

## Sobre la presencia de anticuerpos normales en la sangre

POR EL DR. A. SORDELLI

Es un hecho bien conocido que en el suero de muchas especies se puede reconocer la presencia de anticuerpos normales y que no es posible diferenciarlos por ninguno de los métodos conocidos, de los mismos anticuerpos producidos por inmunización. Al referirnos a anticuerpos normales queremos significar aquellos anticuerpos que no aparecen por un acto que se puede reconocer como una inmunización y sí en el trascurso de la vida normal de cada individuo.

La presencia de anticuerpos normales en la sangre puede ser debida, 1.º al pasaje de anticuerpos de la sangre materna durante la vida uterina (v. Groer y Kassowitz); 2.º a la asimilación por el tubo digestivo, de anticuerpos contenidos en la leche de la madre durante la lactancia (Römer); 3.º como consecuencia a la introducción parenteral de algún germen o sus proteínas, sus productos de autólisis o algunas de sus secreciones (toxinas), que no haya sido posible constatar, ya por ser los gérmenes no patógenos o siéndolos por no ocasionar ningún cuadro que pueda reconocerse como enfermedad; 4.º aparición espontánea de los anticuerpos en la sangre como una reacción orgánica, sin que exista una causa aparente o inmediata que lo justifique.

En el primero y segundo de los casos tratase de un tipo especial de inmunización pasiva, en la que los anticuerpos de un animal son introducidos en la circulación de otro de la misma especie. Si la presencia de anticuerpos se debe a una inmunización ignorada como podríamos llamar al caso 3.º o a una reacción orgánica sin causa justificada como es la de caso 4.º es muy difícil decidir y en muchos casos probablemente imposible.

Es sin embargo este problema de la diferenciación de ambos procesos de mucho interés teórico y de interés práctico actual por lo que a la inmunidad natural del hombre para la difteria se refiere.

Aparte de la importancia grande que tiene el problema del paralelismo o divergencia entre el contenido de anticuerpos en los humores y el grado de resistencia a la infección, se puede plantear el asunto en estos términos: dependen siempre los anticuerpos normales de una relación inmediata del huésped con el germen, o aparecen dichos anticuerpos espontáneamente como una función normal del organismo?

Claro está que la exclusión a *priori* de cualquiera de los dos modos es erróneo y que el afán de buscar siempre una relación

inmediata entre el anticuerpo y el germen como causa, no es el único camino justificado.

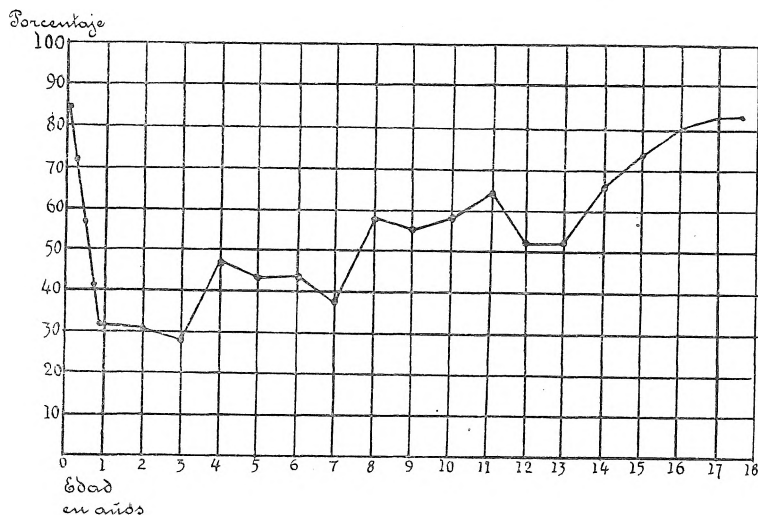
En esta comunicación queremos solamente dejar constancia de algunos hechos conocidos en la literatura y de otros hallados por nosotros que muestran que la aparición de anticuerpos en la sangre puede atribuirse en algunos casos a una función pura del organismo sin intervención del antígeno, y poner además de manifiesto que el contenido de anticuerpos aumenta paralelamente con la edad.

#### ANTITOXINAS NORMALES

*Difteria.*—a) La existencia normal de antitoxina en el hombre se conoce desde los trabajos de v. Fischl y v. Wunschheim y Wassermann que la encontraron en la sangre de los vasos umbilicales de recién nacidos en el adulto.

Este asunto ha cobrado una importancia muy grande merced a los trabajos de Behring y Schick que encontraron un estrecho paralelismo entre la resistencia a la infección diftérica del hombre y la cantidad de antitoxina contenida en la sangre. El empleo de la reacción de Schick y del exacto método de Römer ha permitido estudiar un número grande de casos y hacer estadísticas suficientemente numerosas para permitir conclusiones categóricas.

La siguiente curva (v. Groer y Kassowitz) y cuadro (Park y Zingher) ponen bien de manifiesto que el número de individuos con antitoxina en la sangre aumenta al mismo tiempo que la edad.



Reacción de Schick. (Park y Zingher \*) niños asilados.

Edad en años	Número de sujetos investigados	% Con reacción de Schick, negativa, es decir con antitoxina en la sangre (1)
2 a 4	62	67,8
4 a 6	318	74,3
6 a 8	444	78,2
8 a 10	597	77,4
10 a 12	584	78,6
12 a 14	506	82,3
14 a 16	189	83,6

Sobre el origen de la antitoxina circulante y del estado de inmunidad, es muy difícil pronunciarse, pero recordemos que entre los muchos autores que aceptan el origen de estos anticuerpos normales por inmunización algunos pocos reconocen la posibilidad de su aparición espontánea.

b) La existencia de la antitoxina normal en el caballo, fué comprobada por Roux y Martín, Meade Bolton y Cobett.

Los primeros autores dicen que el suero de caballo normal pudo prolongar la vida de cobayos infectados con relación a los controles. Meade Bolton encontró que entre 12 caballos, nueve no contenían antitoxina, mientras que tres contenían suficiente cantidad de antitoxina para neutralizar con 3 c.c. 10 D. L. M. de toxina. Cobett pudo comprobar que de 14 animales ocho neutralizaban 10 D. L. M. por centímetro cúbico, tres contenían una cantidad mucho menor de antitoxina y los tres restantes no contenían.

Sin embargo no han intentado verificar si había alguna relación con la edad.

Con motivo de estudios realizados por nosotros sobre la producción de antitoxina diftérica pudimos comprobar que los caballos viejos de cualquier proveniencia y de cualquier raza contenían cantidades bastante grandes de antitoxina diftérica, mientras los caballos jóvenes contenían poca o no contenían.

(\*) Collected Studies of the Bureau of Laboratories City of New York. años 1914 y 1915.

(1) Se puede aceptar que el contenido de antitoxina es superior en estos casos a  $\frac{1}{100}$  U. A.

PROTOCOLO I

Contenido de antitoxina diftérica en la sangre de caballos normales

Caballo	Edad	Suero	Toxina (0)	RESULTADO	
1	1 año	1 cc.	00,2	Con la mezcla se inyectan cobayos subcutáneamente.	ed. † en 3 días
2	2 1/2 años	»	»		ed. † en 5 días
3	6 meses	»	»		ed. † en 5 días
4	9 meses	»	»		ed. no muere
5					7 meses
6	2 años	»	»		ed. † en 3 días
345	12 »	»	»		o no muere
347	14 »	»	»		o no muere
355	16 »	»	»		ed. no muere
346	15 »	»	»		o no muere
353	12 »	»	»		o no muere
344	15 »	»	»		o no muere
354	14 »	»	»		o no muere
343	14 »	»	»	o no muere	
351	13 »	»	»	o no muere	
350	14 »	»	»	o no muere	
348	16 »	»	»	o no muere	

*Controles:* con 0,02 de toxina.  
654 † en 5 días  
189 † en 3 días

(1) Los caballos 4 y 5, contienen probablemente antitoxina de origen materno pues mababan aún.

Se realiza una nueva medición con los mismos sueros, usando L<sub>v</sub>+ de la misma toxina, «O» empleada en el experimento anterior. Se mide para cada suero 1/2 unidad antitóxica.

PROTOCOLO II

2 c. c. suero de caballo + 0,48 (L †) de toxina O; 1/2 hora contacto; inyección subcutánea; cobayos de 180 grs.

Caballo	Edad	RESULTADO
4	9 meses	† en 1 día
5	7 meses	† en 1 »
345	12 años	† en 2 días
347	14 »	† en 2 »
355	16 »	† en 2 »
346	15 »	ed. sobrevive
353	12 »	† en 2 días
344	15 »	† en 4 »
354	14 »	† en 2 »
343	14 »	† en 2 »
351	13 »	† en 2 »
350	14 »	† en 2 »
348	16 »	† en 2 »

A pesar de que el tiempo de muerte no sea un método de medida, es en este caso, muy probable que los caballos 4 y 5 contengan menos antitoxina que los demás. El N.º 346 tiene + de  $\frac{1}{2}$  U. A. y el 344  $\frac{1}{2}$  U. A. por c. c.

PROTOCOLO III

Se investiga el contenido antitóxico de una nueva serie de caballos, mezclando 1 c. c. de suero con 0,02 c.c. de toxina (O) e inyectando la mezcla  $\frac{1}{4}$  de hora después subcutáneamente a cobayos de 200 grs.

Caballo	Edad	RESULTADO
326	17	o
317	18	o
310	10 $\frac{1}{2}$	o
312	16	o
313	13	o
325	16 $\frac{1}{2}$	o
184	3	ed. † en 4 días
010	5	ed. † en 5 »
012	3 $\frac{1}{2}$	ed. † en 5 »
011	5	ed. † en 5 »
Control		ed. † en 4 »

Puede pues decirse que el contenido de antitoxina normal en los caballos sigue una ley análoga a la que verifica para el hombre esto es que a mayor edad corresponde mayor cantidad de antitoxina circulante.

Se plantea inmediatamente aquí la pregunta: ¿guarda alguna relación la presencia de antitoxina con un proceso lento e ignorado de inmunización por bacilos de Loeffler o solo se trata de una característica de la especie. Queda como único camino a seguir la prueba experimental, averiguar si el bacilo diftérico es alguna vez huésped del caballo o si es posible demostrar un estado alérgico para las proteínas del bacilo de Loeffler, como se verifica en el hombre y aportar con los datos hallados alguna luz al asunto.

TÉTANO

Mencionaremos especialmente un trabajo de Roemer, quien estudiara la presencia de antitoxina tetánica en los bovinos llegando a establecer una distribución interesante de la antitoxina de acuerdo con la edad del animal investigado. Sus conclusiones son:

1.º La sangre de bovinos (menores de dos años) está libre de antitoxina tetánica y en aquellos casos en que se encuentra debe considerarse como una resorción de la antitoxina contenida en la leche de la madre o del ama.

2.º En un alto porcentaje de bovinos viejos se encuentra antitoxina tetánica. Esta comprobación descarta la creencia actual de que animales normales están libre de antitoxinas.

3.º En cuanto a la causa de la aparición de esta antitoxina es aún un problema sin solución. Sin embargo la presencia de virus tetánico en el contenido intestinal de los bovinos hace pensar en una formación de antitoxina por acción del virus tetánico que ha pasado a los órganos o por la toxina que él ha engendrado.

Con una serie de caballos, la misma utilizada para la difteria se investigó la presencia de antitoxina tetánica siendo imposible constatarla como lo comprueba el protocolo siguiente:

PROTOCOLO IV

Se mezclan 1 c.c. de suero con 0,00004 de toxina tetánica XXXI y se inyecta la mezcla subcutáneamente a cobayos

Caballo	Edad	RESULTADO
355	16 años	tét. † 4 días
346	15 »	» † 4 »
347	14 »	» † 4 »
348	16 »	» † 4 »
350	14 »	» † 4 »
353	12 »	» † 3 »
343	14 »	» † 4 »
344	15 »	» † 4 »
345	12 »	» † 3 »
1	1 año	» † 3 »
2	2 1/2 años	» † 4 »
3	6 meses	» † 4 »
4	9 »	» † 3 »
5	7 »	» † 3 »
6	2 años	» † 3 »
Control	0,00004	» † 4 »
»	0,00002	» † 4 »
»	0,00001	» no muere

Con el objeto de averiguar como se comportaban los bovinos en comparación con los caballos, investigamos antitoxina en cuatro animales jóvenes y tres viejos sin encontrar en 1 c. c. de suero la cantidad de antitoxina capaz de neutralizar un poco más de la dosis mortal de toxina.

PROTOCOLO V

Se mezcla 1 cc. de suero con 0,00004 de Toxina xxxi se inyecta luego subcutáneamente a cobayos

Bovino	Edad	RESULTADO
533	1 año	tét. † 4 días
532	1 »	» † 3 »
O	1 »	» † 3 »
C	1 »	» no muere
I	15 años	» † 4 días
III	15 »	» † 4 »
Control	—	» † 3 »

Estos dos casos merecen ser estudiados aquí con más prolijidad primero por tratarse de una contradicción con lo encontrado por Roemer y luego porque quizá permita conocer algo sobre el origen de la antitoxina normal.

#### AGLUTININAS NORMALES

Con pocas excepciones puede decirse que en el suero de todas las especies se encuentran normalmente aglutininas para uno o varios gérmenes (literatura en Paltauf. Tomo II, 1 pág. 516 y sig. de Kolle y Wass.) y en algunos casos con títulos muy altos.

Según G. Mueller la sangre del feto y del recién nacido contiene aglutininas más raramente o con título más bajo que los adultos.

Gruenbaum comprobó esta diferencia entre la sangre del feto y de la madre.

Pfaundler en niños de poca edad y lactantes no encuentra aglutininas para Coli en título de  $\frac{1}{10}$  mientras en niños mayores alcanza a veces a  $\frac{1}{30}$ .

Kraus y Loew no encuentran aglutininas para B. Coli en los cobayos recién nacidos mientras sí en los adultos.

Nosotros pudimos comprobar que en la sangre de los cobayos se verifica el mismo hecho para el vibrión colérico e igual cosa sucede con el caballo para la disentería tipo Flexner.

#### PROTOCOLO VI

Aglutininas para vibrión colérico. Diluciones de suero activo de cobayo + emulsión de vibrión colérico en solución fisiológica; 2 horas a 37° 2 horas a temperatura ambiente.

Cobayos	Peso	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$
725	500	bacteriol.	bacteriol.	bacteriol.
730	350	+	+	+
723	400	+	+	+
722	190	o	o	o
741	220	o	o	o
750	190	+	o	o

PROTOCOLO VII

Aglutininas para Flexner. (4 tipos distintos). Diluciones de suero de caballo inactivado † suspensión de bacilos en solución fisiológica; 2 horas a 37º, 20 horas temperatura ambiente.

Caballo	Edad	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{100}$
1	1 año	+	0
2	2 $\frac{1}{2}$ años	+	0
3	6 meses	+	+
4	9 meses	+	0
5	7 meses	+	0
6	2 años	+	0
351	13 »	+	+
354	14 »	+	+
343	14 »	+	+
344	15 »	+	+
345	12 »	+	+
348	16 »	+	+
350	14 »	+	+
353	12 »	+	+
355	16 »	+	+
346	15 »	+	+

En estos casos como en los conocidos en la literatura es pues posible comprobar un aumento del título aglutinante con la edad.

HEMOLISINAS NORMALES

La presencia de hemolisinas en la sangre normal de muchas especies animales es un hecho perfectamente establecido, como también las variaciones considerables que existen dentro de la misma especie.

Sachs dice (Kolle Wassermann, Tomo II-2, pág. 799) «Como « hecho general se ha establecido que en la sangre fetal del « hombre y de los animales no se encuentran hemolisinas o se « encuentran en mucho menor cantidad que en la sangre de la « madre. »

En este caso también se verifica pues el hecho interesante que los animales jóvenes tienen menos amboceptores hemolíticos normales que los animales viejos.

Como un ejemplo de la distribución según la edad damos a continuación el único experimento hecho por nosotros.



PROTOCOLO VIII

Hemolisinas normales para glóbulos de oveja. Diluciones de suero inactivado de conejo ÷ 0,5 glóbulos de oveja al 5 ‰; 1/2 hora a 37°; 0,5 complemento cobayo 1/20; 1/2 hora a 37°.

Conejo	Peso	S U E R O		
		0,2	0,1	0,05
1	2800	Hemólisis	Hemólisis	3/4 Hemólisis
2	2600	»	»	Hemólisis
3	2590	»	»	»
726	520	aglut.	1/2 Hemólisis	1/4 Hemólisis
717	500	1/4 Hemólisis	0	0
746	500	0	0	0

Puede verse pues facilmente que los conejos jóvenes contienen mucho menos hemolisinas para glóbulos de oveja que los conejos adultos.

Este caso es particularmente interesante, por cuanto no es posible suponer que la aparición en la sangre del conejo de hemolisinas para glóbulos de oveja, se deba a una introducción parenteral de glóbulos o de otro antígeno que engendre las hemolisinas, pues no se puede invocar la distribución ubicuitaria de los glóbulos rojos, y es a nuestro modo de ver necesario interpretar el fenómeno como una propiedad nueva de las células que aparece con la edad, sea ya generando hemolisinas o ya abandonándolas a la circulación si existían preformadas.

SUMARIO

En la sangre de los caballos, es posible reconocer que la cantidad de antitoxina diftérica, crece con la edad.

No se ha podido comprobar la presencia de antitoxina tetánica en los caballos o bovinos.

En los caballos se ha podido comprobar que la distribución de aglutininas para el tipo Flexner de disenteria sigue la misma ley que la antitoxina diftérica lo mismo sucede en el cobayo para el vibrión colérico.

Las hemolisinas para oveja, contenidas normalmente en la sangre del conejo, sufren un aumento considerable con la edad.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos conocidos en la literatura y los descriptos más arriba, se puede decir que la distribución de anticuerpos normales en la sangre sigue una misma ley: *su aumento paralelamente a la edad.*

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Verteilung der normalen Antikörper im Blute folgt einem bestimmten Gesetze: Die Vermehrung derselben geht parallel dem Alter der Organismen.

CONCLUSIONS

D'après les renseignements existants dans la littérature, et les résultats de nos expériences, on *peut* dire que la présence d'anticorps normaux dans le sang va en augmentant avec l'âge de l'animal.

CONCLUSIONS

It may be said that the distribution of normal anti-bodies in the blood follows a determinate law, viz: they run parallel to age.

BIBLIOGRAFÍA

V. GROER y KASSOWITZ.—*Zeit. für Immunit. Forsch.* pág. 404, 1914; tomo 23, 1914; pág. 277, 1917; pág. 225, 1918 y 1920.

P. H. RÖMER.—*Zeit. für Immunit. Forsch.* pág. 394, 1909.

E. SELIGMANN.—*Zeit. für Hygiene und. Infektions Krankheiten*, pág. 243, 1918.

ROUX MARTÍN.—*Ann. Inst. Pasteur*, pág. 615, 1894, (cit. en Cobett).

MEADE BOLTON.—*Journ. Experimental Medicine*, tomo I (cit. en Cobett).

COBETT.—*Centralblatt für Bakteriologie*, pag. 548, 1899.

---