

ARGUMENTOS EN PRO Y EN CONTRA DE LA TEORIA DE LA INMUNIDAD LOCAL DE BESREDKA

EDUARDO UCROS GARCIA
BOGOTA

En los años de 1920, 21 y 22, lanzó Besredka al mundo científico su teoría sobre la "Inmunidad Local", que está hoy día bastante esparcida, y que por lo seductora que es desde muchos puntos de vista, ha sido tomada y adoptada no solamente por científicos de reconocida fama mundial, sino también por algunas escuelas europeas y americanas. Sin embargo, posteriormente a los estudios de Besredka, muchos autores, incitados quizá por la curiosidad investigadora, por la novedad del tema y por las utilidades prácticas que pudieran sacarse de esta nueva teoría, se han dedicado no solamente a comprobar los experimentos llevados a cabo por el autor de ella, sino a llevar adelante, hasta donde les ha sido posible, los trabajos iniciados por el ya célebre profesor francés.

El resultado de estas nuevas investigaciones ha sido el de confirmar, al menos en parte, los datos obtenidos por Besredka, pero llegando a conclusiones que no están de acuerdo con las emitidas por el autor de la teoría de la "Inmunidad Local". La discrepancia sobre estas conclusiones está basada en la experimentación en animales, practicada con el suficiente control y cuidado que estos asuntos requieren; hablaremos de estos experimentos un poco más adelante, y comenzaremos, primero, por describir los trabajos que llevaron a Besredka a concluir que en la defensa de un organismo contra un *germen determinado*, no intervenía el organismo en su totalidad, sino única y exclusivamente aquel lugar u órgano más receptivo a ese germen y por consiguiente al cual iría a localizarse de preferencia.

Esta teoría admite desde luego la ausencia de *anticuerpos* para la defensa del organismo y por consiguiente niega la propiedad admitida sin restricciones hasta hace muy poco tiempo, de que la inmunidad de un organismo contra un germen determinado, es producida por la introducción dentro de ese organismo, de un elemento especial y conocido en la inmunología con el nombre de *antígeno*, cuya principal propiedad es la de producir *anti-cuerpos*, también especiales, y en este caso específicos, para cada germen, o al menos para gérmenes de la misma familia. El papel exclusivo de los anticuerpos sería el de producir la inmu-

nidad del organismo contra elementos de la misma familia del antígeno que se le había introducido.

La teoría de Besredka puede enunciarse de la siguiente manera: para vacunar un organismo contra la acción nociva de un germen determinado, basta conocer el punto de ese organismo, al cual va a localizarse y a producir sus lesiones características ese germen, y prevenir únicamente esa parte del organismo, lo cual sería suficiente para que no se hiciera receptivo a nuevas inoculaciones, y por consiguiente para que no se produjeran en él las lesiones características que produciría en un animal no vacunado. O más simplemente que previniendo el órgano receptivo a la enfermedad, ésta no se desarrollaría. Para Besredka la esencia de la inmunidad estaría localizada en el punto de elección del germen, y el resto del organismo no intervendría en forma alguna para su defensa.

Resumiendo todo esto, no existiría *inmunidad general*, sino por el contrario, una inmunidad *estrictamente localizada* y vacunando el punto de localización, el organismo no contraería la enfermedad.

Los hechos en que Besredka se fundó para emitir su teoría fueron los siguientes: si afeitando la piel del abdomen de un curí, se frota en este punto una emulsión de *Bacillus Antracis* (Bacteridia Carbonosa), al cabo de algunos días el animal muere, por desarrollo del carbón en él. Para que este fenómeno se produzca es necesaria una dosis suficiente de gérmenes, pues como veremos más adelante, se pueden inyectar pequeñas dosis que no matan el animal por el desarrollo del carbón, pero que sí producen algunas lesiones en la piel, que serían suficientes para que ésta quedara inmunizada por algún tiempo contra el *Bacillus Antracis*. Hizo luégo Besredka inoculaciones por vía intra-peritoneal del mismo germen, y usando el sistema común y corriente para estas inoculaciones, empleando una jeringa y aguja, obtuvo los mismos resultados, es decir, la muerte del animal por el desarrollo del carbón. Ideó entonces el procedimiento de encerrar en ampollas de vidrio delgado la emulsión de gérmenes, e introducirlas dentro del peritoneo con todos los cuidados de asepsia indispensables; al cabo de algunos días, cuando el animal había ya sanado de su herida, eran rotas con algunas precauciones las ampollas que contenían el germen, y el autor sostiene que si el animal no sufre un traumatismo, el carbón no se desarrolla; más adelante citaremos experimentos llevados a cabo por Plotz, posteriores a los hechos por Besredka, y en los cuales este autor dice haber tenido un resultado muy diferente.

Besredka explica estos fenómenos de la manera siguiente:

Admite como punto de localización especial y por consiguiente como la mejor vía de penetración para el *Bacillus Antracis*, la piel en el curí. Por consiguiente al afeitar esta piel y frotar con la emulsión de bacilos, éstos penetrarían en ella gracias a las pequeñas efracciones verificadas con el afeitado, y si la dosis es suficiente, el animal muere de carbón. Al hacer la inoculación por vía intra-peritoneal, con una

aguja, algunos gérmenes quedarían en ésta, y al atravesar la piel del abdomen, la infectarían, produciendo en el animal el carbón, sin que los gérmenes que se encontraban en el peritoneo tuvieran mayor intervención; el animal, como es lógico, también moría al cabo de algunos días. Introduciendo las ampollas en el peritoneo y quedando la piel exenta de gérmenes (pues no se infectaría en el presente caso), el carbón no se produciría por ser la piel el órgano especial de receptividad.

Esto llevó a Besredka a pensar que habiendo una electividad especial por determinados órganos en casi todos los gérmenes, y que penetrando estos gérmenes por cualquier vía que fuera, irían al cabo de un tiempo a localizarse en su órgano de elección, bastaría para inmunizar el organismo contra un germen determinado, el vacunar su órgano de elección únicamente y por consiguiente que este órgano produjera por sí solo la inmunidad que necesita el organismo entero contra determinada enfermedad. Es decir, la vacunación localizada al órgano en potencia de infección y la inmunidad localizada y limitada a este órgano.

Dedicado luégo Besredka a poner en práctica sus conjeturas, observó que si se llevaba a cabo la inoculación por frote en la piel afeitada, de un menor número de gérmenes, el animal hacia en pequeño una pústula maligna que evolucionaba espontáneamente hacia la curación, en un determinado tiempo. Al cabo de algunos días practicaba en este animal una nueva inoculación de un determinado número de gérmenes, que no producía en él fenómeno ninguno. Al inocular un animal que se encontraba en condiciones de nutrición y desarrollo análogas al anterior, con el mismo número de gérmenes, pero que no había recibido la inyección primera, en éste sí se desarrollaba el carbón y moría.

Estos experimentos confirmaron el pensamiento de Besredka, y lanzó entonces al mundo su famosa teoría de la "Inmunidad Local", generalizándola a otros gérmenes como el bacilo tífico y los paratíficos, el estreptococo, el bacilo disentérico, etc.

Más tarde, y como una confirmación a su teoría, inició Besredka el tratamiento de algunas enfermedades por los *anti-virus* o filtrados de gérmenes, que han dado, según parece, muy buenos resultados, y que entre nosotros han sido ya materia de estudio especial por algunos aficionados, y particularmente por el doctor Hernando Acosta, asesorado por el profesor Federico Lleras, en su tesis de grado "Antivirus-Terapia de la fiebre puerperal", y en su trabajo para el concurso de agregación a la Clínica de Maternidad.

El modo de acción de estos antivirus ha sido muy debatido, y hasta el momento actual no existe un acuerdo completo sobre su manera de obrar; para algunos, tal vez demasiado escépticos, estos filtrados no obrarían sino a la manera de una simple proteíno-terapia, teniendo en cuenta que dichos anti-virus no han podido hasta el momento obtenerse completamente desprovistos de albúmina. La cuestión está sobre el tapete y tendremos que esperar investigaciones más a fondo y mejor controladas, para formarnos una opinión al respecto; en todo caso, para

Besredka estos anti-virus obrarían produciendo una "Inmunidad Local".

Al generalizar su teoría a otras enfermedades, Besredka se dedicó a investigar con el estreptococo, inoculado en la oreja del conejo, en el que se produce una placa clásica de erisipela, y dice haber obtenido los mismos resultados que obtuvo experimentando con el bacillus antracis, es decir, que al practicar una segunda inoculación en el mismo sitio, no se produciría ya fenómeno ninguno y que existiría una "Inmunidad Local" adquirida con la primera inyección.

A esta teoría de Besredka han venido a sumarse últimamente las teorías sobre el "Sistema Reticulo-Endotelial", en las cuales encontrarían su explicación algunos de los fenómenos observados por Besredka, y con las que la "Inmunidad Local" tendría un parentesco bastante cercano. Hay que advertir, sin embargo, que el "Sistema Reticulo-Endotelial" obra produciendo *anticuerpos*, que no son admitidos en la producción de la inmunidad, según la teoría *local* de Besredka. No entramos, en esta pequeña dissertación, a establecer las conexiones de las dos teorías por ser la del "Sistema Reticulo-Endotelial" asunto un poco complicado y largo, del cual se podría sacar tema para una obra completa. Bástenos, por el momento, recordar que según estas teorías, las defensas de un organismo y por consiguiente su inmunidad contra las enfermedades, estarían encomendadas a grupos de *células especiales*, que Aschoff, su autor, reúne bajo el nombre genérico de "Sistema Reticulo-Endotelial"; en todo caso tanto la una como la otra, tienden a localizar la inmunidad, la una en un *órgano determinado* y la otra en un *grupo de células* especializadas exclusivamente para ello.

Veamos ahora algunos experimentos llevados a cabo por distintos autores, con el objeto de comprobar las aseveraciones hechas por Besredka en su teoría, y las conclusiones a que estos autores han podido llegar al respecto. En seguida haremos un ligero recuento de algunos hechos reconocidos como innegables tanto en el campo bacteriológico como en el clínico, y que tienen una relación directa con la teoría emitida por Besredka:

Plotz llevó a cabo el experimento verificado por Besredka con la bacteridía carbonosa, e injectó nueve conejos por vía intra-peritoneal, con este germen encerrado en las ampollas de vidrio, siguiendo la misma técnica y con los mismos cuidados descritos por Besredka, y siete de los nueve conejos murieron con las lesiones características del carbón, obteniendo por consiguiente un resultado muy distinto del que dice haber obtenido Besredka con este sistema de inoculación.

En el año de 1922, Gay y Rhodes, experimentando con el estreptococo sobre conejos, en la misma forma en que lo había hecho Besredka, es decir, por inoculación en la oreja y por la vía intra-dérmica, observaron que la inmunidad que se producía en este animal contra la erisipela, tenía una duración que no excedía nunca de tres meses. Inocularon luego conejos por la vía intra-venosa, con el mismo estreptococo, y observaron que con esta inoculación se obtenía una inmunidad mucho

más duradera que la alcanzada con la inoculación por la vía intradérmica. Como puede verse por este experimento, la vía sanguínea sería no solamente mejor desde el punto de vista de los resultados terapéuticos que se quisieran sacar de este hecho, sino que siendo el estreptococo de la erisipela un germen que tiene una electividad especial por la piel, la inmunidad se produciría mejor y más duradera inyectando el germen por la vía sanguínea que por la vía intradérmica, lo cual estaría en contra de uno de los principios admitidos por Besredka en su *teoría*, como es el de que, para inmunizar el organismo contra un germen, el mejor medio, el más seguro y el que produciría por consiguiente una inmunidad más efectiva, sería el de vacunar directamente el lugar u órgano más receptivo.

Soberhein y Muratha, en el año de 1924, hicieron inyecciones a conejos por las distintas vías, con emulsiones de estreptococo erisipelatoso a diferentes títulos, y por consiguiente con desigual número de gérmenes, y llegaron a las siguientes conclusiones con respecto a la virulencia que ese germen desarrollaba, según la vía por la cual era introducido: para matar el animal era suficiente introducir una cantidad determinada de emulsión, igual para todas las inyecciones, pero con un título de dilución que era del uno por diez mil para la vía intravenosa, el uno por cien mil para las vías intradérmica y subcutánea, y del uno por un millón para la vía intramuscular. De donde se puede sacar como conclusión que el estreptococo erisipelatoso, que tiene una electividad especial para la piel, es mucho más virulento, sin embargo, por la vía intramuscular que por la vía intradérmica; que siendo innegable que su punto de elección es la piel, es mucho más sensible el músculo, y que debiera por consiguiente ir a localizarse allí puesto que es éste el órgano de menor resistencia. También este experimento indicaría que sería más racional la vacunación contra la erisipela, por la vía intramuscular, que por las vías intradérmica o subcutánea, teniendo en cuenta que el órgano más sensible reaccionaría con menores dosis, mejor y más rápidamente que cualquiera de los otros. Este raciocinio estaría también en contradicción con la teoría de la "Inmunidad Local".

En 1925, Rivers inyecta un conejo con el estreptococo erisipelatoso por la vía intradérmica, y al cabo de un tiempo, le extrae una determinada cantidad de sangre; deja coagular, extrae el suero y lo mezcla con estreptococos de la misma cepa; inyecta otro animal con esa mezcla y en éste la enfermedad no se produce. Hace el mismo experimento en otro animal, pero inyectando primero el suero sacado del primer conejo inoculado, y a las veinticuatro horas, los gérmenes; observa que no solamente se ha producido una inmunidad en el conejo, sino que el lugar en que se hizo la inyección del suero se ha vuelto más refractario al germen que cualquiera de los otros puntos del cuerpo del mismo animal. Tanto la primera como la segunda parte de este experimento nos comprueban que a pesar de haber sido hecha la inyección en el conejo número 1, por la vía intradérmica, en la sangre de este animal

se encuentra una inmunidad contra el germen que se le ha inoculado, puesto que la adjunción de su suero a otros gérmenes y la inoculación de esta mezcla a un animal no inmunizado, no producen ningún fenómeno; tendremos que admitir por consiguiente la existencia de *una inmunidad que se ha generalizado*. Para acabar de confirmar este aserto, viene la segunda parte del experimento, o sea la inoculación primera del suero, a demostrarnos que el punto de inoculación se hace menos receptivo al germen y desde luego a reafirmar la existencia de *anticuerpos* en la sangre del animal, inmunizado, según Besredka, *localmente* por inyección en la piel.

Gay y Morrisson inyectaron primero conejos por vía intradérmica con aceite de croto, y luego les inocularon el estreptococo, pudiendo comprobar que la inyección inmunizaba al animal contra la erisipela, como si se tratara de la primera inyección vacunante empleada por Besredka en sus experimentos. Hicieron luego inyecciones de otras substancias como el extracto de carne, el caldo de carne, etc., por la vía intra-pleural, y observaron que la inmunidad también se producía, como en el caso del aceite de croto por la vía intradérmica. Tratando de explicarse el por qué de este fenómeno, comprobaron que en el sitio de la inyección se encontraba un considerable aumento de los macrófagos, a los cuales atribuyeron la inmunidad que allí se producía. Al atribuir esta inmunidad a los macrófagos, estos dos autores admitían en cierto modo la teoría del "Sistema Retículo-Endotelial", puesto que el autor de esta teoría coloca a los macrófagos como uno de los elementos de papel importante en este sistema. En cuanto a la defensa obtenida por la vía pleural, estaría en contra de la teoría de la "Inmunidad Local", lo mismo que el hecho de haber sido provocada por substancias completamente extrañas y que no tienen ninguna relación con el germen contra el cual el organismo se defiende, puesto que esto probaría que la tal inmunidad es un fenómeno ciego, que no tendría en cuenta ni la naturaleza de la substancia inyectada, ni el punto de localización del agente ofensivo, sino únicamente, que el organismo se encuentra en la urgente necesidad de luchar contra un agente extraño, que iría de lo contrario a producirle serias perturbaciones en sus funciones, y que ese organismo, al tratar de defenderse contra la substancia (extracto de carne o caldo) que se le ha introducido, produciría el aflujo celular, que lucharía no solamente contra la substancia provocadora, sino que tendría también por algún tiempo la misma propiedad de defensa contra todos los gérmenes que trataran de penetrar en él, o por lo menos contra algunos de ellos, y en el caso particular, contra el estreptococo. Podría atribuirse esta inmunidad producida por el caldo y la carne a una acción proteíno-terápica, pues es bien conocida la propiedad que tienen las proteínas de excitar las defensas del organismo, cuando son introducidas dentro de éste; como ya vimos atrás, es éste el modo de acción que le atribuyen algunos autores a los antivirus preparados por Besredka y que, según él, obrarían provocando la "Inmunidad Local".

Como complemento a los experimentos anteriormente citados de Gay y Morrisson, Mallory y Marble, y más tarde, en 1927, Müller, pudieron comprobar que la inmunidad que se producía en la piel de un animal por una primera inyección intradérmica del estreptococo, no era más duradera que la que producía la inyección de caldo o aceite hecha también en la piel o en la pleura por Gay y Morrisson. Esto no solamente estaría en contra de una teoría hoy día admitida por gran número de autores, como es la de la *vacunación específica* para cada germen, sino que pondría de manifiesto la posibilidad de obtener una inmunidad para las enfermedades, que no tuviera los riesgos que acarrea la introducción de gérmenes patógenos a un organismo, con igualdad de resultados en cuanto a la defensa obtenida y a la duración de esta defensa, que según los autores citados, no sería en ningún caso inferior. Por lo demás, con este último experimento vienen a reafirmarse mayormente las conclusiones a que hemos llegado al exponer los trabajos llevados a cabo por Gay y Morrisson.

Citaremos ahora algunos hechos clínicos que están en franca oposición con la teoría de Besredka:

Es innegable que existen las erisipelas de repetición y ambulatorias, lo que prueba que la "Inmunidad Local", si es que existe, no se produce siempre y de manera constante aun cuando el microbio se haya localizado desde un principio en su órgano de elección; lo mismo podría decirse de las recaídas en la fiebre tifoidea, que son también relativamente frecuentes. En la epidemia de fibre tifoidea que apareció en Santa Marta en los años de 1930 y 1931, se pudo observar que, en contra de los principios básicos de la teoría de Besredka, muchos de los individuos vacunados con su entero-vacuna, sufrieron la enfermedad; lo mismo pudo constatarse en la epidemia aparecida en Charalá.

A estos argumentos en contra de la teoría de la "Inmunidad Local", pueden agregarse algunos experimentos aislados y llevados a cabo por diferentes autores, como son, el de que la inyección de espermatozoides de cualquier animal, a otro de la misma especie y por cualquier vía, da lugar a la formación en ese animal de anticuerpos que destruyen los propios espermatozoides; hay que advertir, sin embargo, que este hecho dista mucho de ser constante. Si se inyecta cristalino de conejo por cualquier vía a una coneja en estado grávido, se observa de manera frecuente, que los pequeñuelos nacen con catarata; esto no solamente prueba que ha habido formación de anticuerpos en todo el organismo materno, sino que estos anticuerpos pasan de la circulación materna a través de la placenta y van a producir lesiones clásicas en el cristalino del embrión.

Por último agregaremos que en los individuos vacunados con la entero-vacuna de Besredka no se encuentran las aglutininas específicas contra el bacilo de Eberth en la sangre circulante; es sabido que en los individuos vacunados con las vacunas inyectables, y durante el tiempo que dura la acción preventiva de la vacuna, se encuentran estas aglutininas.

ninas en la sangre, y estos individuos dan lo mismo que el que ha padecido la fiebre tifoidea, una sero-reacción de Widal francamente positiva; en cambio en los vacunados con la entero-vacuna y que no hayan padecido la enfermedad, da siempre una sero-reacción negativa.

BIBLIOGRAFIA

- Gay.* Journal of Infections Diseases. Tomo 33.
- Rivers.* Journal of Experimental Medicine. Año de 1925, pág. 179.
- Mallory.* Journal of Experimental Medicine. Año de 1925, pág. 475.
- Soberhein y Muratha.* Diario de infecciones e higiene (Alemania). Año de 1924, página 691.

