

# De la Alergia Clínica a la Alergia Molecular: Concisa historia de cien años

From Clinical Allergy to Molecular Allergy: A brief history of a hundred years

Wenceslao Sánchez de la Vega<sup>1</sup>, Ernesto Sánchez de la Vega<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vicepresidente de Fundaler, <sup>2</sup> Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Fernández

Autor para correspondencia: Wenceslao Sánchez de la Vega, Arenales 3743 PB (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: olwen@fibertel.com.ar

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2007;38(3):91-106

**Palabras clave:** historia, alergia, clínica, molecular.

**Keywords:** history, allergy, clinical, molecular.

## La proto-alergia

Posiblemente la más antigua descripción de una reacción alérgica sea la referente a Menes, faraón de la primera dinastía, fundador de Menfis y unificador del antiguo Egipto. Menes falleció en el año 2621 a.C., presumiblemente a raíz de la picadura de un insecto, ya que en su tumba estaba dibujada una gran avispa y los jeroglíficos acompañantes parecieran indicar que su muerte hubiera sido debida a un shock anafiláctico [1]. De todas las enfermedades alérgicas, el asma ha sido la que con más frecuencia ha sido comentada por los médicos de la antigüedad. Ya en 1792 a.C., el código de Hammurabí hacía referencia a dificultades respiratorias y a un aparato para facilitar la respiración. Igualmente, el papiro de Ebers, del año 1550 a.C., recomendaba inhalaciones en el caso de dificultades respiratorias [2].

Hipócrates, médico griego (460-373 a.C.), es considerado el *Padre de la Medicina*. Consideraba al asma como consecuencia de un desequilibrio en los humores que causaba flemas que ascendían al cerebro, pasaban por la pituitaria, se condensaban en la cavidad nasal y fluían a los pulmones. A su vez, los pulmones podían bloquearse por un exceso de catarro y correlacionaba a la enfermedad con el clima y el lugar. Redactó para los médicos el juramento hipocrático.

Más tarde, Galeno (131-210), médico y filósofo griego que ejerció en Roma, Avicena (980-1037) entre los árabes y Maimónides (1139-1209) entre los judíos también dieron consejos sobre como tratar el asma [3].

El primer emperador romano, Augusto, padecía de catarro y dificultad respiratoria en la primavera, típicas enfermedades alérgicas. Otros miembros de su familia padecían los mismos trastornos. Esta sería la primera evidencia comprobada de his-

toria familiar de alergia. También se sabe que Séneca padecía de asma [4].

Hay que llegar al año 1552, a Girolamo Cardano, famoso médico de la Universidad de Pavía [5], para encontrar la primera cita concreta de una relación entre el asma y un factor causal. Cardano había sido convocado por el arzobispo de Edimburgo, en un viaje que duró en esa época seis semanas, para tratar su asma, obteniendo un gran éxito al recomendarle, entre otros consejos, que retirara de su dormitorio la almohada de plumas con la que dormía.

Se cree que el primer tratado inglés sobre asma fue escrito, en 1698, por John Floyer (1648-1734), médico, que sufría dicha enfermedad. Otras descripciones del asma fueron realizadas, también, por otros médicos que padecían tal afección, como Laennec (1781-1826), Salter [6] (1823-1871) y Trousseau (1801-1867). Este último se refería a los ataques de asma como la epilepsia de los bronquios.

Respecto a la fiebre del heno, en 1819, John Bostock (1773-1846) la describió fielmente y la denominó *catarrhus aestivus* [7]. Supuso que era debida a influjos meteorológicos y a los efluvios del pasto seco, dándole el nombre *hay fever*, tomado de la jerga popular. Pero fue en 1873, cuando Charles Blackley [8] (1820-1900) demostró, en su misma piel, la relación causal entre los pólenes y el catarro estival. Blackley, modesto médico de barrio de Yorkshire, poco antes de que se le produjera su ataque anual, puso, por azar, agua en un florero de su casa y en el que alguien había colocado algunas hierbas recién florecidas. Poco tiempo después empezó a sentir los clásicos síntomas del catarro estival. Al interrogarse sobre este hecho, advirtió que las hierbas en cuestión no eran de su localidad sino que eran de una variedad que florecía más temprano que las de su comarca. Blackley hizo numerosos estudios al espec-

to, como escarificaciones en su piel, e incluso el conteo de los pólenes en la atmósfera, todo lo cual lo llevó a la conclusión de que la causa del llamado catarro estival no era la luz, ni la humedad, ni el pasto seco ni otras muchas causas que habían sido esgrimidas, sino los pólenes, lo que publicó en su *Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus*. Casi simultáneamente, Morrill Wysman [9] (1812-1903), en EE.UU., publicaba en 1872 *Autumnal catarrhus* en el que hacía responsable de la fiebre del heno, a la ambrosía.

## La anafilaxia como antecedente de la alergia



Podríamos decir que el conocimiento científico de la alergia se establece a partir del comienzo del siglo XX, cuando Paul J. Portier (1866-1962) y Charles R. Richet (1850-1935) [10] describen el fenómeno de la anafilaxia en 1902 y Clemens von Pirquet (1874-1929) [11] crea el concepto de alergia, en 1906.

Antes de que Richet describiera el fenómeno de la anafilaxia, ya Magendie, en 1839, había señalado que los conejos podían morir después de inyecciones repetidas de albúmina de huevo. Posteriormente otros autores, como Koch en 1890, von Behring en 1893, Flexner en 1894 y Richet y Hericourt en 1896, observaron que las inyecciones repetidas de tuberculina, toxina diftérica, suero humano y suero de anguila, respectivamente, eran capaces de provocar serias reacciones e incluso matar a los animales de experimentación. Sin embargo tales observaciones concluyeron sin explicaciones acertadas y sin que tuvieran repercusión alguna.

Fueron los trabajos de Richet y Portier, en 1902, iniciados en su comunicación *De l'action anaphylactique de certains venins* los que llamaron la atención sobre cómo se desarrollaba la hipersensibilidad en un animal.

Por aquella época, la medicina había logrado uno de sus mayores éxitos con la obtención y aplicación del suero antitetánico, pero sobre todo del antidiftérico, que había salvado la vida de miles de niños. Por ese motivo, von Behring (1854-1917) había obtenido el primer premio Nobel de Medicina y Fisiología, en el año 1901.

Richet y Portier estaban interesados, también, en la obtención de una vacuna y un suero que neutralizara el efecto de la toxina de las fisalias que tocaban, durante el buceo, a los buscadores de perlas.

En realidad el interés último lo tenía un personaje de la época, el príncipe Alberto de Mónaco, quien estaba interesado en la pesca de perlas en las inmediaciones de las islas Azores. Como los pescadores de las mismas tenían que bucear profundamen-

te y pasar bastante tiempo en el agua para conseguir las ostras del fondo marino, corrían el peligro de ser tocados por las fisalias con los consiguientes contratiempos de dermatitis, urticaria y/o shock. El príncipe Alberto de Mónaco era una autoridad en el estudio de la vida marina. Dueño del casino homónimo, invertía grandes sumas de dinero, obtenidas de sus ganancias, en mantener un yate lujoso el “Princess Alice”, en el que había montado un verdadero laboratorio flotante. Invitó, entonces, a Portier, zoólogo y a Richet, fisiólogo, a un viaje, mezcla de recreo y de estudio, para investigar las propiedades tóxicas de las fisalias. Hicieron así una excursión a las islas Azores, para conseguir un suero antitoxina que neutralizara la toxina de las medusas. Comenzaron a hacer las primeras experiencias a bordo, de las que dedujeron que de los tentáculos de las fisalias podían obtenerse extractos acuosos o glicerizados que resultaban sumamente tóxicos para los conejos y los patos.

Richet era profesor de fisiología, de gran prestigio y hombre de grandes inquietudes. Había ideado el suero fisiológico y era amante de las letras y de la música. Había compuesto, incluso, dos obras teatrales *Sócrates* y *Circe* y compuso *Las fábulas para grandes y chicos*. Escribió *La selección humana* y dos tomos de un *Tratado de Metafísica*. Se interesó, también, por la aviación. Fue promotor de la construcción de un avión, en 1890, que logró volar unos cientos de metros.

Regresados a Francia, Richet no pudo hacerse con más fisalias, por lo que prosiguió sus trabajos con tentáculos de actinias que podía conseguir en gran cantidad en las costas de su país. A semejanza con las fisalias cubría los tentáculos de las actinias con glicerina. Como las sustancias activas eran muy solubles en esa sustancia, obtenía, por este sencillo procedimiento, varios litros de un líquido sumamente tóxico.

Para la determinación cuantitativa de la toxicidad y dosis mortal de la toxina utilizaron perros, en los que observaron que la mayor parte, con una dosis submortal, morían entre los 4 a 5 días de la inyección. A los perros que no morían se los dejaba hasta una recuperación completa y se los utilizaba, unos días después, para una segunda experiencia. Apareció, entonces, un hecho sorprendente que motivó la siguiente observación de Richet: “*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. Si esta segunda inyección tuviera lugar 15, 20 o 25 días después de la primera, los perros morían con suma rapidez*”. Richet no podía dar una explicación a este fenómeno. Lo único que expresó, como lo dice en su trabajo, fue que “*muchos venenos poseen la notable propiedad de aumentar en lugar de disminuir la sensibilidad del organismo frente a su acción*”. Creía, así, que esta propiedad era exclusiva de los venenos o toxinas. Para este efecto notable propuso el nombre de *anafilaxia*, en el sentido de desprotección, por oposición a *filaxia*, que tenía el significado de protección, o sea de inmunidad. Había aparecido una hipersensibilidad que superaba a la misma inmunidad.

La palabra anafilaxia, y esto era lo importante, encerraba una profunda contradicción, que consistía en que una sustancia podía inmunizar y al mismo tiempo estimular de modo enorme la sensibilidad.

**Con estos experimentos quedaron claramente establecidos dos hechos: 1) la necesidad de una primera inyección y 2) la necesidad de un espacio de tiempo entre la primera y la segunda inyección.**

¿Por qué, entonces, no ya un breve, sino un brevísimo artículo, que ocupaba, apenas, dos carillas había provocado tanto revuelo?

La explicación era que Richet había dado a ese fenómeno un nombre especial.

Sir Almorth Right [12] recomendaba a las personas dedicadas a un trabajo científico que designaran con un nombre latino o, mejor aún, griego, a todo fenómeno que descubrieran, no sólo para recabar la prioridad de su descubrimiento, sino también como trompeteros que concitaran su atención. Se debe agregar a esto que Alberto de Mónaco había hecho imprimir en su principado, en el año 1901, unos sellos postales, conmemorativos, con la palabra anafilaxia acompañada con las efigies de él mismo, así como las de Richet y Portier [13]. Es llamativo que tal sello saliera a la circulación bastante antes de que el trabajo sobre la anafilaxia apareciera en una revista científica. No hay duda de que este hecho habría contribuido, también, a llamar poderosamente la atención tanto de legos como de entendidos. En 1913, Charles R. Richet recibió, por sus trabajos sobre la anafilaxia, el premio Nobel.

## El fenómeno de Arthus



En 1903, Nicolas Arthus (1862-1945), trabajando en el Instituto Pasteur de Lieja, describe el fenómeno que lleva su nombre [15]. Consistía en que si las inyecciones en los conejos, en lugar de hacerse por vía endovenosa, se hacían por vía subcutánea y se repetían cada seis días, a la cuarta inyección aparecía en el lugar de la inyección una induración inflamatoria y, posteriormente, necrosis.

**Esta reacción fue interpretada, erróneamente, por Arthus como una anafilaxia local**, que hoy en día, bien conocemos, se debe a inmunocomplejos que se depositan en los vasos.

El otro gran aporte de Arthus apareció en otro trabajo posterior. En sus ensayos utilizó no sólo suero de caballo, sino también leche de vaca. Sin embargo el suero equino resultaba inocuo si previamente el conejo había sido inyectado con leche de vaca e, inversamente, la leche de vaca era inocua si al conejo se lo había tratado, previamente, con suero equino. Con esto introdujo el concepto de especificidad, es decir que la sus-

tancia utilizada para el desencadenamiento de la reacción debía ser idéntica a la sustancia empleada en el tratamiento previo. Esta ley se mantiene para sustancias aparentemente diferentes, que comparten epitopes semejantes.

Con estas experiencias se dejó sentado, también, que esta capacidad de inmunizar y al mismo tiempo estimular excesivamente la sensibilidad no era privativa de las toxinas.

**De ahí se extrajeron las siguientes conclusiones: 1) la sensibilización era específica; 2) era necesario un espacio de tiempo entre la primera y la segunda inyección; 3) cada especie animal reaccionaba de una manera diferente; 4) la anafilaxia era debida a los anticuerpos desarrollados como consecuencia de la introducción de una sustancia extraña.**

**Sin embargo, la contradicción seguía. Cómo era posible que los anticuerpos pudieran proteger, creando inmunidad, y por otro lado desproteger, provocando, al mismo tiempo, hipersensibilidad, ya fuera del tipo anafiláctico o de otro tipo como el fenómeno de Koch.**

## Nace la alergia



La *alergia* nace el día 24 de julio de 1906, en la página 1457, volumen 30, de la revista *Münchener Medizinische Wochenschrift (Medicina Muni-quesa Semanal)*.

Von Pirquet ya conocía algunos fenómenos de hipersensibilidad, **como la anafilaxia, la reacción de Arthus, la enfermedad del suero y el fenómeno de Koch**, entre otros. Postuló, entonces, que un primer contacto con algunas sustancias podía dar origen a un estado de inmunidad, sin injuria alguna para el organismo, ya fuera animal o humano pero, **a veces**, un segundo contacto podía provocar una hipersensibilidad, con injuria tisular. En el primer caso, el desarrollo de inmunidad sería para von Pirquet la manera normal de reaccionar, en el segundo caso sería una manera diferente, otra ( $\alpha\lambda\lambda\omicron\sigma$ ) reacción ( $\epsilon\rho\gamma\omega\nu$ ); **sería una alergia**. La inmunidad y la hipersensibilidad pueden estar, por consiguiente, estrechamente vinculadas, decía von Pirquet, y agregaba: “*La persona vacunada contra la viruela se conduce respecto de la linfa de la vacuna; el sifilitico, respecto del virus de la sífilis; el tuberculoso, respecto de la tuberculina, y la persona inyectada con suero, respecto de este mismo suero, de un modo distinto de aquella que no ha estado previamente en contacto con tal agente. Sin embargo, no es insensible a él. Sólo podemos afirmar de ella que su facultad de reacción ha sufrido un cambio. Para este concepto general de reactividad alterada, proponemos el nombre de alergia*”. El vacunado contra la viruela, el tuberculoso, el individuo inyectado con suero, se vuelve alérgico para la respectiva sustancia extraña.

Una sustancia extraña que, después de una o más aplicaciones, estimula al organismo a cambiar su modo de responder, decía von Pirquet, es un **alérgeno**. Este término tiene su origen en la palabra antígeno que designa a toda sustancia capaz de provocar la formación de un anticuerpo.

En el último párrafo de su artículo, llama la atención sobre esta manera diferente de reaccionar inmunológicamente y sugiere que se profundice en su estudio para aclararla.

## La transmisión pasiva de la anafilaxia

Después del año 1903, se sucedieron numerosos e importantes trabajos en los que se observaba que la anafilaxia podía desencadenarse con diversas sustancias. El animal preferido para estas experiencias fue el cobayo, por tener la característica de poder sensibilizarse con facilidad. Muchas experiencias se realizaron, también, con conejos, ratas, perros y caballos. Desde un primer momento llamó la atención que cada especie animal presentaba una reacción propia, más o menos diferenciada de la reacción correspondiente a cualquier otra especie. Así, en el cobayo predominaba el gran espasmo bronquial; en el conejo la contracción arteriolar pulmonar y el tromboembolismo, y en el perro la afectación hepática con gran espasmo de las venas suprahepáticas; en todos ellos, la gran hipotensión.

En el año 1905, Clemens von Pirquet y Bela Shick (1877-1967) habían escrito una monografía sobre la enfermedad del suero en los seres humanos [14] en la que sostenían que la fisiopatología de la enfermedad no se debía al antisuero solamente, sino a una reacción de hipersensibilidad provocada por la unión del antígeno del suero con el anticuerpo que lo había provocado.

En 1906, Milton J. Rosenau (1869-1946) y John Anderson (1871-1958), fisiólogos norteamericanos, logran, por primera vez, en el cobayo, el shock anafiláctico con alimentos, como la leche y el huevo. En 1906, Richard Otto (1872-1952) continúa los trabajos de Theobald Smith (1859-1934), ya fallecido, y obtiene el shock anafiláctico en el cobayo con suero de caballo. En su memoria, Otto denominó a este experimento fenómeno de Theobald Smith. Estas experiencias demostraron que **la anafilaxia no era una propiedad exclusiva de las toxinas o venenos**, sino que también podía provocarse con otras sustancias, incluso con alimentos.

Después de la observación de los fenómenos anafilácticos se planteó el interrogante de qué cambios habían ocurrido en el organismo animal a causa de la *inyección preparante que llevaban al shock, al aplicarle la segunda inyección o desencadenante*.

Von Pirquet y Shick (1897) habían observado que si se inyectaba localmente suero de conejo, sensibilizado al suero de caballo, en la oreja de un conejo, y veinticuatro horas después se le administraba en el mismo lugar suero de caballo, se producía un edema local. Pocos años después, Otto, en el cobayo, Nicolle, en el conejo, y Richet, en el perro, lograron la trans-

misión pasiva generalizada por inyección previa por vía endovenosa o peritoneal de sueros sensibilizantes y que tales animales reaccionaban con fenómenos de orden local o general a una segunda inyección. Así se observó que cuando se transfundía el suero de un animal sensibilizado a una sustancia, a otro animal de la misma especie, éste quedaba sensibilizado por un corto período de tiempo a dicha sustancia; **era la anafilaxia pasiva**. Sin embargo dicha sensibilización no se obtenía en forma inmediata a la transfusión sino, que había que esperar varias horas o días para que la inyección desencadenante la pusiera en evidencia. **A ese tiempo se lo llamó período latente. De ahí se dedujo que la reacción no se producía en la fase humoral, y que era necesario ese período latente para dar tiempo a que el anticuerpo sensibilizante se fijara en algunas células**. Se transformarían, así, en anticuerpos sésiles, lo que estaría de acuerdo con la genial teoría de las cadenas laterales de Erlich (1854-1915). A continuación, la llegada del antígeno daría lugar a la unión antígeno-anticuerpo y la consecuente reacción. **Se dedujo, entonces, que era una reacción tisular mediada por una unión previa antígeno-anticuerpo**. Además, se observó que, aun cuando las sustancias sensibilizantes fueran las mismas, cada especie animal reaccionaba de manera diferente. Von Pirquet había englobado a la anafilaxia dentro del concepto de alergia, como un fenómeno más de la hipersensibilidad inmunológica.

## La transmisión pasiva de la anafilaxia en el humano

**La primera transmisión pasiva de la anafilaxia en el hombre fue totalmente accidental**. Ramírez [16], médico neoyorquino, comunica, en 1919, que a un paciente de anemia perniciosa se le había transfundido sangre de una persona que padecía de asma. Dos semanas después sale a dar un paseo en un coche a caballo y es presa de un ataque de asma. Ramírez entonces investiga y encuentra que al hacer las pruebas epicutáneas al dador, éste era sensible al pelo de caballo, lo que confirmaba la transmisión de los anticuerpos sensibilizantes. Esta sensibilidad transmitida fue pasajera, pues sólo duró unos pocos días...

**Otro paso importante** en el estudio de la transmisión pasiva en el hombre fueron las experiencias **de Praunitz y de Küstner (P-K)**, publicadas en 1921 [17]. Küstner era sensible al pescado hervido, le producía urticaria, pero no lo era al pescado crudo ni al polen. Praunitz lo era al polen, pero no al pescado. Se le inyectó a Küstner por vía intradérmica 0,1 ml del suero de Praunitz y a las 24 hs se inyectó, en el mismo lugar el extracto de polen, apareciendo a los 15 minutos una pápula. Del mismo modo, se inyectó a Praunitz 0,1 ml del suero de Küstner y a las 24 hs un extracto del pescado hervido, apareciendo también, a los 15 minutos una pápula. Es importante destacar que en el caso de Küstner, el hervor del pescado había originado una modificación de la molécula de la carne de pescado,

transformándola en alergógena, ya que el pescado crudo no le provocaba reacción alguna. Todo esto indicaba que debía haber un anticuerpo causante de la reacción.

El método de Praunitz y Küstner para la transmisión pasiva cutánea en el hombre permitió durante muchos años el estudio de la especificidad de numerosas sustancias alergénicas, los mecanismos para inhibir la reacción y para probar nuevos medicamentos antialérgicos, sobre todo antihistamínicos. Cuando se observaron los peligros que entrañaba esta técnica referidos a la transmisión de enfermedades ocultas del dador, dejó de utilizarse y se la reemplazó, para seguir el estudio de la reagina, con la técnica de la anafilaxia cutánea pasiva (*passive cutaneous anaphylaxis*) en el cobayo, desarrollada por Ovary Zoltan (1907-2005) a partir de 1953 [18] y conocida en la literatura sajona por las siglas PCA. Esta técnica consistía en inyectar por vía intradérmica a un animal, el suero sensibilizado de otro animal, y entre 24 y 72 hs después, por vía endovenosa, el antígeno correspondiente, mezclado con tinta azul de Evans. Para estudiar la IgE humana no podía utilizarse el cobayo, ya que su piel no fijaba la IgE humana. Se utilizó, entonces, el mono, ya que su piel aceptaba la IgE humana. La reacción del antígeno con el anticuerpo fijado en la piel causaba la liberación de mediadores que, aumentando la permeabilidad capilar en el lugar, provocaba la aparición de una mancha cuya área medía la intensidad de la reacción anafiláctica.

Numerosos estudios trataron, entonces, de identificar qué anticuerpo era el que portaba la capacidad reagínica.

## La atopia de Coca



En 1923 Coca introduce el término *atopia* [19] para designar a **un grupo de enfermedades “fuera de lugar o extrañas” como la fiebre del heno, el asma y el eczema**. Consideraba que eran propias de la especie humana; que la anafilaxia era propia de los animales por la vía experimental y que no se daba en ellos espontáneamente. La

atopia, decía Coca, es propia de los humanos. Negaba, además, la participación de anticuerpos en ella.

## Alergia y atopia

Coca separaba otro grupo familiar atópico de pacientes, no reagínicos, con reacción a alimentos. Se daba así base a una separación neta entre estos dos fenómenos, atopia y anafilaxia. La atopia, propia de la especie humana, sin anticuerpos demostrables, y la anafilaxia, exclusiva de los animales; era la **hipótesis dualista**. Doerr y Hansen [20], en Alemania, sostenían,

en cambio, que tanto la anafilaxia como la alergia tenían una base inmunopatológica común; era la **hipótesis unicista**.

Después del caso relatado por Ramírez, así como de las experiencias de Praunitz y Küstner, Coca tuvo que aceptar que la atopia se transmitía. Pero alegaba que no era debida a un anticuerpo sino a algo distinto que denominó *reagina* [21], por su semejanza termolábil con la reagina de la reacción de Wasserman, en realidad el complemento, y decía que *“es aconsejable evitar el término anticuerpo”* ya que *“no hay evidencia de que estos cuerpos aparezcan como resultado de una estimulación inmunológica”*. A pesar de lo erróneo de estos argumentos, el término atopia fue adoptado con entusiasmo, sobre todo por los autores norteamericanos. Sin embargo, más tarde, en 1947, Cooke [22] en un simposio, juntamente con Coca, sugiere que *“it should be dropped from use to avoid further confusion”*. En 1958, el mismísimo Coca [23] en su libro *The pulse test*, para referirse a la fiebre del heno, al asma y a la urticaria, abandona el término atopia y nombra a dichas enfermedades como alérgicas y a los causantes de los síntomas alérgicos como alérgenos. Textualmente expresa *“you will know that allergy no longer means merely hay-fever or asthma or an outbreak of hives”* y en todo su libro no habla de estas enfermedades como atópicas sino como alérgicas. Sherman [24], en 1968, opinaba que *“its use had gradually decrease until after 20 years, it was virtually abandoned, except for the designation of adult infantile eczema as atopic dermatitis”*. También Oehling [25], en 1995, expresaba que el término atopia no transluce, en la actualidad, el concepto original de Coca.

## Identificación de la reagina como una inmunoglobulina; la IgE

Desde que se tuvo el convencimiento de que la reagina debía ser un anticuerpo y que se podía transmitir pasivamente, se hicieron innumerables estudios con el intento de aclarar qué tipo de anticuerpo era el que portaba la capacidad anafiláctica de la reagina. La reagina había recibido, también, otros nombres, según la preferencia de cada autor, como: anticuerpo homocitotrópico, anticuerpo anafiláctico, reagina atópica y anticuerpo reagínico.

El avance tecnológico permitió, entonces, a partir de los trabajos de Tiselius y Rabat [26], en 1939, separar con cierta pureza las distintas clases de inmunoglobulinas, entre ellas la fracción con poder de anticuerpo. Así Heremans y Vaerman [27], en 1962, llegaron a pensar que habían identificado a la fracción  $\beta 2A$  (IgA) con la reagina.

Por otra parte, Binaghi ya había demostrado, por primera vez, en 1964, la existencia del anticuerpo reagínico, responsable de la anafilaxia, en las ratas y en otros vertebrados [28,29].

El matrimonio Ishizaka [30-32] había estudiado la IgA y encontrado que la absorción de la IgA con un suero anti-IgA era incapaz de sensibilizar la piel humana. Había, pues, fuerte evidencia de que la IgA no portaba la capacidad reagínica. Para



seguir con su estudio, tomaron el suero de un paciente muy sensible a la ambrosia, con gran contenido en reagina. Absorbieron luego el suero obtenido con mielomas de IgG, IgA, IgM e IgD y comprobaron que todavía tenía capacidad reagínica, a pesar de haber sido eliminadas todas las inmunoglobulinas conocidas. Inversamente,

tomaron un pool de diez pacientes sensibles a la ambrosia y lo absorbieron con un suero anti-IgE que no contenía anticuerpos contra IgG, IgA, IgM o IgD y observaron que dicho pool había perdido su actividad reagínica. Posteriormente, en 1967, fueron capaces de **aislar e identificar las propiedades fisicoquímicas de esta nueva clase de inmunoglobulina.**



Poco después, también en 1967, Johansson y Bennich [33,34] descubren un nuevo mieloma al que denominan IgND, por las iniciales de su portador. Intercambiando materiales de estudio, ambos grupos llegaron a la conclusión de que la reagina y ese mieloma eran proteínas idénticas, con lo que se confirmaba que se había

descubierto una nueva clase de inmunoglobulina a la que se denominó, oficialmente, IgE, por medio de un boletín de la Organización Mundial de la Salud [35].

Se tomó, entonces, a la IgE como un importante parámetro de las enfermedades alérgicas en el sentido de poder **medir**, comparar y seguir la evolución de aquellas. Se puede decir que con el descubrimiento de la IgE hay un antes y un después en el campo de la Alergología.

La identificación de la IgE ha permitido estudiar sus propiedades fisicoquímicas, su cuantificación, su función biológica, su actividad, los lugares de su formación y su regulación

**En cuanto a sus propiedades fisicoquímicas** [36], ya se por sabía que era termolábil; pero su posterior aislamiento permitió determinar otras características, como su peso molecular de 196.000 Da, su coeficiente de sedimentación de 8S y que sus cadenas livianas y pesadas estaban constituidas en su mayor parte por lisina y metionina [37] con un contenido en hidratos de carbono del 10,7%. No atravesaba la placenta, no fijaba complemento, se adhería, hasta treinta días, al mastocito y tenía una vida media en el suero de 1,5 a 3 días.

En su estructura [38] se ha podido establecer que en su cadena pesada hay cuatro dominios a semejanza de la IgM y a diferencia de la IgG y de la IgA, que tienen tres dominios. Este dominio  $\epsilon 2$ , reemplaza al sector bisagra de la IgG y conforma una curvatura a la molécula que permite que ese dominio se adhiera fuertemente al Fc $\epsilon$ RI. Como resultado, hay una

lenta disociación del complejo IgE-Fc $\epsilon$ RI y por lo tanto una persistente sensibilización alérgica del mastocito.

**En cuanto a su medición en el suero**, el dosaje de la IgE, en su momento llamada reagina, se hacía por métodos indirectos y poco precisos ya fuera por la técnica de la P-K o de la PCA; pero el hallazgo de Johansson y Bennich del mieloma (ND), que luego se identificó físicoquímicamente con la IgE, **permitted obtener, a partir de este mieloma, antisueros muy puros.** Sin embargo, las técnicas habituales de inmunodifusión, dadas las muy pequeñas cantidades de IgE en el suero, no permitían su cuantificación, por lo que hubo que recurrir a la marcación radiactiva de los anticuerpos anti-IgE, que fue la base para desarrollar técnicas *in-vitro* muy precisas para su determinación total, como el PRIST, por radioinmunoensayo, y el ELISA, por enzimoimmunoensayo, así como el RAST, también por radioinmunoensayo, para la valoración de la IgE específica. Otros métodos utilizados en alergología son: el immunoblotting y la citometría de flujo [39].

Actualmente se anota la concentración de la IgE en el suero en UI/ml o en KU/L y se ha establecido, arbitrariamente que 1 Unidad Internacional es el equivalente a 2,4 ng.

Johansson [40] demostró por primera vez, en 1967, que, en el asma alérgica, la IgE podía estar aumentada hasta un séxtuplo, en comparación con las personas normales.

Un trabajo clásico, del año 1981, en lo que respecta a la valoración de la IgE entre adultos sanos y con alergia, fue el publicado por Zettreström y Johansson [41] en el que determinaron, por PRIST, la concentración de IgE y establecieron que un valor superior a 100 KU/L era una fuerte evidencia de enfermedad alérgica, mientras que un valor inferior a 20 KU/L indicaría ausencia de alergia. Sin embargo, entre las personas con alergia, un 20% podían tener niveles bajos de IgE y un 20% de las personas sanas podían exhibir niveles altos de IgE. Se ha observado que, además de las enfermedades alérgicas, la IgE también está incrementada en algunas inmunodeficiencias como en los síndromes de Wiskot-Aldrich, Nezelof, y Di George, en la lepra, en el Hodking, en la aspergilosis pulmonar, en el síndrome de la hiper-IgE y en algunas parasitosis, sobre todo en las infestaciones crónicas por helmintos. En poblaciones altamente infestadas por estos parásitos [42], con niveles muy altos de IgE, IL-4, IL-5 e IL-13, la prevalencia de reacciones alérgicas era muy baja, lo que lleva preguntarse si el exceso de IgE no específica, para los alérgenos, al saturar la superficie del mastocito, impediría el contacto de los alérgenos con la IgE específica, evitando así la activación del mastocito.

**Quedaba por demostrar la identidad biológica entre el mieloma ND y la IgE** y la función anafiláctica de la IgE, propiedades que Standworth verificó, en 1967, con las pruebas de bloqueo de la PK [43].

**Con respecto a su actividad** [44], la IgE es un anticuerpo univalente, es decir, tiene una avidéz muy débil por el antígeno específico y por lo tanto es incapaz de formar complejos de gran tamaño, precipitantes, que puedan dañar los vasos. Además, por cada molécula de IgE existen 30.000-50.000 moléculas de

IgG. Por lo tanto, la probabilidad de que en la fase humoral se formen complejos de IgE es casi nula. ¿Cómo, entonces, la IgE tiene una actividad biológica tan importante como la actividad anafiláctica, que es de una gran sensibilidad? A diferencia de las otras inmunoglobulinas, la IgE se fija con gran avidez en los receptores de alta afinidad de superficie, FcεR1, de la membrana de cada mastocito en número de 100.000 a 500.000. Esto hace que, ahí, las moléculas de IgE estén muy próximas entre sí y la posibilidad de que el alérgeno reaccione con dos moléculas de IgE es alta lo que da lugar, luego, a la activación del mastocito. Esto explicaría por qué los anticuerpos IgE actúan únicamente después de fijarse en los receptores y cómo, a través de una serie de reacciones enzimáticas intracelulares, el mastocito libera una serie de mediadores.

Sin embargo, la función fisiológica de la IgE no está totalmente aclarada. Son bien conocidas sus acciones; anafiláctica en combinación con los mastocitos y antiparasitaria en conjunción con los eosinófilos. La IgE por medio del eosinófilo es la respuesta del huésped a los parásitos, pero, por medio del mastocito, está dirigida inapropiadamente a otras sustancias del medioambiente que son, por otra parte, en el individuo normal, inocuas. Los helmintos segregan enzimas para facilitar la digestión de los tejidos del huésped. **El sistema inmune, entonces, parecería estar preparado para detectar otras posibles enzimas como las enzimas digestivas de los ácaros,** tan frecuentes en la patología alérgica de las vías respiratorias.

Sin embargo, además de su acción perniciosa en la anafilaxia, **se estima que la IgE, debido a su presencia en todos los vertebrados superiores, debe tener un papel fisiológico esencial para la supervivencia del individuo.** Su existencia alrededor de los capilares de la piel juntamente con el mastocito y sobre todo de los capilares de las mucosas ha hecho pensar que sea capaz de provocar una microinflamación local, en donde la histamina jugaría un papel importante como reguladora de la microcirculación [45].

La IgE se une, principalmente, al mastocito y a otras células del sistema inmune por medio de receptores específicos. **Se han encontrado dos tipos de receptores para la IgE** [46]; el de alta afinidad y el de baja afinidad. **El receptor de alta afinidad, FcεRI,** está presente en los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y las células de Langerhans. **El receptor de baja afinidad, FcεRII o CD23,** se encuentra bajo dos isoformas, el FcεRIIa (CD23a) y el FcεRIIb (CD23b). El CD23a se encuentra sólo en las células B [47,48], mientras que el CD23b se expresa en células T, monocitos, macrófagos, eosinófilos, plaquetas y células de Langerhans. Éstos han sido llamados, también, receptores de activación para diferenciarlos de otros con actividad inhibitoria. Por otra parte, la presencia de receptores para la IgE en numerosas células del sistema inmune, que **no poseen gránulos para descargar mediadores,** hace pensar que esos receptores tengan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune, como la captación de antígenos por las células de Langerhans [49], y en la autorregulación de la misma IgE.

**Sobre los lugares de formación de la IgE,** Tada e Ishizaka [50], en 1960, encontraron que las células plasmáticas productoras

de  $\gamma$ E predominaban en las mucosas respiratoria y gastrointestinales. Además, los centros germinales de las amígdalas, de las adenoides y de los ganglios linfáticos regionales bronquiales y mesentéricos contenían, también,  $\gamma$ E.

**En lo que respecta a la producción de IgE,** Tada y cols. [51] verificaron por primera vez, en 1971, que estaba controlada por mecanismos de regulación, ya que al irradiar ratas aumentaba su concentración por destrucción de linfocitos T supresores. Mosmann, además, estableció, en 1986, basándose en modelos murinos [52], que hay dos clones celulares llamados Th1 y Th2, cada uno productor de citoquinas específicas, en el que el predominio de uno de ellos inclinaba la reacción alérgica en uno u otro sentido, ya sea hacia la reacción retardada o hacia la reacción inmediata, respectivamente.

El grupo celular Th2 tendería a la producción de las citoquinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 con aumento de la IgE y de la IgG1, de los mastocitos y de los eosinófilos, favoreciendo así los fenómenos de la reacción inmediata.

El Grupo Th1 segregaría IL-1 e IFN- $\gamma$  que aumentan la inmunidad celular. Produce, además, IL-2, e IFN- $\beta$ , ayudando a las células B en la producción de IgG2. Inhibe al grupo Th2, con tendencia a disminuir la formación de IgE y la respuesta inmune humoral. Se ha establecido, también, que la misma IgE en juego con el fragmento CD23, ya sea fijo a la membrana o en su estado soluble, participa por un mecanismo de autorregulación en su propia síntesis [53,54].

Se han realizado numerosos estudios genéticos para precisar qué cromosomas y qué genes puedan estar relacionados con la IgE y con el asma, y se ha encontrado que la razón es poligénica, con varios cromosomas involucrados como los 5q, 6, 12q, 11q, 13 y 14 [55,56]. Éste es el motivo por el que una posible terapia génica, al ser varios los cromosomas involucrados, será muy difícil de llevar a cabo, a diferencia de las enfermedades de origen monogénico.

Asimismo se ha investigado la importancia de las moléculas de adhesión en el desarrollo de la inflamación alérgica, particularmente la ICAM-1[57] (*intercelular adhesion molecule*). Existen innumerables estudios a nivel molecular sobre distintos aspectos de la cascada alérgica, ya sea sobre los factores que estimulan o inhiben la formación de la IgE o neutralizan su acción [58]; sobre la liberación de mediadores por el mastocito; sobre los antagonistas de la histamina y de los leucotrienos; sobre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos  $\beta$ 2[59], o sobre las nuevas moléculas de corticoides, entre otros. Esto nos llevará al estudio de los genes que comandan todas estas acciones y a una terapéutica individual, *summum* de todo tratamiento.

Por otra parte, algunos autores han señalado la influencia del sistema neuroendocrino en la síntesis de la IgE [60].

## El mastocito

El mastocito fue descubierto por Erlich, en 1879, quien le dio, en alemán, ese nombre (*matz*, cebada, y *zellen*, célula) al

creer que los gránulos encontrados en su interior eran producto de una exagerada fagocitosis, por lo que también se lo llama, en español, célula cebada y en inglés mastcell. Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34+ de la médula ósea [61] y, a excepción de una pequeña parte que se queda en ella, el resto sale a la circulación en forma agranular y entra luego en los tejidos periféricos, donde completan su diferenciación y maduración regulada por diversos factores fisiológicos o patológicos [62].

Participan, especialmente, en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, considerándose que es el núcleo central de éstas, pero también se han descrito interacciones entre mastocitos con células T, con células endoteliales y con el músculo liso bronquial [63]. El mastocito es responsable, entonces, de los fenómenos anafilácticos como consecuencia de la liberación de los mediadores. Algunos autores sostienen este protagonismo de los mastocitos ya que han encontrado que en los ratones con déficit congénito de dichas células no se puede desencadenar la anafilaxia [64].

La importancia de los mastocitos y basófilos fue establecida, en 1953, por los ingleses James F. Riley y Geoffrey B. West [65], quienes demostraron que la principal fuente de histamina son los gránulos de estas dos células.

**A partir de 1986 se diferenciaron dos clases de mastocitos [66,67]; los localizados en la piel (MCT) y los situados en las mucosas (MCTC). Los MCT liberan triptasa, y los MCTC liberan triptasa y quimasa.**

La capacidad para liberar los mediadores se ha encontrado que puede variar mucho de unas personas a otras; es la llamada por los autores sajones *releasability* [68]. La base bioquímica de ese concepto es que la cantidad de mediadores liberada por el mastocito o por el basófilo es independiente del número de moléculas fijadas en sus superficies y que constituye una propiedad intrínseca del mastocito, propiedad a la que hoy día se está prestando gran atención.

El mastocito, por medio de sus receptores de alta afinidad [69], adhiere firmemente la IgE a su superficie, hasta 30 días. En el ser humano se pueden hallar de 100.000 a 500.000 de estos receptores por cada célula. Además de la histamina y la triptasa, que son mediadores preformados, hay otros que se liberan *a novo*, como las prostaglandinas y los leucotrienos.

La triptasa [70] se encuentra selectivamente presente en todos los mastocitos. No se halla en ningún otro tipo de célula. Su presencia aumentada en el suero es marcador seguro de reacción anafiláctica [71].

Entre los mediadores nuevamente formados tenemos los derivados del metabolismo de ácido araquidónico, los leucotrienos y las prostaglandinas. **Entre las citoquinas liberadas, son de particular interés el TNF- $\alpha$  y las IL-4, IL-5, e IL-6 [72].** Las citoquinas, en general, tienen múltiples acciones de regulación celular sobrepuestas. La respuesta de una célula a una citoquina dada depende de la concentración local de la citoquina, del tipo de célula y de otros reguladores celulares a la que está expuesta simultáneamente.

Se cree que estas células participan en la inmunidad innata por la presencia en su membrana de los *Toll like receptor*, TLR4 y TLR2, que pueden ser activados por los lipopolisacáridos [73,74]. Se estima, también, que los mastocitos puedan jugar algún papel en las enfermedades autoinmunes [75]. Los mastocitos cumplen, además, otras importantes funciones dentro del sistema inmune [76].

## El basófilo

El basófilo deriva, a semejanza del mastocito, de una célula progenitora, CD34+, presente en la médula ósea. Madura en el su seno y pasa luego a la circulación sanguínea, donde tiene una vida media de horas a pocos días.

El basófilo comparte varias propiedades con el mastocito, como la presencia del receptor Fc $\epsilon$ RI, la fijación de la IgE, su posible activación y la liberación de mediadores.

A pesar de que se conoce su presencia en la mayor parte del reino animal, su función fisiológica todavía permanece oscura. Como en los roedores los mastocitos son más numerosos que los basófilos y generan una suerte de citoquinas inflamatorias, se ha tenido en poca consideración a estas células en la inflamación alérgica. Sin embargo, en los humanos los basófilos son los que más temprano producen IL-4 e IL-13, ambas, citoquinas del tipo Th2, importantes para iniciar y mantener la reacción alérgica. Los basófilos, también expresan el ligando CD40 que, en combinación con IL-4 e IL-13, facilitan la transformación de la células B para producir IgE. Los basófilos serían la principal fuente celular en la inicial producción de IL-4, vital para el desarrollo de la respuesta Th2 [77].

La migración de los basófilos a los tejidos y la liberación de sus mediadores coincide con la aparición de la fase tardía de la hipersensibilidad tipo I, contribuyendo al reclutamiento celular y activación de efectos secundarios, en especial eosinófilos, caracterizada por edema de la mucosa bronquial, taponamiento mucoso y presencia de células T activadas que representan el principal origen de citoquinas responsables de la sostenida afluencia celular [78].

## El eosinófilo

El eosinófilo fue descrito, también en 1879, por Erlich. El eosinófilo deriva, en la médula ósea, de células progenitoras aún no diferenciadas, que expresan en su superficie el marcador CD34. Desde 1983 se conocen dos clases de eosinófilos [79]; los normodensos y los hipodensos. Se estima que estos últimos tienen mayor presencia en las reacciones alérgicas. El eosinófilo tiene receptores de distinta afinidad para la IgE: Fc $\epsilon$ RI, Fc $\epsilon$ RII. En la reacción anafiláctica, el mastocito libera una serie de mediadores, entre ellos el factor quimiotáctico para los eosinófilos o LB<sub>4</sub>, el PAF, y algunas citoquinas como la IL-4 y la IL-5. La IL-5 parece participar en la diferenciación de eosinófilos, en la médula ósea. La eotaxina [80], descubierta

en 1993, es una citoquina con gran poder de atracción sobre los eosinófilos. Esta citoquina se origina en las células epiteliales bronquiales [81]. La IL-5, juntamente con la eotaxina, median la salida de los eosinófilos desde la médula ósea al torrente circulatorio. Se establece así un tráfico de eosinófilos desde la médula ósea a los tejidos, lo que hace entrever a la reacción alérgica como una reacción de sistema [82].

Una vez en la sangre, los eosinófilos podrán dejar la circulación y entrar a los tejidos, donde se produce la reacción inflamatoria. Las células endoteliales participan activamente en este proceso de extravasación. La IL-4 producida por los mastocitos y por los linfocitos CD4+ en la reacción alérgica induce la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1 en la superficie de las células endoteliales. El eosinófilo, a su vez, expresa constitutivamente la molécula de adhesión VLA-4 y será precisamente la interacción de la VLA-4 del eosinófilo con la VCAM-1 de la célula endotelial lo que permitirá que, primero, el eosinófilo se adhiera al endotelio y, luego, lo atraviese [83].

El eosinófilo aparece, entonces en la pared bronquial entre 3 a 6 horas de la provocación del bronquio con un alérgeno, en lo que se ha dado en llamar reacción asmática tardía que sigue a la reacción de hipersensibilidad inmediata. En esta respuesta tardía los eosinófilos producen leucotrieno C<sub>4</sub>, con lo que contribuyen al consiguiente estrechamiento de la vía aérea. Los eosinófilos liberan, además, la proteína básica mayor que produce disrupción de la barrera epitelial de la mucosa bronquial, lo que da lugar a una mayor exposición de alérgenos y respuesta inflamatoria que perpetúan la inflamación.

Todo este proceso inflamatorio persistente conduce a un anormal depósito de colágeno subepitelial, hiperplasia e hipertrofia de las células caliciformes, del músculo liso bronquial y de las glándulas submucosas. Estos cambios estructurales de la vía respiratoria son las bases del llamado *remodelado de la vía respiratoria* que, en la actualidad, es objeto de una gran atención en la patogenia del asma [84]. Sin embargo, el papel de los eosinófilos en el asma del niño no está bien aclarado, ya que en casos de asma grave no se los encuentra en la mucosa bronquial [85].

## La inmunidad celular

Metchnikoff (1881) había descubierto la fagocitosis, o sea la propiedad de los leucocitos para englobar activamente a los microbios. Ya se sabía, anteriormente, que podían encontrarse bacterias dentro de los leucocitos pero se pensaba que esto era el resultado de la invasión bacteriana a los glóbulos blancos. Metchnikoff demostró que, en realidad, eran los leucocitos los que habían engullido a los microbios. El experimento de Metchnikoff puede considerarse como el punto de partida de la inmunología celular.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada fueron descritas por Koch (1891). Una primera inyección del bacilo tuberculoso en la piel producía un nódulo subcutáneo en unos diez

días, pero una segunda inoculación producía, 24-48 después, una reacción necrótica que se esfacelaba, dejando una úlcera superficial que cicatrizaba con rapidez. Además, cuando un filtrado de proteínas de un cultivo de un tuberculoso era inyectado en la misma forma producía la misma reacción. Es lo que hoy se conoce como fenómeno de Koch. Este tipo de reacción también podía obtenerse con bacterias o sus productos (sensibilidad bacteriana), con proteínas como la albúmina de huevo y con compuestos simples (haptenos) unidos a proteínas (transportadores).

El concepto que había acuñado Von Pirquet, *alergia*, era muy amplio. Abarcaba no solamente a la anafilaxia o reacción inmediata, sino también a otras hipersensibilidades, también de origen inmunológico. Estas otras hipersensibilidades podían diferenciarse de la anafilaxia y del fenómeno de Arthus por su tardanza en aparecer, por su histopatología y por el hecho de que no podían ser transferidas pasivamente con el suero. Fue entonces cuando se introdujo el concepto de sensibilidad tuberculínica, celular, bacteriana o retardada dadas sus características morfológicas (pápula indurada), histopatológicas (infiltración celular) y de lectura en el tiempo (24-72 hs).

Landsteiner y Chase (1942) demostraron que la sensibilidad retardada podía transferirse, de un cobayo inmunizado u otro no inmunizado, con células del exudado peritoneal. Posteriormente, el mismo Chase (1945) verificó que este tipo de sensibilidad podía transferirse, también, usando células de ganglios linfáticos y del bazo. Sherwood [86], en 1960, logra por fin esta transferencia con el llamado factor de transferencia.

Hoy se sabe que las células primordialmente responsables de la inmunidad mediada por células son los linfocitos T.

La sensibilidad retardada es, también, principalmente responsable del eczema de contacto y del rechazo de los transplantes. Se han distinguido dos tipos principales de reacción en la piel, mediados por células; el eczema de contacto o dermatitis de contacto y la dermatitis atópica.

En la dermatitis de contacto, el antígeno es, generalmente, una molécula de bajo peso molecular, un haptene, también llamado antígeno incompleto que al unirse, a una proteína se transforma en un antígeno completo, capaz ya de sensibilizar. Este antígeno completo es captado por una célula dendrítica de la epidermis, la célula de Langerhans (1868), que emigra rápidamente por los vasos linfáticos a la zona paracortical del ganglio linfático regional. Allí el antígeno procesado es presentado a las células T dando lugar a células efectoras CD4 antígeno específicas [87].

El eczema atópico, cuyo mecanismo inmunológico íntimo no está bien dilucidado, si bien tiene todas las características histológicas de una reacción tipo IV de Gell y Coombs, es, más bien, un concepto clínico.

Uno de los principales conceptos ganados en estos últimos años en el campo de la regulación en el funcionamiento del sistema inmune es que, una vez que el sistema inmune es activado por el antígeno, su autorregulación se ejerce fundamentalmente por un conjunto de sustancias solubles segregadas

por sus células activadas, que actuarían en una forma que recuerda a la de las hormonas.

## La clasificación de Gell y Coombs

Gell y Coombs, en 1963 [88], con conocimientos ya más avanzados sobre el funcionamiento del sistema inmune, relacionaron las distintas hipersensibilidades inmunológicas descritas por von Pirquet, dentro de su concepto de alergia, con diferentes mecanismos inmunopatológicos.

	Tipo I Anafiláctica
Alergia	Tipo II Citolítica
	Tipo III Arthus
	Tipo IV Tuberculínica

### Aquí queda claramente separada la anafilaxia o reacción inmediata mediada por IgE de los otros tipos de alergia.

La reacción anafiláctica es una reacción inmediata. Se observa ya a los 10-20 minutos de su provocación. Sin embargo, en ocasiones, se puede observar una segunda reacción, posterior, entre 6 a 12 horas, referida por Dolovich [89]. Sin embargo, Hansen [90], en 1926, ya había señalado la presencia de esta segunda reacción.

## Primeras relaciones históricas entre anafilaxia, alergia y la clínica

Desde que **los fenómenos anafilácticos** fueron conocidos en los animales, algunos médicos de la época se preguntaron si no se podría relacionar la anafilaxia con ciertos hechos clínicos, ya que, a semejanza de la anafilaxia experimental, **aparecían bruscamente, eran de duración limitada y no dejaban secuela alguna**, tales, **la fiebre del heno, la urticaria y los ataques de asma**.

En 1906, Wolff-Eisner (1877-1948), en Alemania, sustenta la hipótesis anafiláctica de la fiebre del heno, cuya primera descripción clínica debemos a Bostock, en 1817, y cuya causa polínica descubrió Blackley, en 1875. Bielard, en 1910, sostiene que la urticaria se origina por un mecanismo anafiláctico. También Osler, en 1914, estima que el angioedema tiene relación con la alergia y Meltzner, en 1919, relaciona el asma con la anafilaxia, al observar en el cobayo, durante el shock anafiláctico, un intenso espasmo bronquial con gran insuflación pulmonar que lo llevaba a la muerte. Todas estas enfermedades eran el prototipo de las enfermedades alérgicas, según las llamaban los autores europeos.

Puestos en la pista de que las sustancias más diversas tenían capacidad para sensibilizar, numerosos investigadores trataron de encontrar qué sustancias eran. Así se pusieron en práctica diversos métodos para detectar la sensibilización a éstas. Entre los precursores podemos citar a Blackley (1873), quien realizó las primeras pruebas por escarificación; Jadassohn (1894), el

primero que utilizó la prueba del parche; Mantoux (1908), con la prueba intradérmica, y Storm van Leeuwenn (1882-1922), que con las pruebas por inhalación señaló la importancia de los hongos en la alergia, iniciando de esta manera las pruebas de provocación bronquial.

Desde 1912 a 1920 varios autores americanos (Schloss, Chandler, Cooke, Coca, Rackeman, Eyermanm, Duke y otros) demuestran, mediante variadas reacciones en la piel, el papel de distintos elementos en el asma, la rinitis, la conjuntivitis, el eczema, la urticaria, el angioedema y el shock anafiláctico. Los agentes etiológicos en la alergia a nivel del aparato respiratorio son innumerables, pero entre todos ellos se destacan como principales responsables los ácaros, componentes alérgicos del polvo doméstico, demostrados por Voorhoorst y Spiekman en 1967 [91]. Respecto de la detección de la reacción adversa a medicamentos debemos citar la Prueba de Provocación Progresiva Controlada del Dr. Enrique Mathov [92], aceptada en todo el mundo y actualizada por la EAACI en un trabajo de Aberer y cols. [93]

Se ha avanzado mucho, también, en el diagnóstico in vitro de alérgenos responsables con la técnica del RAST (radio allogo sorbent test), el ELISA (enzimoinmunoanálisis) el immunoblot, y la citometría de flujo.

## Bases bioquímicas de la alergia tipo I, o hipersensibilidad inmediata

Gell y Coombs habían dado una base anatomopatológica a los aspectos clínicos de la alergia de Von Pirquet. El primero de ellos era el de base anafiláctica. El hecho de que a pesar de ser variadas las sustancias capaces de producir hipersensibilidad, los síntomas del shock anafiláctico eran constantes en cada especie dada, como inflamación y espasmo bronquial en el cobayo, espasmo arterial y tromboembolismo pulmonares en el conejo y constricción de la vena hepática en el perro, indujo a pensar que de la combinación antígeno-anticuerpo surgía alguna sustancia común que era la causa de las molestias en cada especie animal. Así, Henry Dale (1875-1968) y Patrick Laidlaw (1881-1940), en 1911 [94], demostraron que la inyección de histamina reproducía el shock anafiláctico. Más tarde, Schultz y Dale encontraron, en 1913, que un órgano sensibilizado y aislado, como el útero del cobayo, a pesar de los lavados, reaccionaba en presencia del antígeno y consumía anticuerpos, con lo cual demostraron que el anticuerpo responsable estaba fijado a las células. Sir Thomas Lewis [95], en 1927, descubre que la triple respuesta (vasodilatación local, edema y eritema) en la piel estaba originada por la sustancia H, denominada por Dale, histamina y que la misma podía liberarse en el momento de la reacción antígeno-anticuerpo. Best y Dale [96], poco después, demuestran, por fin, que **la histamina se encuentra preformada en los tejidos** y Feldberg, en ese mismo año, muestra su acción en el conejo [97]. Henry Dale, por sus trabajos sobre la histamina, así como sobre la

transmisión nerviosa, recibió, en 1936, el premio Nobel. El término histamina proviene del griego *ιστοσ* (tejido) y *αμινα* (amina); la amina de los tejidos. La importancia de los mastocitos y basófilos se estableció, en 1953, por los ingleses James F. Riley y Geoffrey B. West, quienes demostraron que la principal fuente de histamina eran los gránulos de estas dos células. La histamina, además de intervenir en la repuesta alérgica inmediata a través del receptor H1 descubierto en 1966 [98], también es reguladora de la secreción ácida del estómago por el receptor H2, descrito en 1972 [99], y participa como neurotransmisor en el sistema nervioso central por el receptor H3 descubierto en 1983 [100]. En el año 2000 se encuentra el receptor H4 [101] que, parece ser, está relacionado con las citoquinas inflamatorias y provoca, sobre todo, la acumulación de eosinófilos. Recientemente se ha detallado el funcionamiento de estos receptores y cómo es su activación e inactivación [102,103].

Kellaway y Trethewile [104] descubren, en 1940, otra sustancia a la que llamaron **substancia de reacción lenta**, para diferenciarla de la histamina, ya que ésta tiene una reacción inmediata sobre los tejidos. Años más tarde se comprobó que no era una sola sustancia sino un conjunto de eicosanoides formados por ácidos carboxílicos insaturados de 20 átomos de carbono con un anillo ciclopentano. **Derivan del ácido araquidónico por clivaje de la fosfolipasa A que**, posteriormente, por la acción de la lipooxigenasa, **da lugar a los leucotrienos** [105, 106] y por la acción de la ciclooxigenasa **a las prostaglandinas** [107]. Por sus trabajos sobre los leucotrienos, Samuelsson recibió el premio Nobel en 1982.

La triptasa [108] es la única proteína que se concentra de forma selectiva en los gránulos de los mastocitos humanos; su concentración sérica es de 0,5 ng/ml. Después de una reacción anafiláctica aumenta sensiblemente su concentración en el suero, y este aumento puede mantenerse en el suero hasta 24 horas más tarde. Los niveles plasmáticos de triptasa son un indicador de la actividad de los mastocitos y se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia. Es una sustancia muy específica, liberada sólo por el mastocito en la reacción alérgico-anticuerpo.

## Evolución de los tratamientos

Los tratamientos han seguido dos caminos diferentes; uno de fondo o inmunológico (IT) y otro sintomático o farmacológico. La IT desensibilizante se inició con Noon y Freedman [109], en 1911. Sin embargo, fue Bedredzca quien, en 1907, había iniciado un tratamiento desensibilizante en la enfermedad del suero, al observar que tras el shock anafiláctico el animal quedaba, por un tiempo, refractario ante la administración de la sustancia sensibilizante.

**La IT**, en los casos en que está justificada su aplicación y administrada en las dosis de mantenimiento suficientes, **modifica la reactividad inmunológica subyacente del individuo**.

El atractivo de la IT es que ofrece un tipo de tratamiento que brinda una disminución de los episodios, una prevención de los ataques e incluso la desaparición a largo plazo o definitiva de la sintomatología, una vez que se alcance la dosis de mantenimiento.

Los medicamentos, en cambio, disminuyen o anulan los síntomas durante su administración pero son incapaces de actuar sobre la evolución misma de la enfermedad.

La IT comenzó bajo la hipótesis de que el polen tenía una toxina responsable de los síntomas ya que, por aquella época, estaba muy adelantada la obtención de sueros antitoxinas, como el antitetánico y antidiftérico. Esta experiencia de Noon y Freedman, y su éxito, es un claro ejemplo de que **la medicina es una ciencia fáctica que, a diferencia de las ciencias formales, se basa en hechos comprobados, aunque la hipótesis teórica sobre la que se fundamenta no sea correcta**.

Se está intentado, por otra parte, obtener vacunas más eficientes para que la respuesta inmune torne hacia el grupo celular sector Th1 en detrimento del Th2 como los alérgenos recombinantes [110] o la introducción de motivos CpG [111]. La desensibilización alérgica por vía sublingual podría usarse en reemplazo de la subcutánea, que agrega a la falta de complicaciones, su comodidad [112,113]. Este método está ganando adeptos en Europa pero no tanto en EE.UU.

La IT específica ejercería su acción [114] a través de una disminución de las citoquinas producidas por las células Th2, con aumento de las citoquinas producidas por las células Th1 e inducción de las células T reguladoras. Estos cambios, a su vez, llevan a una inhibición de la inflamación alérgica, aumento de las citoquinas que controlan la producción de IgE como el interferón- $\gamma$  y la IL-12, la producción de anticuerpos bloqueantes IgG y la liberación de citoquinas involucradas en la hiporrespuesta alérgica específica como la IL-10 y el factor  $\beta$  de crecimiento [115]. Otras variantes en estudio, para evitar la inflamación de origen anafiláctico, ha sido la anulación de la acción del Fc $\epsilon$ R2, con la creación de anticuerpos quiméricos [116] que impedirían, en el mastocito, el adosamiento de dos moléculas de IgE y con ello su activación. Siempre en el campo molecular, se está estudiando la inhibición de la *spleen tyrosine kinase* (SYK) que se activa en el interior del mastocito al contactar dos moléculas de Fc $\epsilon$ RI, lo que da lugar a la liberación de los mediadores. Tal inhibidor, en experiencias en ratones, previene la activación de los mastocitos y la hiperreactividad bronquial [117].

Últimamente se están utilizando anticuerpos monoclonales para neutralizar a la IgE, especialmente en los casos de asma grave [118,119]. El anticuerpo monoclonal es una de las aplicaciones de la creación de los híbridos.

La creación de los híbridos [120], en 1975, y la consiguiente fabricación de los anticuerpos monoclonales provocó un extraordinario impacto tanto en el campo de la investigación básica como en su aplicación médica. Cada tipo de anticuerpo monoclonal va dirigido a un blanco específico y tiene por lo tanto una enorme diversidad de aplicaciones en el diag-

nóstico, en el tratamiento del cáncer, en la producción de vacunas y en el campo de la industria y de la biotecnología. Baste señalar como ejemplo que con su aplicación pueden identificarse, por sus marcadores, la gran diversidad de las células que constituyen el universo del sistema inmune. Es de destacar que Milstein (1927-2002) no tuvo beneficio alguno de su descubrimiento, en un mercado que hoy día mueve 10.000 millones de dólares. Milstein recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1984.

En la IT contra el veneno de abeja es donde mejor se ha evidenciado el descenso de la IgE específica [121,122].

Para una eficaz IT es muy importante disponer de alérgenos bien caracterizados. Como la naturaleza de los alérgenos es muy variada, entonces es del mayor interés obtener y disponer de la mayor pureza posible de un alérgeno para su mejor estandarización y precisa aplicación terapéutica. Muchos de ellos se han clonado y secuenciado mediante la técnica de DNA recombinante. Estos alérgenos purificados han permitido detectar cuáles son los epítopes que reaccionan con los receptores de los linfocitos B y de las células dendríticas. Para unificar criterios respecto a su denominación, la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) propuso que el alérgeno purificado se lo denomine con las tres primeras letras del género, un espacio y luego la primera letra de la especie, después otro espacio un número que indique la importancia de alérgeno de modo que el alérgeno principal lleve el número 1. También se le puede agregar su peso molecular expresado en kD. Así, por ejemplo, si nos referimos al gato se denominaría: Fel (felix; género) d (domesticus; especie) 1 (principal epítope) y 35 kD. Si nos referimos al *Dermatofagoides pteronyssinus* escribiríamos Der p 1 25 kD. Estos fragmentos o péptidos del alérgeno se pueden preparar por recombinación, por síntesis o ser naturales; en cada caso se agrega, respectivamente el prefijo (r), (s) o (n) [123,124].

Otro avance a nivel molecular ha sido el hallazgo de epítopes semejantes entre alimentos y otras sustancias. El primer autor que, en 1951, describió cierta similitud alérgica entre alimentos y pólenes, fue Salvador Pisani. Pisani sostenía que en los alimentos, sobre todo en los productos de su digestión, había determinantes antigénicos, o epítopes, que eran compartidos por otras sustancias, como los pólenes [125,126]. Los autores de habla inglesa han llamado a esta coincidencia antigénica, *cross reactivity* o reacción cruzada [127]. La reacción cruzada entre pólenes y algunos alimentos ha dado lugar al llamado *pollen-fruit syndrome* [128]. Estos alérgenos alimentarios son glicoproteínas solubles, resistentes al calor y a la proteólisis, con un peso molecular de 10-70 kD. Estas características facilitan su absorción a través de la barrera intestinal. Esto también tiene importancia desde el punto de vista de la IT ya que, conociendo la sensibilidad a algún pólén y el o los epítopes que comparte con algunos alimentos, será importante eliminar a estos de la alimentación para evitar o disminuir las reacciones alérgicas a aquel.

**Respecto de los tratamientos sintomáticos**, es de señalar que

los primeros antihistamínicos fueron logrados, en 1933, por Daniel Bovet (1907-1992) y Ernest Fourneau (1872-1949), pero eran muy tóxicos y no se podían utilizar en el ser humano. Bernard Halpern (1904-1978) con sus estudios clínicos, en 1942, observó que otro antihistamínico, benzofenamina o Antergan, poseía, además, acción anticolinérgica y broncodilatadora pero, también, era todavía demasiado tóxico. Esto hizo que Bovet consiguiera sintetizar, en 1944, el maleato de pirilamina o Neo-Antergan que era más efectivo, más específico y menos tóxico [129]. Por estos y otros trabajos, como los referentes a las sulfamidas, Bovet recibió el premio Nobel en 1957. En 1946 se sintetizan la difenhidramina y la tripelamina y en 1949 la clorfeniramina, entre otros. Estos antihistamínicos eran efectivos para el control de los síntomas alérgicos conjuntivales y nasales, como el prurito, la rinorrea, los estornudos y la congestión, así como en la urticaria, pero provocaban, sobre todo, efectos indeseables anticolinérgicos y moderado o intensa somnolencia; se los ha llamado antihistamínicos de primera generación. Para evitar esas reacciones secundarias se han desarrollado, en estos últimos años, nuevos antihistamínicos, en una sola toma diaria, que en la mayor parte de los casos no provocan somnolencia, como la ebastina, mizolastina, loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina y rupatadina; son los llamados antihistamínicos de segunda generación. Los antihistamínicos, por sus características químicas, se han clasificado en seis grupos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, piperazinas, piperidinas y fenotiazinas.

La hidrocortisona y sus derivados fueron empleados en la clínica, desde 1949, a partir de las observaciones de Hench [130]. El gran desequilibrio electrolítico y hormonal que provocaban hizo que se investigaran otros derivados sintéticos con menores efectos secundarios. De ahí se obtuvieron la dexametasona, la deltisona, la betametasona y el azacortid. Un gran avance ha sido la incorporación, desde 1967, de los corticoides inhalatorios que, en las dosis adecuadas, no producen efectos sistémicos, como la beclometasona, budesonida, fluticasona, flunisonida, mometasona y ciclesonida.

La teofilina todavía es útil en algunos casos de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [131].

Oliver y Schäfer demostraron, en 1895, el efecto vasopresor de los extractos suprarrenales. Abel, en 1899, designó al principio activo adrenalina, y Stolz y Dakin lo sintetizaron en forma independiente [132]. Su uso está indicado especialmente en el shock anafiláctico. La EAACI recomendó inyectarla por vía intramuscular [133]. El receptor adrenérgico  $\beta_2$  está codificado por un gen en el cromosoma 5 y distribuido ampliamente en el tracto respiratorio del que se conocen varios polimorfismos. Posteriormente se desarrollaron fármacos más selectivos sobre los receptores  $\beta_2$  como el salbutamol y el fenoterol, de acción rápida y breve, unas 4 horas, y luego los de acción algo más lenta pero de larga duración, unas 12 hs., como el salmeterol y el formoterol.

El tratamiento del asma con  $\beta_2$  adrenérgicos de duración corta, por períodos prolongados de tiempo, puede influir en la

exacerbación del asma bronquial luego de períodos prolongados de tratamiento [134]. Se cree que esto es debido al polimorfismo de estos receptores en la posición 16 y 17 de los aminoácidos arginina y glicina. El homocigota arginina-arginina respondería pobremente a los  $\beta_2$  adrenérgicos [135]. Los derivados de la atropina como el ipratropio empezaron a utilizarse a partir de la década del 70 [136]. El bromuro de tiotropio es el anticolinérgico más reciente en el que se ha podido determinar a nivel molecular que es más efectivo en pacientes portadores del genotipo Arg/Arg del receptor adrenérgico  $\beta_2$  [137]. El descubrimiento de los antileucotrienos ha aportado otra arma para el tratamiento del asma [138,139].

## Incidencia de la IgE en la Alergología

El hecho de haber identificado a la reagina con un inmunoglobulina, denominada IgE, ha procurado dos avances significativos en el campo de la Alergología; uno, en el terreno de la investigación básica y otro, en el de la práctica clínica.

En el campo de la investigación básica ha permitido comprender el mecanismo íntimo de la activación del mastocito y del basófilo; el descubrimiento de los distintos tipos de receptores, de alta y de baja afinidad; de la acción de éstos en células que no liberan mediadores, como la célula de Langerhans, e interiorizarse en los mecanismos de su producción y regulación.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, ha permitido valorar su concentración total en el suero así como para alérgenos específicos; determinar las probabilidades de que una persona sea alérgica o no y determinar la potencia de un extracto con la estandarización, por RAST de los extractos alérgenos para una mayor exactitud de las pruebas cutáneas y un manejo, más preciso, de la inmunoterapia.

## Evolución, en cien años, de los conceptos Alergia y Atopia

Desde su aparición, los conceptos de hipersensibilidad, anafilaxia, alergia y atopia se han utilizado de manera indiscreta, lo que ha motivado cierta confusión con respecto a su significado. Esto ha dado lugar a que la EAACI y luego la WAO y Johansson se expidieran para aclarar su significado **llegando a la conclusión de que el término atopia debía referirse a la tendencia familiar a producir cantidades elevadas de IgE ante pequeños estímulos alérgicos y no a la designación de las enfermedades alérgicas** [140-142].

## Breve biografía de von Pirquet [143]

Clemens Peter Freiherr von Pirquet von Cesenatico [1874-1929] nació en Herschstettem, cerca de Viena, en el seno de una familia aristocrática con miembros destacados en las leyes,

la banca y el comercio. Por parte de la madre eran terratenientes con representantes en el parlamento. Vivió en un ambiente cultural de escritores, poetas y deportistas. Su madre influyó mucho para que siguiera la carrera eclesiástica, con los jesuitas, pero después de dos años de preparación en teología y filosofía, von Pirquet se decidió por la medicina, aún a disgusto de sus padres, para quienes la medicina era una profesión no digna para un aristócrata austríaco.

Se recibe en el año 1900 y se orienta hacia la pediatría y las enfermedades infecciosas. Trabaja con Theodor Escherich, descubridor de la bacteria que lleva su nombre, *Escherichia coli*, y con Heubner, que consigue aislar al meningococo de la meningitis cerebroespinal. También trabaja con Kraus, descubridor de los anticuerpos precipitantes, con lo que von Pirquet se introduce en el campo de la inmunología. Entre 1903 y 1906, hace destacados y originales contribuciones en el campo de la inmunidad y de la hipersensibilidad. **Y es ahí, a los 29 años, cuando enuncia uno de los conceptos más importantes de la medicina moderna, su idea sobre la alergia.**

A los 32 años se le ofrece dirigir en el instituto Pasteur, de París, un laboratorio experimental, que rechaza por no contemplar la atención de pacientes. Acepta, en su lugar, una invitación como primer profesor de pediatría en la John Hopkins University de Baltimore. Vuelve luego de un año a Viena, donde ocupa el lugar de Escherich, por fallecimiento de éste, en un establecimiento muy bien dotado, con laboratorios, una escuela para enfermeras de niños, un departamento pediátrico modelo y una cooperativa de investigación para médicos y educadores.

En 1923 vuelve por un año a EE.UU. y regresa para instalarse en la, entonces, famosa Kinderklinik (Clínica de niños) de Viena. Reforma esta clínica integrando la enseñanza con la investigación, y le da importancia a la prevención y diagnóstico de las enfermedades infecciosas y contagiosas. Abre distintas especialidades como hematología, metabolismo, endocrinología, neurología, psiquiatría y radiología y crea un posgrado para médicos. La Kinderklinik, bajo la dirección de Von Pirquet, hizo de Viena el primer centro de atención pediátrica en Europa.

Clemens von Pirquet era un hombre de porte distinguido, con gran encanto personal, que manifestaba compasión, sensibilidad y consideración por los pacientes de cualquier clase social que fueran. Trabajó para el Servicio de Salud de la Liga de las Naciones y fue fundador de su Comité de Higiene Infantil. A fines de 1920 era una figura nacional, prominente y respetada. Fue nominado para la presidencia de la nueva república austríaca, distinción que no consideró seria, sino solamente como una intención honorífica.

Es de destacar las cualidades del carácter de von Pirquet a la luz de la división entre su vida personal y la profesional. Su mujer era emocionalmente desequilibrada, adicta a los barbitúricos y rechazada por la familia de Von Pirquet que no la consideraba a la altura de su clase social.

En 1929, a la edad de 55 años, querido, admirado y en el pi-

náculo de su carrera, von Pirquet y su mujer se suicidan con cianuro. Hasta el día de hoy el trágico fin de von Pirquet permanece inexplicable.

## Bibliografía

1. Ring J. History of anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol Intern* 2003;15:144-48.
2. Egypt and the Ebers papyrus. In: *Ancestors of Alergy*. Simons F (ed). New York. Global Medical Communications, 1944, pp. 38-44.
3. Ibid.
4. Panzani RC. Seneca and his asthma: the illnesses, life and death of a Roman stoic philosopher. *J of Asthma* 1988;35:163-74.
5. Roger Ellul-Micallef. History of asthma. In: *Asthma*, J P Barnes (ed). Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
6. Salter Henry. On the treatment of asthma by belladonna. *Lancet I* 1869; pp. 152-153.
7. Bostock J. Case of a periodical affection of the eyes and the chest. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1819;10:161-2.
8. Blackey Charles. Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay-Fever or Hay-Asthma). In: Marc Jackson. *Allergy: The History of a Modern Malady*. Reaction Books LTD (ed). London, 2006, p. 60.
9. Ibid.
10. Portier et Richet. De l'action anaphylactique de certains venins. *Comp Rend Soc Biol* 1902;54:170-72.
11. Clemens von Pirquet. "Allergie". *Münchr Med Wochenschr* 1906;30:1457-8.
12. Doerr R. El término técnico. En: *La Anafilaxia*. Revista de Occidente (ed). Madrid, 1954, p. 2-5.
13. Rojido GM. Cien años de anafilaxia. *Alergol Immunol Clin* 2001;16:344-348.
14. Von Pirquet C, Shick B. Zur theorie der incubationszeit. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1903;16:1244.
15. Arthus M. Injections répétées de serum de cheval chez le lapin. *Comp Rendus Soc Biol* 1903;55:817-25.
16. Ramirez M. Horse asthma following blood transfusion; report of a case. *JAMA* 1919; 73: 984-85.
17. Praunitz y Küstner. Estudios sobre supersensibilidad. En: Gell y Coombs. *Clínica Inmunológica*. Salvat (ed) Bs. As. 1965, pp. 750-757.
18. Ovary Zoltan. Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antigen-antibody interaction. *Prog Allerg* 1958;5:459-463.
19. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923;8:163-82.
20. Hansen K. *Tratado de Alergia*. Labor (edit). Bs.As. 1946.
21. Coca A. Study of atopic reagins. 1925;10:445-464.
22. Cooke RA. *Allergy in theory and practice*. WB Saunders edit. Philadelphia, 1947.
23. Coca AF. The pulse test. Lyle Stuart (ed) New York 1958. p. 7.
24. Sherman WB. Atopy. In Sherman WB ed. *Hypersensitivity, mechanism and management*. Philadelphia, 1968. p. 52-53.
25. Oehling A. *Alergología e Inmunología Clínica*. Interamericana (ed). Madrid, 1965. p. 5.
26. Tiselius A, Kabat A E. An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. *J Exp Med* 1939;69:119-131.
27. Heremans JF, Vaerman JP.  $\beta$ 2A globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity. *Nature (London)* 1962;193:1091-95.
28. Binaghi R, Benacerraf B. The production of anaphylactic antibody in the rat. *J Immunol* 1964;92:920-925.
29. Binaghi R, et al. Les anticorps anaphylactiques des mammifères. *Bull Inst Pasteur* 1973;71:249-279.
30. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 1966 97:75-85.
31. Ishizaka K, Ishizaka T, and Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with  $\gamma$ E globulin antibody. *J. Immunol.* 1996 97:840-853. 29.
32. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of  $\gamma$ E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;99:1167-1198.
33. Johansson SGO, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967;13:361-381.
34. Johansson SGO, Bennich H, Widt L. A new class of Immunoglobulin in human serum. *Immunology* 1967;14:265-272.
35. Une nouvelle classe d'immunoglobuline humaine, l'immunoglobuline E. *OMS Bull* 1968;38:151-152.
36. Ishizaka K, Ishizaka T, Menzel AEO. Physicochemical properties of reaginic antibody. *J Immunol* 1967;99:610-618.
37. Ishizaka K, Ishizaka T. Human reaginic antibodies and Immunoglobulin E. *J Allergy* 1968;42:330-363.
38. Van T, et al. The crystal structure of IgE Fc reveals an asymmetrical bent conformation. *Nature Immunol* 2002;3:681-686.
39. De Weck AL, Sanz ML. Flow Cytometric Cellular Allergen Stimulation Test (FAST/ Flow CAST). Technical and clinical evaluation of a new diagnostic test in allergy and pseudoallergy. *ACI International* 2002;14: 204-215.
40. Johansson SGO. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967;2:951-953.
41. Zettreström O, Johansson SGO. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. *Allergy* 1981;36:537-547.
42. Yazdanbakhsh M, et al. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends in Immunol* 2001;22:372-377.
43. Stanworth DR, et al. Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *The Lancet* 1967;2:330-332.
44. Binaghi R. Función biológica de la IgE. *Arch Arg de Alergia e Immunol Clin* 1999;30:8-13.
45. Kohlson G. A place for histamine in normal physiology. *Lancet* 1960;1:67-72.
46. Novak N, et al. IgE receptors. *Curr Opin in Immunol* 2001;13:721-726.
47. Kikutami H, Kishimoto T. The B lymphocyte receptor for IgE. *Allergy Clin Int News* 1989;1:116-119.
48. Metzger H, Kinet JP. Model of high affinity receptor for IgE. *Allergy Clin Int News* 1989;1:119.
49. Novak N, et al. Fc $\epsilon$ RI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammation dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:949-957.
50. Tada T, Ishizaka K. Distribution of  $\gamma$ E-forming cells in lymphoid tissues of human and monkey. *J Immunol* 1970;104:377-387.
51. Tada T, Taniguchi M, Okumura K. Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. II. Effect of X-irradiation. *J Immunol* 1971;106:1012-18.
52. Mosman, et al. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-2357.
53. Sutton B, Gould H. The human IgE network. *Nature* 1993;366:421-430.
54. Geha R. Molecular mechanisms of Immunoglobulin E regulation. *Intern Arch of Allergy and Immunol* 1998;115:257-259.
55. Meyers D. Genetics of asthma. *Allergy Clin Immunol Int* 2001;13:74-75.
56. Halloway JW, Koppelman GH. Identifying novel genes contributing to asthma pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:69-74.
57. Papi A. Epithelial ICAM-1 regulation and its role in allergy. *Clin Exp Allergy* 1997;27:721-24.
58. O'Byrne PM. Cytokines or their antagonist for the treatment of asthma. *Chest* 2006;130:244-250.
59. Wechsler ME, et al.  $\beta$ -adrenergic receptor polymorphism and response to salmeterol. *Am J Resp Cret Care Med* 2005;173:519-526.
60. Stadler BM, Furukawa K. Immunoglobulin E regulation beyond the cytokine network. *Allergy Clin Immunol News* 1993;5/6:160-162.

61. Kirshembaun AS, et al. Effect of IL-3 and stem cell factor on the appearance of human basophil and mast cell from CD34 pluripotent progenitor cells. *J Immunol* 1992;148:772-777.
62. Church MK, Levi-Schaffer. The human mast cell. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:155-160.
63. Black J (ed) The role of Mast Cells in the Pathophysiology of Asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1742-1743.
64. Kitamura Y, et al. The usefulness of mast cell deficient animals for allergy research. *Allergy Clin Immunol News* 1991;3:150-151.
65. Riley JF, West GB. The presence of histamine in tissue mast cells. *J Physiol* 1953;120:528-540.
66. Irani AA, et al. Two types of human mast cells that have subsets with distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4464-8.
67. Irani A M., Schwart L. Heterogeneidad de las células cebadas humanas. *Allergy Proceed.* 1995;3:39-44 (ed. española).
68. Marone G. The concept of basophil and mast cell releasability. *Allergy Clin Immunol News* 1993;5:31-32.
69. Tkaczyk, et al. FcγRI and other Fc receptors on human mast cell. *Allergy Clin Immunol Int* 2002;14:109-116.
70. Schwartz L. Tryptase: A clinical indicator of mast cell-dependent events. *Allergy Proc* 1994;15:119-123.
71. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergent department based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 65-71.
72. Kobayashi H, et al. Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Immunol* 2000;30:1205-1212.
73. Galli SJ, Wershil BK. The two faces of mast cells. *Nature* 1996;381:21-22.
74. Feger F, et al. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends in Immunol* 2002;23:151-158.
75. Wooley DE. The mast cell in inflammatory arthritis. *N Engl J Med* 2003;348:1709-1711.
76. Fukuishi N, et al. Sounding the alarm in infection. *Allergy Clin Immunol Int.* 2004;16:70-74.
77. Falcone FH, et al. The 21st century renaissance of the basophil? Current insights into its role in allergic responses and innate immunity. *Experimental Dermatology* 2006;15:855-864.
78. Drunen CM, Fokkens WJ. Basophils and mast cells at the center of the immunological response. *Allergy* 2006;61:273-275.
79. Prin L, et al. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils; variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hyper-eosinophilia. *Int Arch Appl Immunol* 1983;72:336-346.
80. Griffiths-Johnson DA, et al. The chemokine, eotaxin, activates guinea-pig eosinophils in vitro and causes their accumulation into the lung in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;197:881-887.
81. Cooke EB, et al. Epithelial cells are a major cellular source of the chemokine eotaxin in the guinea pig lung. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:15-22.
82. Cyr MM, Denburg JA. Systemic aspect of allergic disease: the role of the bone marrow. *Curr Opin in Immunol* 2001;13:727-732.
83. Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and the attraction of eosinophils to asthmatic lung. *Resp Research* 2001;2:150-156.
84. Monteserín J, et al. ¿Es el neutrófilo una célula reguladora del eosinófilo en los procesos alérgicos mediados por la IgE? *Allergol Inmunol Clin* 2004;19:7-12.
85. Jenkins HA, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003;124:32-41.
86. H. Sherwood Lawrence. Some biological and immunological properties of transfer factor. *Ciba foundation on cellular aspects of immunity.* JA Churchill, Ltd. London 1960, pp 243-279.
87. Stoitzner P, Pfäller K, Stössel H, Romani N. A close-up view of migrating Langerhans cells in the skin. *J Invest Dermatol* 2002, 118:117-25.
88. Gell y Coombs. *Clínica Inmunológica.* Salvat edit. Bs. As. 1965.
89. Dolovich J, et al. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:38-46.
90. Hansen K. *Tratado de Alergia.* Labor edit. Bs. As. 1946, p. 244.
91. Voorhorst R, Spijksma FTM, et al. The house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces: identity with the house dust allergens. *J Allergy* 1967;39:325-339.
92. Mathov E.
93. Aberer W, et al. EAACI group on drug hypersensitivity. *Allergy* 2003;58:854-63.
92. Dale HH, Laidlaw PP. Further observations on the action of β-imidazolylethylamine. *J of Physiology* 1911;41:182-95.
95. Lewis R. The blood vessels of the human skin and their responses. Shaw and Sons edit. London 1927.
96. Best CG, Dale HH, Dudley HW, Thorpe MV. The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extracts. *J Physiol (Lond)* 1927;62:397-417.
97. Feldberg W. The action of histamine on de blood vessels of the rabbit. *J Physiol (Lond)* 1927;63:211-221.
98. Ash ASF, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol* 1966;27:427-439.
99. Black JW, et al. Definitions and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature* 1972;236:385-390.
100. Arrang J M. et al. Auto-inhibition of brain histamine release mediate by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983;302:832-837.
101. Nguyen T, Schapiro DA, George SR, et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 2001;59:427-433.
102. Dunford PJ, et al. Histamine H-4 receptor antagonist are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:176-183.
103. Church MK. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *Allergy Clin Immunol Int* 2004;16:112-116.
104. Kellaway C, Trethewile ER. The liberation of a slow smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *Quat J Exp Physiol* 1940;30:121-128.
105. Samuelsson B. Leucotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983;220:568-573.
106. Ogawa Y and Calhuen WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:789-798.
107. Hamberg M, Svenssin J and Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compound derived from prostaglandins endoperoxidases. *Pro Natl Acad Sci USA* 1975;72:1994:2998.
108. Schwartz L. Tryptase: A clinical indicator of mast cell-dependent events. *Allergy Proc* 1994;15:119-123.
109. Noon L, Freedman N. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;2:1572-1573.
110. Thomas WR, et al. Recombinant allergens for immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int* 2000;12:222-225.
111. Krieg AM. The role of CpG motifs in innate immunity. *Current opinion in Immunol* 2000;12:35-43.
112. Bieber T. Allergen-specific sublingual immunotherapy: less mystic, more scientific. *Allergy* 2006;61:149-150.
113. Letherman BD, et al. Sublingual immunotherapy; past, present, paradigm for the future? A review of the literature. *Otorinolaring Head and Neck Surgery* 2007;3 supl:S1-S20.
114. Akdis M, et al. Mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int* 2004;16:65-69.
115. Akdis M, et al. T Regulatory cells in Allergy; Novel concepts in the pathogenesis, prevention and treatment of allergy diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961.
116. Zhang K, et al. Chimeric Human-Allergen Fusion proteins in the prevention of Asthma. *Immunol Allergy Clin of North America* 2007;27:93-103.
117. Matsubara S, et al. Inhibition of spleen tyrosine kinase prevents mast cell activation and airways hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:56-73.
118. Milstein C, Köhler GK. Continuous cultures of fused cells producing antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-497.
119. Busse W, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant monoclonal anti-

- body, for the treatment of severe asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-190.
120. Lanier BQ, Chang TW. Will anti-IgE therapy compromise normal immune functions? *Allergy Clin Immunol Intern* 2004;16:237-240.
  121. Birnbaum J, Vervloet D. Hymenoptera sting allergy. News in diagnosis and treatment. *Allergy Clin Immunol Intern* 2003;15:160-167.
  122. Freeman TM. Hypersensitivity to hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004;351:1978-1984.
  123. Hoffman D, et al. Allergen Nomenclature. *Bull WHO* 1994;72:786-806
  124. Chapman ND et al. Nomenclature and structural biology of allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:414-420.
  125. Pisani S, et al. Sensibilización de cobayos a pólenes por inyección de extracto de naranja. *Alergia (Buenos Aires)* 1951;5:25-28.
  126. Pisani S, et al. Coincidencia antigénica entre alimentos y pólenes. *La Semana Médica* 1958;113:669-680.
  127. Vieths S, et al. Current understanding of cross reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:47-68.
  128. Egger M, et al. Pollen-fruit syndromes associated with weed pollinosis: an up date from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61:461-466.
  129. Bove D. Introduction to antihistamine agents and Antergan derivatives. *Ann N Y Acad Sci* 1950;50:1089-1126.
  130. Hench PS, et al. The Effect of a Hormone of the Adrenal Cortex (17-hydroxy- 11- dehydrocorticosterone: Compound E) and of Pituitary Adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: Preliminary report. *proc. Staff Meet. Mayo Clinic* 1949;24:181-197.
  131. Cardone AL, Barousse AM. En defensa de la aminofilina. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:107-108.
  132. Goodman, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill Interamericana Edit. México 1996.
  133. Simons FE. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 871-973.
  134. Sears MR, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma, 1990;336:1391-1396.
  135. Wechsler ME. B2 Adrenergic receptor polymorphism and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;173:519-526.
  136. Proppius H, Salorrine Y. Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, Sch 1000, and salbutamol in chronic bronchitis. *Br Med J* 1973;4:124-136.
  137. Kazanawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of a airway remodeling *Curr Opin Pulm Med* 2006;2:60-67.
  138. Marx JL. The leukotrienes in allergy and inflammation. *Science* 1982;215:1380-1383.
  139. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leucotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
  140. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56: 813-824.
  141. A revised nomenclature for allergy for global use. Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization. *Allergy Clin Immunol Int* 2005;17:4-8.
  142. Johansson SGO. The revised allergy nomenclature. *Allergy Clin Immunol Int* 2005;17:128-130.
  143. Sheldon Cohen. Pioneers and milestones. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:722-724.