dromostanolone Dromostanolone (Drolban)
Substancias varias	{	Antibióticos	{ Actinomicina D (Cosmegen) Mitomicina C Bleomicina Otros
		Vinblastine (Velban) Vincristine (Oncovin) Alcaloides y otros principios vegetales Uretano Sueros antilinfocíticos Radioisótopos	

de que numerosas sustancias químicas pueden interferir en el complejo proceso bioquímico que interviene en la proliferación celular. En esta fase del proceso inmunológico hay, en realidad, un fenómeno de neogénesis especial, selectivo, controlado o mejor, autoregulado pero, en definitiva, neogénesis, estableciéndose entonces para el ataque medicamentoso, un denominador común con las neoplasias. En el desarrollo futuro de la farmacología, uno de los objetivos será, precisamente, el obtener drogas citotóxicas, cada vez más selectivas, de una parte, para los diferentes tipos de neoplasias y por otra, para las diferentes células que intervinieron en el proceso inmunológico.

Las drogas inmunosupresoras (Tabla II) que son las mismas hasta hoy se han utilizado como antineoplásicas, pueden dividirse en cuatro grupos principales: a) antimetabolitos, b) sustancias alquilantes, c) hormonas y d) un grupo heterogéneo de varias sustancias.

a) **Los antimetabolitos** pertenecen básicamente, a cuatro clases de drogas que interfieren o antagonizan el metabolismo de: el ácido fólico, la adenina o la purina, el uracilo o la pirimidina y la glutamina⁸. En todos estos casos se interfiere, sobre todo, la producción de ácidos ribonucleicos y, consiguientemente, la síntesis de proteínas. Este proceso de síntesis aunque se realiza también en toda célula diferenciada, es mucho más activo en la célula en mitosis y por lo mismo estas drogas son mucho más selectivas para inhibir

a las células en proceso carioquinético; precisamente por esta razón se han utilizado con limitado éxito en el tratamiento de ciertos tipos de neoplasias y entre sus principales inconvenientes están los relacionados con la inhibición de células o tejidos en reproducción normal y constante, como sucede con el tejido mieloideo de la médula ósea, la capa generatriz de la piel, etc.

b) **Las drogas alquilantes** son capaces de reaccionar con muchas sustancias químicas⁸, reemplazando un hidrógeno en dichas sustancias por uno de sus propios grupos metílicos y convirtiendo a tales sustancias, en compuestos químicamente inoperantes dentro del metabolismo celular. Pueden reaccionar con grupos aminados, grupos carboxílicos, grupos fosfóricos, etc. y por consiguiente su acción química es muy variada dentro del citoplasma y el núcleo celulares. Por acción directa sobre los ácidos ribonucleicos o indirectamente, por acción sobre las enzimas relacionadas con la síntesis nucleica, las mostazas nitrogenadas alteran profundamente al metabolismo de los ácidos nucleicos e interfieren el proceso carioquinético y en este sentido, aunque por un mecanismo bioquímico distinto, actúan en forma parecida a la de las sustancias antimetabólicas.

c) **Las hormonas esteroideas**, tanto las naturales como las sintéticas, actúan también a través de varios mecanismos bioquímicos, pero en lo que se refiere al proceso de la primera respuesta inmunitaria, su acción inmunosupresora está relacionada con la inhibición de la síntesis proteica de los linfocitos⁹.

T A B L A III

ANTIMETABOLITOS

PRINCIPALES EFECTOS PRODUCIDOS POR LAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS

1. Inhiben síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas.
2. Afectan más a plasmocitos y síntesis de Inmuno globulinas.
3. 6-MP, según dosis progresiva inhibe: a) Maduración del linfocito pequeño (alergia tardía); b) Síntesis de IgG; y, c) Síntesis del IgM.
4. 6-MP, es poco selectiva; azatiopina y corticoides son más selectivos, no inhiben proliferación de células HeLa, Hep 2 y LLCmK2.
5. 6-MP y metotrexate, inducen tolerancia inmunológica.
6. 6-MP hace disminuir el número de monocitos en sitios de inflamación.

ALQUILANTES

1. Inhiben replicación de cadenas de ADN
2. Aunque por otros mecanismos bioquímicos que los antimetabolitos, inhiben síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.
3. En general, efectos semejantes a antimetabolitos.
4. Ciclofosfamida induce también tolerancia inmunológica.

CORTICOSTEROIDES

1. Inhiben actividad del timo.
2. Inhiben proliferación del tejido linfoideo y mielocítico.
3. Inhiben desdiferenciación de los linfocitos.
4. Producen efecto linfocitolítico en algunos animales (no se ha demostrado en el hombre).
5. Inhiben adhesividad de los granulocitos a las paredes vasculares.
6. Probablemente estabilizan la membrana de los lisosomas (macrófagos), inhiben el paso de los complejos antígeno-anticuerpo a través de la membrana glomerular.
7. No inhiben la mitosis de las células HeLa, Hep2 y LLCmK2.

SUEROS ANTILINFOCITICOS

1. No existe un suero standard.
2. Algunos sueros producen linfopenia, otros no.
3. In-vitro inducen desdiferenciación linfocítica.
4. Inhiben más rechazo de tejido y alergia tardía y poco la síntesis de inmunoglobulinas.
5. Pueden estimular la replicación de virus y facilitar la oncogénesis viral.

d) En cuanto al **cuarto grupo** de drogas inmunosupresoras, los mecanismos de acción varían mucho, según su naturaleza química, pero en la mayoría de los casos, también interfieren el metabolismo de los ácidos nucleicos y la carioquinesis.

En la tabla III se resumen los mecanismos de acción y principales efectos producidos por las drogas inmunosupresoras más importantes.

Es interesante hacer resaltar que con la 6-Mercaptopurina (6-MP), así como con algunas otras drogas, se ha observado cierta selectividad de inhibición: con las dosis más bajas se inhibe la producción y maduración del linfocito pequeño y por consiguiente se inhiben los fenómenos de inmunoagresión correspondientes al tipo tardío de alergia; con dosis más altas se inhibe también la maduración de las células plasmáticas y se bloquea total o parcialmente la producción de la EgG y por fin, con dosis más altas todavía, se inhibe además la producción de la IgM, cosa que implicaría la inhibición de la síntesis proteica en los neolinfoblastos. Experimentalmente se ha encontrado que cuando la 6-MP se administra después del cuarto día de la inyección del antígeno, es decir, después de que ya se ha formado el retículo endoplásmico, la síntesis de la IgG se inhibe muy escasamente²⁻¹⁰. En cuanto a selectividad sobre otros grupos celulares, se ha observado que la 6-MP es poco selectiva e inhibe la mayoría de células en reproducción, cualquiera que sea el tejido. En cambio la azatiopirina y los corticoesteroides no inhiben las células

de cultivos, conocidas con las siglas: HeLa, Hep2 y LLCmK2.

Otro efecto de gran interés es el relacionado con la producción de inmunotolerancia, es decir, un estado biológico en el cual la presencia del antígeno no va seguida de la respuesta inmunitaria, este fenómeno confirma, parcialmente, la teoría clonal de Burnett y Medawar¹¹ de la inmunidad. Si inmediatamente antes o simultáneamente con la administración del antígeno se administra 6-MP, metotrexate o ciclofosamida no sólo que se impide, en este momento, la formación del anticuerpo correspondiente sino que si después de algunos días o semanas se vuelve a inyectar el mismo antígeno, tampoco se producen los anticuerpos, en tanto que si se administra otro antígeno en este segundo momento, se produce la reacción inmunitaria, con la síntesis del anticuerpo específico¹²⁻¹³. En conejos, por ejemplo, con 6-MP se ha conseguido²⁻¹⁴ crear el estado de tolerancia inmunitaria frente a la albúmina bovina y con ciclofosfamida, en ratas¹⁵⁻¹⁶, se ha logrado tolerancia inmunitaria frente a lisados de tejidos, especialmente de cerebro y tiroides, impidiendo la producción de cuadros patológicos del tipo de "auto inmunidad": encefalomielitis y tiroiditis, respectivamente. Así mismo en ratones que por una anomalía genética desarrollan, al llegar a una específica edad, enfermedades autoinmunes, como los ratones la cepa (NZB x NZW) F1, la ciclofosfamida ha impedido la producción de la enfermedad autoinmune¹⁷.

Los sueros antilinfocíticos (por ahora

hay que hablar en plural, pues no existe un solo tipo de suero, preparado según una técnica standard), producen efectos que, parcialmente, varían según el tipo de cada uno de ellos; pero en general, actúan más selectivamente inhibiendo la producción del linfocito pequeño y por consiguiente son más efectivos para suprimir los fenómenos de alergia tardía y entre ellos el de rechazo de injertos¹⁸⁻¹⁹.

2. La segunda respuesta

A) **Inmunoprotección.** En el caso de la inmunoprotección (Tabla I), al penetrar el antígeno por segunda vez en la intimidad del organismo, es bloqueado por alguno de los anticuerpos circulantes, en particular por la IgG. Este complejo antígeno-anticuerpo es sometido a fagocitosis por parte de los macrófagos y otros elementos dependientes del tejido reticuloendotelial. Silenciosamente tanto antígeno como anticuerpo son metabolizados y de haberse tratado de un agente biológico del medio ambiente el organismo humano, se ha salvado de una posible infección, sin sufrir ninguna alteración patológica.

B) **Inmunoagresión.** Lo que en breves palabras hemos escrito anteriormente, no sucede siempre; en otros casos, la segunda respuesta se acompaña de graves trastornos para el organismo huésped a tal punto que puede correr peligro su vida misma. Los fenómenos de inmunoagresión pueden calificarse según diferentes criterios: el aspecto clínico, la influencia genética, etc. Co-

mo se indicó en la Tabla I, de acuerdo al mecanismo fisiopatológico y siguiendo el criterio de Schwartz², tales tipos de agresión son los siguientes:

a. **Reacción de tipo inmediato (alergia inmediata).** El anticuerpo que, específicamente, interviene en este tipo de reacción es la llamada "reagina" y que hoy se la identifica²⁰ como la IgE que es una inmunoglobulina que tiene la tendencia a adherirse o "fijarse" a diferentes células y tejidos. Las células a las cuales se fijan de preferencia estos anticuerpos son, de una parte los mastocitos y basófilos y de otra los polimorfonucleares. Al parecer, el anticuerpo (IgE) se fija a la superficie de las células gracias a su segmento Fc. Cuando ingresa por segunda vez el antígeno, éste reacciona con la inmunoglobulina E, uniéndose por el extremo libre, (fig. 3), por el segmento Fab y como consecuencia se inicia una verdadera reacción en cadena a través de la membrana celular que determina la degranulación del mastocito y la liberación, hacia el torrente circulatorio, de sustancias farmacodinámicamente activas y potentes como la histamina, la serotonina y la bradicinina⁵. Estas sustancias actúan luego sobre células efectoras, en particular la fibra lisa y la célula exocrina. Este aspecto de las reacciones alérgicas y anafilácticas es por demás conocido y no insistiremos en mayores detalles. En los años recientes se ha descubierto que otra de las sustancias que se libera es una lipoproteína, llamada sustancia de reacción lenta (SRS), la cual se liberaría de los polimorfonucleares²¹. También

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA
(Alergia inmediata)

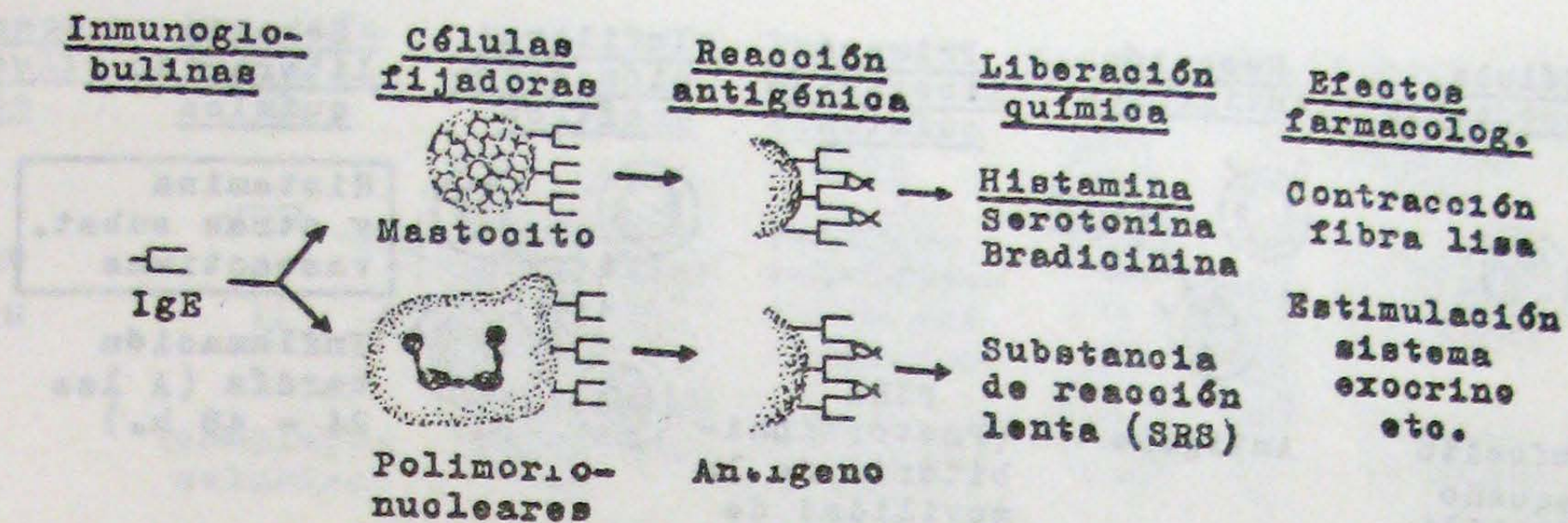


FIGURA 3

INMONOAGRESION DE TIPO INMEDIATO (alergia inmediata).— El anticuerpo de este tipo de inmunoagresión es la IgE que, por su segmento FC tiende a unirse a la superficie de mastocitos y basófilos principalmente y también de polimorfonucleares. Cuando entra por segunda vez el antígeno, este se une a dos moléculas de IgE, ocasionando alteraciones físico-químicas a nivel de la membrana celular, que luego inician una cadena de reacciones químico-enzimáticas, originando la liberación de histamina de los mastocitos y basófilos y también de otras sustancias como serotonina y bradicinina. Los polimorfonucleares pueden liberar una sustancia de reacción lenta. Estas sustancias farmacodinámicamente activas producen cambios fisiopatológicos sobre diferentes tejidos y órganos, dando lugar al apareamiento de los síntomas alérgicos

esta sustancia actúa sobre la fibra lisa tanto de las vísceras como de los vasos sanguíneos. Sobre la fibra lisa de las vísceras, provoca una contracción lenta y de allí su nombre.

b. **Reacción de tipo tardío (Alergia tardía).** En este tipo de reacción, al parecer, no intervienen de modo preferente ninguna de las clases de anticuerpos sino el linfocito pequeño "sensibilizado", es decir, que se ha generado después de la estimulación antigénica. Cuando este linfocito entra en contacto con el antígeno²²⁻²³ produce una primera reacción de tipo inflamatorio, con producción de quimiotoxinas que facilitan la penetración, a esta zona, de los monocitos (fig. 4). Según parece también producen otra sustancia química provisionalmente denominada "factor inhibitorio de la movilidad monocítica" (FIMM), que determina el que los mo-

nocitos o macrófagos que confluyen a la zona de reacción, quedan inmovilizados y contribuyan a aumentar la inflamación, mediante la liberación de sustancias vasoactivas como la misma histamina. Todo este proceso requiere de un período entre 24 y 48 horas, por lo que ha sido denominada hipersensibilidad tardía, para diferenciarla de la reacción alérgica que se produce en forma inmediata a la inyección o administración del antígeno, como sucede, por ejemplo, en la segunda administración de una proteína heteróloga al cobayo, por vía intravenosa, en cuyo caso después de uno o dos minutos de la administración se produce el shock mortal.

Es la reacción tardía, tan conocida desde la época de Mantoux, la que permite el diagnóstico del estado de sensibilización en ciertas micosis, parasito-

HIPERSENSIBILIDAD TARDIA

(Alergia tardía, rechazo celular de injertos)

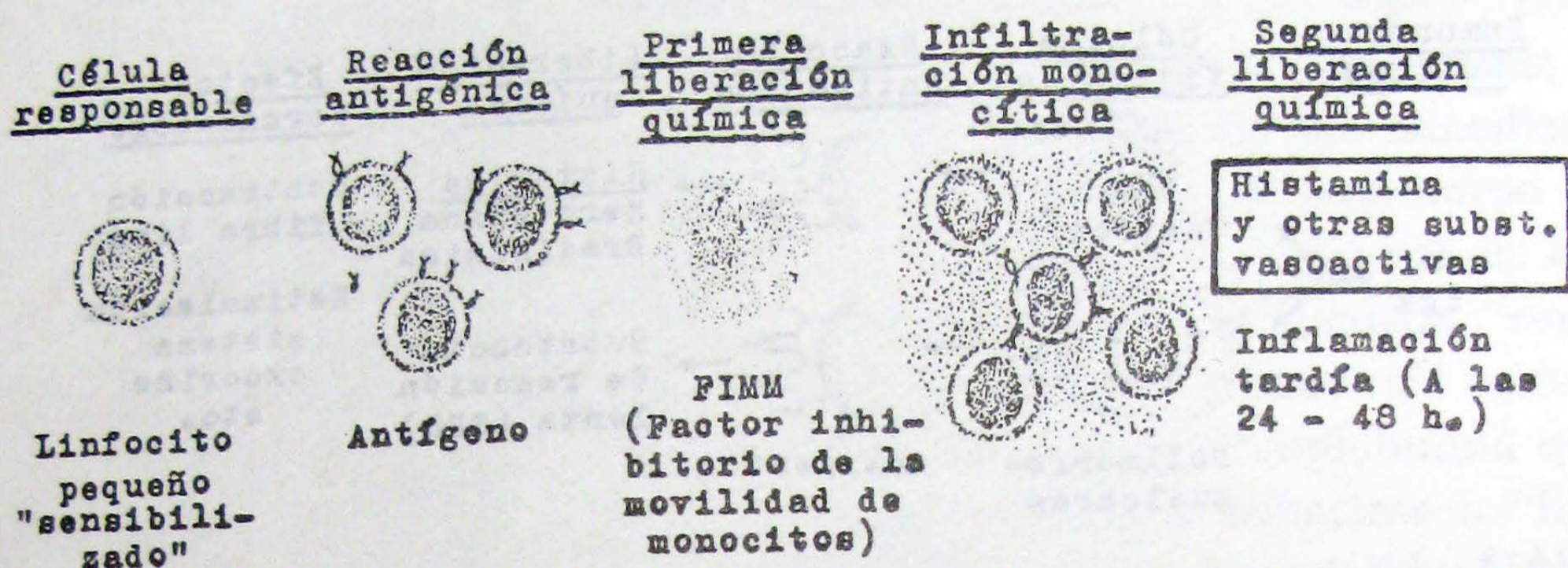


FIGURA 4

INMUNOAGRESION DE TIPO INMEDIATO (alergia inmediata).— El anticuerpo de este tipo de reacción interviene el linfocito pequeño «sensibilizado», probablemente con inmunoglobulinas adsorbidas o combinadas a su membrana. Al penetrar por segunda vez el antígeno, éste reacciona a nivel de la membrana del linfocito, el cual libera el factor inhibitorio de la movilidad de los monocitos (FIMM), que por un quimiotactismo especial atrae monocitos, los mismos que quedan inmobilizados en la zona de reacción y liberan más tarde sustancias vasoactivas produciéndose la inflamación tardía entre 24 y 48 horas después.

sis e infecciones como la tuberculosis, es la que predomina en el rechazo de injertos tisulares. Si bien es cierto que en el rechazo tisular pueden intervenir también anticuerpos, lo característico es la infiltración linfocitaria, acompañada de monocitos que se inmobilizan hasta que puede producirse el secuestro.

c. **Reacción inmunosérica.** En la reacción inmunosérica participan en primer lugar la IgG y secundariamente la IgM. En la primera fase, todo sucede como en el caso de la inmunoprotección, es decir reaccionan antígenos con anticuerpos y se forman complejos, pero en la reacción inmunosérica, los complejos resultan bastante solubles y con ciertas otras características fisiológicas que hace que sean muy poco atacados por los macrófagos y tienden a sedimentarse o fijarse en ciertas

membranas celulares, en particular en la membrana vasal de los glomérulos renales²⁴⁻²⁵, por donde hay una activa circulación sanguínea. Se activa entonces el sistema del complemento y cuando se liberan las sustancias quimiotácticas: C'5, C'6, C'7, son atraídas al sitio de la lesión los polimorfonucleares los cuales comienzan a fagocitar estos complejos pero al propio tiempo se desintegran sus lisosomas, se liberan las enzimas líticas que digieren y desintegran la membrana vasal, provocando la glomerulonefritis (fig. 5).

Algo semejante sucede también en otros tejidos, como en la sustancia colágena, ya sea que el anticuerpo se combine directamente con la sustancia colágena o sea el complejo antígeno-anticuerpo el que afecte a dicho tejido. En el caso del lupus los anticuerpos son anti-ADN.

REACCION INMUNOSERICA (COMPLEJO ANTIGENO-ANTICUERPO)
(Glomerulonefritis, lupus, celágenopatías)

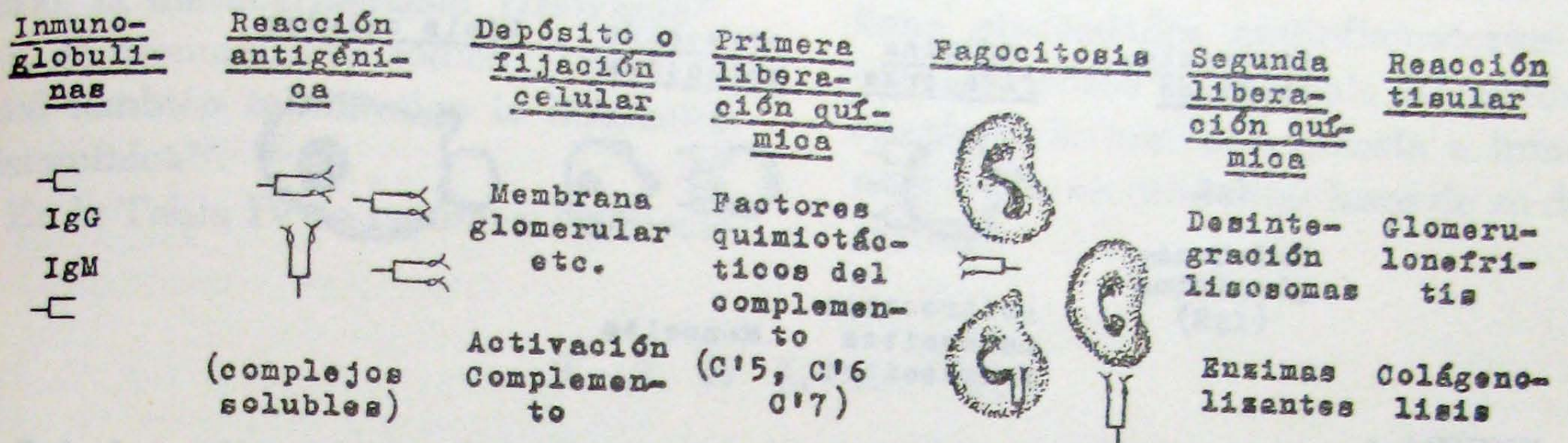


FIGURA 5
INMUNOAGRESION POR COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO (reacción inmuno-
sérica).— Intervienen especialmente la IgG y secundariamente la IgM, que reaccionan con
el respectivo antígeno, pero en vez de formar grandes y pesados complejos antígeno-anti-
cuerpo, como en la reacción inmunoprotectiva, en este caso se forman complejos de poco
peso molecular, solubles que circulan por la sangre y llegan hasta la membrana glomerular
del riñón en donde activan varios componentes del complemento, que atraen polimorfonu-
cleares, los mismos que fagocitan a dichos complejos pero al propio tiempo liberan enzimas
proteolíticas que desintegran la membrana vasal, provocando glomerulonefritis. Algo seme-
jante sucedería también a nivel de la sustancia colágena.

Esta reacción sérica parece que se produce con relativa frecuencia en muchas infecciones, particularmente estreptocócicas, pero en tan escasa magnitud que los pequeños y localizados inflamatorios no alteran el estado de salud general del organismo. En otros casos la reacción es tan intensa o se produce repetidamente a tal punto que constituye un verdadero estado patológico.

d. **Inmunocitolisis.** En esta reacción interviene principalmente la IgG y, en algunos casos, la reacción puede estar a cargo de crioheماغlutininas que corresponden a la IgM. La inmunoglobulina que interviene en esta reacción, debe tener una constitución química bastante especial, pues tiene la tendencia a fijarse en ciertas células, especialmente en las células hemáticas y entre éstas, de preferencia, en los eritrocitos. Además según se desprende de ciertas

experiencias²⁶, esta fijación a la membrana eritrocitaria se realizaría por el segmento Fab (fig. 6). También pueden adherirse a los leucocitos y a los trombocitos. Por el extremo libre, que sería el segmento Fc, esta inmunoglobulina, se une a receptores químicos especiales de la membrana de los monocitos y por consiguiente el eritrocito cubierto de anticuerpos atrae a su superficie a los monocitos los mismos que le rodean, tomando el conjunto un aspecto de roseta²⁶. Los monocitos alteran luego la pared eritrocitaria culminando en la desintegración de este elemento figurado de sangre, con la consiguiente anemia de tipo hemolítico. Por mecanismo semejante puede producirse también leucopenia y trombocitopenia. Este tipo de inmunoagresión se ha observado como efecto indeseable de ciertas drogas como la penicilina y algunos analgésicos que pueden inducir la ane-

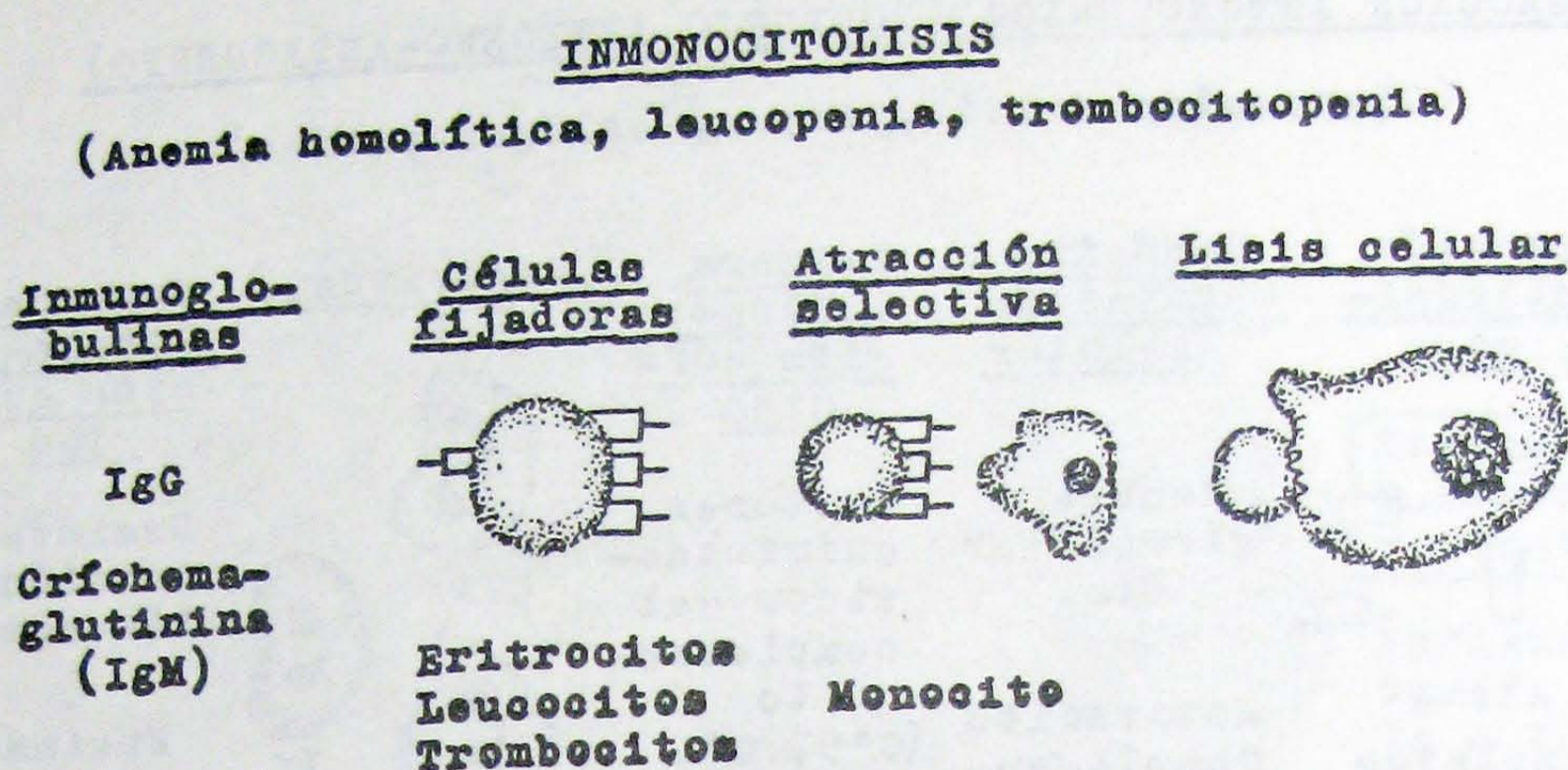


FIGURA 6
INMUNOAGRESION CITOLITICA.— El anticuerpo principal de esta reacción es la IgG y ocasionalmente criohe-
maglutininas (IgM), las mismas que se fijan a los elementos figu-
rados de la sangre, por su segmento Fab. El segmento Fc de estas inmunoglobulinas reac-
ciona con receptores químicos especiales de la membrana de los monocitos, los cuales
fagocitan y destruyen a los hematíes, las plaquetas, etc. produciendo anemia hemolítica,
trombocitopenia, etc.

mia hemolítica a través del mecanismo descrito.

e. **Drogas que inhiben la inmuno-reacción.** El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos antes descritos es bastante reciente y la farmacología aún no ha hecho una mayor contribución, mediante drogas que, selectivamente inhiban, en algún momento, la secuencia de fenómenos, antes de que se produzcan las alteraciones patológicas.

El grupo de los anti-histamínicos, ha sido largamente estudiado, son sustancias que bloquean selectivamente los receptores histamínicos en las células efectoras y por consiguiente inhiben los efectos de la histamina. En los últimos años se han sintetizado también algunas sustancias que tienen efectos antiserotonínicos. En ambos casos se trata de una intervención farmacológica en el último momento de la reacción inmune y se considera que es posible intervenir en alguno de sus estudios anteriores.

Hay el grupo de drogas denominadas anti-inflamatorias, entre las cuales están los analgésicos derivados del ácido salicílico, los derivados pirazolónicos, los derivados indólicos, etc. El efecto anti-inflamatorio del ácido salicílico, (sus sales y derivados se descubrió que hace muchísimos años y en forma empírica se han utilizado numerosas drogas analgésico-anti-inflamatorias. Se ha encontrado⁹ que estas sustancias, a más del poder analgésico, son capaces también de inhibir la síntesis proteica en los linfocitos, aún en los linfocitos maduros, fenómeno que es proporcional al efecto anti-inflamatorio. Estas sustancias producen **in vitro** inhibición de la fosforilización oxidativa que es la reacción que provee a la célula de energía para la síntesis proteica. Las drogas anti-inflamatorias, son más efectivas en el tratamiento de las afecciones reumatoideas.

Recientemente se ha encontrado que algunas sustancias bloquean, parcialmente, la liberación de la sustancia

SRS, entre éstas están algunas de las mostazas nítrogenadas, un antiparasitario, la dietilcarbamasid (Hetrazán²⁷⁻²⁸), el cromoglicato sódico (Intal), el cual también inhibe algo la liberación histamínica²⁹.

En la Tabla IV se resumen los meca-

nismos de acción de estas drogas. También el grupo de los corticoesteroides tiene propiedades antiinflamatorias y como se indicó en la Tabla III pueden interferir la inmunorespuesta e inmunoadgresión en diferentes fases de su desarrollo.

T A B L A IV

DROGAS QUE INHIBEN LA INMUNO-REACCION

DROGAS ANTI-INFLAMATORIAS
(SALICILATOS, PIRAZOLONICOS,
INDOLICOS)

1. Inhiben la fosforilización oxidativa que prevee energía para síntesis proteica.
2. Inhiben síntesis proteica de linfocitos.
3. Inhibición es proporcional a la dosis.
4. Más activas en enfermedades reumáticas.

BLOQUEANTES
LIBERACION DE SRS

1. Mostazas nitrogenadas inhiben a polimorfonucleares y bloquean parcialmente reacciones dependientes de la SRS.
2. La dietilcarbamazina (Hetrazán) inhibe, en rata, liberación de SRS.
3. El cromoglicato sódico (Intal) inhibe liberación de SRS e histamina.

RESUMEN

La respuesta antigénica en los fenómenos de inmunidad es útil y por varios procedimientos se trata de que sea intensa y duradera. No obstante, en otros fenómenos, en particular en las enfermedades "autoinmunes" y en el trasplante de tejidos y órganos, la respuesta antigénica es inconveniente y se necesita suprimirla.

La respuesta primaria ante la presencia de un antígeno comprende varias fases: a) fagocitosis del antígeno por parte del macrófago; b) transferencia de un mensaje químico específico

del macrófago al linfocito; c) transformación blástica del linfocito; d) proliferación linfoblástica y producción de linfocitos pequeños inmunológicamente competentes y de plasmocitos; e) síntesis de las inmunoglobulinas por los plasmocitos y otras células competentes

Existen varias posibilidades de ataque medicamentoso dirigido a suprimir esta compleja respuesta inmunitaria. El suero antilinfocítico inhibe especialmente el rechazo de tejidos y la llamada hipersensibilidad tardía, fenómenos dependientes del linfocito pequeño. Las drogas inmunosupresoras, como la mercaptopurina, el metotrexate, la

ciclofosfamida y la azatioprina, en cambio, inhiben más selectivamente, la síntesis de anticuerpos. Estas drogas son mucho más efectivas cuando se administran en forma previa al antígeno o durante los primeros días del período de incubación que cuando la síntesis de anticuerpos es intensa. El mecanismo bioquímico de acción difiere según cada droga.

La segunda respuesta, es decir la que se produce cuando, después del período de incubación, entra por segunda vez el antígeno, puede consistir en un fenómeno de inmunoprotección, o en uno de inmunoagresión, con trastornos patológicos.

Desde el punto de vista fisiopatológico se distinguen cuatro tipos de inmunoagresión: el inmediato (alergia inmediata), el tardío (alergia tardía), la reacción inmunosérica y la reacción inmunocitolítica. Aunque se conoce ya algo sobre el mecanismo íntimo de estos fenómenos, todavía es muy poco lo que se ha hecho desde el punto de vista farmacológico. Se vislumbra la posibilidad de atacar farmacológicamente en algunas fases a lo largo de estas reacciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. GELL, P. G. y COOMBS, R. R.: Clinical aspects of Immunology. Philadelphia: Davis. 317 pp., 1963.
2. SCHWARTZ, R. S.: Therapeutic strategy in clinical immunology. The New England Journal of Med. 280: 367, 1969.
3. LIPTON, M. M., y FREUND, J.: Encephalomyelitis in the rat following intracutaneous injection of central nervous

- system tissue with adjuvant. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 81: 260, 1952.
4. FREUND, J., STERN, E. R. y PISANO, T. M.: Isoallergic encephalomyelitis and radiculitis in guinea pigs after one injection of brain and mycobacteria in water-in-oil emulsion. J. Immunol. 57: 179, 1947.
5. NARANJO, P.: Timo, Inmunización y Alergia. Impta. Universidad Central del Ecuador. 1969.
6. GOTTLIEB, A. A., GLISSIN, V. R. y DOTY, P.: Studies on macrophage RNA involved in antibody production. Proc. Nat. Acad. Sc. 57: 1849, 1967.
7. FISHMAN, M. y ADLER, F. L.: Role of macrophage RNA in immune response. Col Spring Harbor Symp., Quant. Biol. 32: 343, 1967.
8. KRAKOFF, I. H. y KARNOFSKY, D. A.: Drogas inhibidoras del crecimiento: Sus efectos anticancerosos, antiinmunitarios y teratógenos. En: Farmacología Médica. 1352 pp. Edit. Fournier, S A., México, 1969.
9. FORBES, I. J. y HENDERSON, D. W.: Globulin synthesis globulin by human peripheral lymphocytes *In vitro* measurements using lymphocytes from normal and patients with disease. Ann. Inter. Med. 65: 69, 1966
10. ESHWARTZ, A. J.: Morphological response of lymphoid system to homografts. III. Electron microscopy study *Blodd* 24: 113, 1964.
11. BURNETT, M.: The mechanism of immunity. Scient. Am. 204: 58, 1961.
12. FRISCH, A. W. y DAVIES, G. H.: Inhibition of hemagglutinin synthesis by cytoxan: specificity and drug-induced «tolerance» J. Lab. & Clin. Med. 68: 103, 1966.
13. CRUCHAUD, A.: Immunological tolerance induced by combination of chloramphenicol and 6-mercaptopurine. J. Immunol. 96: 832, 1966.
14. SCHWARTZ, R.; Stack, J. y DAME-SHEK, W.: Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 99: 164, 1958.

15. PATERSON, P. Y.; HANSON, M. A. y GERNER, E. W.: Cyclophosphamide inhibition of experimental allergic encephalomyelitis in Wistar rat. *Proc. Soc. Exper. & Med.* 124: 928, 1967.
16. SALVIN, S. B. y LIAUW, H. L.: Immunologic unresponsiveness to allergic thyroiditis in guinea pigs. *J. Immunol.* 98: 432, 1967.
17. RUSSEL, P. J., HICKS, J. D. y BURNET, F. M.: Cyclophosphamide treatment of kidney disease in (NZB x NZB) E. mice. *Landet* 1: 1279, 1966.
18. GREAVES, M. F.; ROITT, I. M., ZAMIR, R. y CARNACHAN, R. B. A.: Effect of anti-lymphocyte serum on responses of human peripheral blood lymphocytes to specific and non-specific stimulants *in vitro*. *Lancet* 2: 1317, 1967.
19. GUTTMANN, R. D.; CARPENTER, C. B., LINDQUIST, R. R. y MERRILL, J. P.: Immunosuppressive site of action of heterologous antilymphocyte serum. *Lancet* 1: 248, 1967.
20. ISHIZAKA, K. y ISHIZAKA, T.: Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J. Allergy* 42, 330, 1968.
21. ORANGE, R. P., VALENTINE, M. D. y AUSTEN, K. F.: Antigen induced release of slow reacting substance of anaphylaxis in rats prepared with homologous antibody. *J. Exper. Med.* 127: 767, 1968.
22. BENACERRAF, B.: Delayed hypersensitivity. In the inflammatory process. 577 pp. Edited by B. W. Sweifach, L. Grant R. T. McCluskey New York Academic press, 1965.
23. LUBAROFF, D. M. y WAKSMAN, B. H.: Delayed hypersensitivity: bone marrow as source of cells in delayed skin reactions. *J. Exper. Med.* 128: 1425, 1968.
24. COCHRANE, C. G. y WARD, P. A.: Role of complement in lesions induced by immunologic reactions. In *Immunology: IVth International Symposium*. 433 pp. Edited by P. A. Miescher and P. Grabar. New York Grune, 1965.
25. KOFFLER, D., SCHUR, P. H. y KUNKEL, H. G.: Immunological studies concerning nephritis of systemic lupus erythematosus. *J. Exper. Med.* 126: 607: 1967.
26. LOBUGLIO, A. F.; COTRAN, R. S. y JANDL, J. H.: Red cells coated with immunoglobulin G.: binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science* 158: 1582, 1967.
27. SALAZAR-MALLEN, M.: Treatment of intractable asthma with diethyl-carbamazine citrate. *Ann Allergy* 23: 534, 1965.
28. ORANGE, R. P.; VALENTINE, M. D. y AUSTEN, K. F.: Inhibition of release of slow-reacting substance of anaphylaxis in rat with diethylcarbamazine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 127: 1968.
29. EDITORIAL: Progress in asthma. *Lancet* 2: 160, 1968.