

G. Mario Rojido

Servicio de Alergia e
Inmunología.
Hospital San Martín-Paraná-
Argentina

Artículo especial

Cien años de anafilaxia

Verano de 1901..... nació el siglo XX. A bordo del yate "Princesa Alicia", Charles Robert Richet, fisiólogo (1850–1935) y Paul Portier, zoólogo (1866–1962), investigadores de la expedición oceanográfica, son invitados por el Príncipe Alberto I, mecenas de las ciencias marinas para investigar la tolerancia al veneno de un Celenterado llamado *Physalia Physalis* que al verse amenazado inyectaba neurotoxina por medio de sus tentáculos¹.

Los dos investigadores tenían conocimientos previos sobre un fenómeno llamado profilaxis, consistente en la adquisición de resistencia frente a las infecciones y obtenida mediante inyecciones de pequeñas dosis de los gérmenes que las causaban. Con las anémonas de mar, su objetivo final era desarrollar un antisuero protector para bañistas o buceadores cuando fueran circunstancialmente inoculados por estas criaturas³.

A su regreso a Francia, para continuar sus investigaciones y no disponiendo de *Physalia* recurrieron a la anémona sulcata (*ortiga de mar*) que obtenían en gran cantidad en las costas rocosas del mar Mediterráneo. Ellos intentaron probar que cantidades no mortales del veneno, podrían conferir protección –phylaxis– aplicando dosis crecientes a perros de experimentación. A los pocos días de tolerar la primera dosis y ante la natural sorpresa de los investigadores, Neptuno, uno de los perros, muere dramáticamente veinticinco minutos después de ser inyectado por segunda vez, en un cuadro de vómitos, diarrea sanguinolenta, síncope, inconciencia y asfixia^{2,4}.

El fenómeno resultó ser lo opuesto a su hipótesis de trabajo que era investigar fenómenos de protección¹.

Al obtener el resultado contrario la palabra más adecuada que encontró Richet fue "ana-phylaxis", tal como llega a nuestros días, 100 años después. Por ese entonces manifestó: "*una nueva idea necesita de una nueva palabra en nombre de la precisión científica de la lengua*"*.

Estos estudios pronto tuvieron una significativa trascendencia en la comunidad científica de la época y el Príncipe Alberto I, quien auspiciaba las investigaciones desde el Instituto Oceanográfico del Principado de Mónaco, ordenó la emisión de una estampilla postal alusiva al descubrimiento en 1901.

Richet enfatizó que para obtener una reacción anafiláctica era preciso un lapso de por lo menos 10 días entre la primera y la segunda inyección y que una vez inducido el estado de anafilaxis, éste persistía por varias semanas. En sus conclusiones, los autores remarcaban la analogía entre la "inmunidad disminuida" en la anafilaxis y la "inmunidad disminuida a la tuberculina" reacción demostrada por Koch en 1891*.

Para comprender las implicancias y consecuencias de este evento a la luz de nuestros conocimientos actuales, es necesario conocer el entorno de un siglo que llegaba a su fin y de otro, aún más trascendente, que comenzaba y cambiaría para siempre la historia del hombre.

Por esa época, numerosos pioneros orientaban sus investigaciones hacia

las causas por las cuales el organismo pudiera ser capaz de reaccionar defensivamente ante la enfermedad y sus toxinas.

Recordemos a Louis Pasteur (1822-1895) y sus colaboradores, quienes en un increíblemente corto lapso de tiempo, entre 1879 y 1884, investigaron toxinas del cólera, ántrax y erisipela y describieron las técnicas generales que Pasteur llamó "vacunación" en homenaje a Edward Jenner (1749-1823) por su inoculación contra la viruela obtenida de pústulas vacunales de ordeñadoras del ganado^{3,4}.

Roux y Yersin, identificaron la toxina diftérica en 1888 y Shibasaburo Kitasato (1856-1931) –asistente de Robert Koch (1843–1910)– la toxina tetánica en 1890. Estos hallazgos condujeron a Kitasato y von Berhing a la producción de la antitoxina tetánica en 1891.

Casi inmediatamente después, Emil von Behring (1854-1917) logró producir la antitoxina diftérica, avance que permitió tratar el primer caso de difteria con antitoxina en 1891. Para 1894 su prescripción ya fue regular en clínica médica. Este descubrimiento le valió a von Behring el primer Premio Nobel de la historia, el 12 de Diciembre de 1901^{3,4}.

Además del conocimiento de toxinas y antitoxinas, los investigadores fueron acumulando información sobre propiedades de otras sustancias que posteriormente llamarían antígenos y anticuerpos. Esta información sería invaluable y necesaria para interpretar e investigar el fenómeno anafiláctico.

En 1889 Charring y Roger demostraron que el suero de animales inyectados con *Pseudomona Pyocyaneus* podía aglutinar a estos microorganismos y en 1896, Durham y Gruber logran conocer la especificidad de la reacción de aglutinación.

En 1898 Jules Bordet (1870-1961) demostró que estos fenómenos dependían de dos factores existentes en el suero: un factor específico estable al calor, más tarde llamado "Anticuerpo" y una sustancia termolábil inespecífica que él llamó "alexina" -sustancia de la sangre que extermina microbios- pero que desde Ehrlich ha sido llamado "Complemento"^{2,4}.

En 1897 Krause descubre la reacción de precipitinas y en 1903 von Dungern dedica su revisión a la actualización de los conocimientos que se tenían hasta entonces sobre anticuerpos, monografía que llamó "Die Antikörper".

Si bien el descubrimiento de la anafilaxia por Richet y Portier fue el inesperado resultado de sus estudios sobre la anémona de mar, los hallazgos científicos tienen precursores y la anafilaxia no es ajena a este dictado⁴.



Charles Richet, el Príncipe Alberto I, Paul Portier y un asistente en el laboratorio del yate Princesa Alicia.

Remontándonos a la primera mitad del siglo XIX, más precisamente en 1839, Magendie describe la muerte repentina de perros como consecuencia de repetidas inyecciones de clara de huevo.

En 1893, von Behring señala que los conejillos de indias frecuentemente reaccionaban a la segunda inyección de toxinas después de transcurrir un tiempo de la primera; en su exposición él llamó a este fenómeno "reacción paradójica a la toxina".

En 1894, Flexner en conejos y Herricault en perros, reportaron que la segunda aplicación de un suero extraño desencadenaba una reacción violenta no vista con la primera^{1,2}.

Con el aliciente de Paul Richet, Nicolas Maurice Arthus (1862 – 1945) demuestra la reacción inflamatoria desarrollada en un mismo lugar de la piel después de repetidas inyecciones de suero en la piel de conejos. Esta respuesta que ahora llamamos Reacción de Arthus, él la llamó, inapropiadamente, "anafilaxia local"¹.

Arthus también reportó que la sensibilidad de los conejos al suero de caballos por inyección local o intraperitoneal podía conducir a una severa y a veces letal respuesta sistémica cuando eran reinyectados con suero en las venas de sus orejas. De esta manera pudo demostrar que la anafilaxia no requería que la sustancia sensibilizante fuese solamente una toxina como Richet había creído.

En 1891, poco tiempo después de la introducción de los tratamientos con antitoxinas, numerosos informes fueron publicados describiendo reacciones en pacientes que recibían antitoxinas obtenidas de suero de caballo.

En 1903 Clements von Pirquet (1874-192) y Béla Schick (1877-1967) observaron que un niño que había re-

cibido una segunda inyección de antitoxina presentó síntomas clínicos que sucedieron diez días después de haber recibido la primera dosis; tal hallazgo les permitió hipotetizar que el tiempo de incubación previo a las manifestaciones clínicas de la reacción es el tiempo necesario para la formación de anticuerpos³.

Estas investigaciones condujeron a von Pirquet y Schick a realizar su monumental monografía "Enfermedad del suero" cuya vigencia perdura hasta nuestros días y su lectura es un deleite para ávidos lectores de la historia.

En 1905, Milton Rosenau (1869–1946) y John Anderson (1873–1958), dos fisiólogos estadounidenses, demostraron en su trabajo que el fenómeno de la anafilaxis se produce después de cada inyección de suero, incluso cuando la inyección es muy pequeña pero sin embargo, suficiente para anafilaxar a un animal y aportaron ejemplos de anafilaxis causados por sustancias orgánicas como leche, suero, huevo y extracto de músculo. Especificaron la reacción y mostraron claramente que de todos los sujetos, el conejillo de indias parecía ser el más sensible en términos de anafilaxia^{1,3,4}.

En 1906, von Pirquet publicó un artículo en el cual acuña los términos "alergia", "alérgico" y "alergenos" dejando debidamente aclarado que sólo debían ser aplicados a reacciones inmunológicas⁴.

Simultáneamente y en los años posteriores a 1901, Richet continuó con sus investigaciones sobre el fenómeno anafiláctico. Sus trabajos arrojaron luz a la patogenia de la anafilaxia; así por ejemplo, interpretó que el factor anafilatógeno podía transferirlo a un animal normal con sangre de un animal sensibilizado, fenómeno que hoy conocemos como anafilaxia pasiva.

Clínicamente clasificó en cuatro grados, según la severidad, a las reacciones anafilácticas sufridas por los perros de experimentación y que guardan estrecha relación con las manifestaciones clínicas en seres humanos y por primera vez menciona como "shock anafiláctico" la tercera forma de reaccionar⁵.

Afirmó que todas las proteínas sin excepción pueden producir anafilaxia y diferentes experimentos le permitieron determinar la especificidad de la misma.

Corroboró los experimentos sobre alergia alimenticia ya descrita por Rosenau y Anderson en 1906, además de establecer que la sensibilización inducida por vía digestiva podía resultar anafilaxante cuando se repetía el contacto con el antígeno tanto por la misma vía como por vía parenteral. También la mayor capacidad de sensibilización de las proteínas crudas de origen animal sobre las cocidas

y de acuerdo con Wells y Osborne, las proteínas vegetales también podían resultar sensibilizantes⁶.

Posteriormente en París, en 1911, Richet recopiló y publicó sus investigaciones en la monografía "Anaphylaxie", que fuera considerada junto a otros de sus numerosos aportes a la ciencia, para que el Comité de Premios Nobeles del Instituto Karolinska le otorgara el preciado lauro el 11 de Diciembre de 1913⁷.

Por su interés científico e histórico transcribimos a continuación la traducción del trabajo.

ACTION ANAPHYLACTIQUE DES CERTAINS VENIMS

Original de Richet y Pirtier

CHARLES RICHEL Y PAUL PORTIER

COMPTE RENDU SOCIÉTÉ BIOLOGIE 54; 170-2, 1902

*Traducción del Trabajo Original
Facilitado gentilmente por el Dr. Wenceslao Sánchez de la Vega,
Presidente de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología
Clínica, 1983-1985*

Llamamos Anafilaxia (lo contrario de filaxia) a la propiedad que tiene un veneno de disminuir la inmunidad en lugar de reforzarla, cuando es inyectado en dosis no mortales.

Es probable que la mayor parte de los venenos entren en esa categoría; pero, como se ha atendido sobre todo a su acción profiláctica o vacunante, muy poco se ha investigado metódicamente, hasta ahora, desde ese punto de vista.

El veneno extraído de los tentáculos de las Actinias da un magnífico ejemplo del efecto anafiláctico.

No describiremos aquí el envenenamiento por actinotoxina.

En general, los efectos son casi los mismos que los de la toxina extraída de los tentáculos de las Fisalias, toxina que hemos estudiado en el curso de una expedición realizada por el Príncipe Alberto de Mónaco en el yate "Princesa Alicia".

Será suficiente decir que el veneno de los tentáculos de las Actinias, en solución glicerínada, es mortal por inyección endovenosa en el perro, cuando la dosis inyectada sobrepasa los 0,15 cm³ por kilogramo. Cuando la dosis se encuentra entre 0,15 cm³ y 0,30 cm³ la muerte sobreviene en 4 ó 5 días. Por encima de 0,30 cm³, en algunas horas.

Con dosis inferiores a 0,15 cm³, el animal, salvo al-

gunas excepciones, sobrevive después de un período de alteraciones que duran 4 ó 5 días. Pero si, en lugar de inyectar animales normales, se inyectan perros que hayan recibido 2 ó 3 semanas antes una dosis no mortal, entonces las dosis de 0,08 cm³ a 0,25 cm³ conducen rápidamente a la muerte, lo que demuestra el efecto anafiláctico de la primera inyección.

- Mathurin: (había recibido 23 días antes 0,10 cm³): 0,25 cm³. Muerto en tres cuarto de hora.

- Galateé: (había recibido 16 días antes 0,12 cm³): 0,12 cm³. Muerto en la noche.

- Pierrot: (había recibido 15 días antes 0,08 cm³): 0,16 cm³. Muerto en media hora.

- Diana: (había recibido 18 días antes, toxina precipitada por alcohol): 0,08 cm³. Muerto en una hora y media.

- Choralosa: (había recibido 14 días antes 0,06 cm³): 0,10 cm³. Muerto en una hora y media.

- Neptuno: (había recibido 22 días antes 0,10 cm³): 0,10 cm³. Muerto en veinticinco minutos.

- Epagnuel: (había recibido 15 días antes una inyección de toxina calentada): 0,25 cm³. Muerto en dos horas.

Nuestras experiencias muestran un hecho no previsto; que el efecto anafiláctico tarda en producirse.

Si la segunda inyección se realiza poco después de la primera, el animal se comporta como un animal normal.

Nosotros tenemos en estos momentos varios perros que han recibido en una primera inyección 0,12 cm³; luego 0,12 cm³, tres, cuatro o cinco días después, que se encuentran en buen estado de salud.

Si esta segunda inyección tuviera lugar 15, 20 ó 25 días después de la primera, éstos morirían, probablemente con tanta rapidez, como los perros que hemos puesto en el ejemplo de arriba.

Es de destacar que los perros anafilactizados estaban todos en excelente estado de salud, de buen humor, atentos, el pelo brillante, de buen apetito, aumentando de peso después de la baja de peso en los tres o cuatro primeros días.

Varias hipótesis pueden darse para explicar estos hechos, que sorprenden en un principio. Hay experiencias en curso para resolverlas. Nos conformaremos solamente en llamar la atención sobre la analogía entre esta inmunidad disminuida (anafilaxia) después de la inyección de actinotoxina y la inmunidad extremadamente disminuida de los animales tuberculosos, contra la tuberculina.

BIOGRAFÍA DE CHARLES ROBERT RICHEL, FISIÓLOGO, 1850–1935

Nació en París el 25 de agosto de 1850, hijo de Alfredo Richet y de su esposa Eugenia. Su padre era Profesor Titular de Clínica Quirúrgica en la Facultad de Medicina.

Estudió en su ciudad natal donde se graduó de Doctor en Medicina en 1869, Doctor en Ciencias en 1878 y a partir de 1887 se desempeñó como Profesor de la Cátedra de Fisiología en la Facultad de Medicina de París.

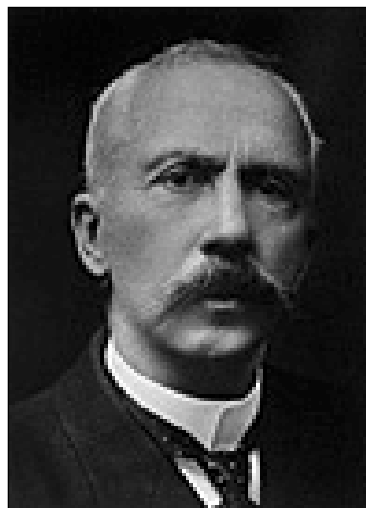
En 1877, se casó con Amelia Aubry y de su unión nacieron 5 hijos varones, Georges, Jacques, Albert, Alfred y Charles y dos hijas, Luisa (Mme Lesné) y Adela (Mme le Ber).

Charles Richet hijo, como su padre, fue Profesor en la Facultad de Medicina de París y a su vez fue sucedido por su hijo Gabriel Richet.

Durante 24 años, desde 1878 a 1902 fue editor de la Revista Científica y desde 1917, co-editor del Journal de Fisiología y Patología General. Fue también editor del Diccionario de Fisiología (1895-1912) del cual se publicaron nueve volúmenes.

Publicó artículos sobre fisiología, química, patología experimental, fisiología normal y patológica y numerosas investigaciones realizadas en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina, entre los que se destacan Jugos gástricos en hombres y animales (1878), Lecciones sobre músculos y nervios (1881), Lecciones sobre temperatura animal (1884), Ensayo sobre psicología (1884) y Recuerdos de un fisiólogo (1933).

Trabajó sobre los mecanismos fisiológicos de la termoregulación en animales de sangre caliente. Antes de sus investigaciones sobre polipnea y temblor causados por temperaturas extremas, poco era conocido sobre los métodos por los cuales los animales que carecen de transpiración cutánea se protegen del exceso de calor y sometidos a enfriamiento pueden nuevamente calentarse a sí mismos.



Dr. Richet.

En terapéutica experimental, Richet demostró que la sangre de animales vacunados contra una infección, protege contra la enfermedad (1888). Aplicando estos principios a la tuberculosis, realizó la primera inyección seroterapéutica en el hombre el 6 de diciembre de 1890.

En 1900, demostró que la alimentación con leche y carnes rojas (zooterapia) pueden curar a perros tuberculosos. Un año después estableció que disminuyendo el cloruro de sodio en los alimentos, el bromuro de potasio utilizado para el tratamiento de la epilepsia rendía tan efectivamente que la dosis terapéutica podía disminuirse de 10 a 2 gramos.

Creó la palabra Anafilaxia para designar la sensibilidad desarrollada por un organismo después de recibir una inyección parenteral de un coloide, sustancia proteica o toxina. De hecho, afirmó que la aplicación de sustancias proteicas modifica profunda y permanentemente la constitución química de los fluidos corporales. Los aportes de la anafilaxia en medicina son extremadamente numerosas y entre ellas demostró los fenómenos de la Anafilaxia Pasiva y la Anafilaxia *in vitro*.

La mayoría de los trabajos de Fisiología de Charles Richet, publicados en diversas revistas científicas fueron recopilados y publicados en *Travaux du Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris* (Alcan, París, 6 vols. 1890-1911).

En 1911 publicó su celebre monografía "Anaphylaxis" donde asienta sus experiencias hasta esa fecha. Debido a sus investigaciones sobre la anafilaxia, el Instituto Karolinska le adjudicó el Premio Nobel de Medicina que le fue otorgado el 11 de Diciembre de 1913.

Entusiasta de la incipiente aviación participó en diseños de aeronaves y entre sus recreaciones dedicó parte de su tiempo a escribir novelas, poemas y obras de arte dramático.

Murió en París a los 85 años, el 4 de diciembre de 1935.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richet Ch. Anaphylaxis. A facsimile of the first English edition (1913). Oxford Historical Books, Abingdon, 1989.
 2. Bonini S. y col. "Ancestors of Allergy" editado por Marion Merrel Down inc.
 3. May Ch. D. The ancestry of allergy: being an account of the original experimental induction of hypersensitivity recognizing the contribution of Paul Portier. *J. Allergy Clin. Immunol.* April 1985; Vol. 75, pages 485-495
 4. Becker E. L. Elements of the history of our present concepts of anaphylaxis, hay fever and asthma. Review. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999; Vol. 29, pages 875-895.
- (*) Nobeles y Museos, sitio oficial de la Fundación Nobel.