

ANAFILAXIA

por el Dr. Ernesto R. Juliá

No es mi propósito hacer una relación minuciosa de todos los hechos conocidos, que se refieren al fenómeno de la "anafilaxia": el asunto es demasiado vasto. En efecto: la "anafilaxia" es uno de los grandes problemas de la biología que atrajo de inmediato la atención de los investigadores: médicos, químicos y hasta filósofos, se han ocupado extensamente de ella. Citaremos solamente los hechos más resaltantes de este estado de hipersensibilidad, en atención a la posición que el asunto ocupa frente a la inmunidad.

El interés despertado por el estudio de la "anafilaxia", no ha sido solamente de orden especulativo. Bajo ciertos aspectos tocaba a cuestiones vitales como ser la seroterapia y la asimilación de los alimentos, de manera que es realmente considerable lo que se ha publicado sobre esta cuestión.

El término de "anafilaxia" propuesto por Richet y que significa "contrario a la protección", se aplica a un estado especial del organismo, precisamente opuesto a la inmunidad. En este estado los organismos se encuentran hipersensibilizados con relación a ciertas sustancias, siendo determinada esta hipersensibilidad por la penetración previa y con cierto espacio de tiempo, de estas mismas sustancias.

Como dice Bordet, una definición breve y verdaderamente adecuada de la anafilaxia, será difícil hasta tanto no se tenga un conocimiento perfecto de su mecanismo; pero con la descripción de los hechos acusados en el hombre y los animales hipersensibilizados, se van adquiriendo conocimientos que permiten comprender la naturaleza del fenómeno y ahondar en los detalles de su desarrollo.

Aún cuando los fenómenos de hipersensibilidad ya habían sido señalados de una manera general por Koch, Hayem, Behring, Brieger, Knorr, Flexner, Courmont, Rist y hasta por el mismo Magendie en 1839, son los trabajos de Carlos Richet (1902), que inauguran el estudio sistemático de la anafilaxia. Es también Richet quien por una serie de investigaciones sobre el suero de anguila primero, y luego sobre el veneno de las actinias, introdujo esta nueva noción en el dominio de la biología.

Richet y Portier, consiguieron extraer de las actinias, un veneno del cual se podía determinar con precisión, la dosis tóxica. Como este veneno tiene la propiedad de determinar una viva congestión de las vísceras (estómago, riñones, hígado e intestinos), le aplicaron el nombre de congestina. Una vez que determinaron la dosis máxima de actino-congestina que podía ser tolerada por el perro, hicieron experiencias inyectando cantidades algo superiores y observaron que el animal no moría de inmediato. Este no presentaba nada de inquietante enseguida de la inyección y no era sinó al cabo de cierto tiempo que aparecían los trastornos. El animal se iba agravando durante dos días, para morir al tercero.

Pero si a un perro que hubiese recibido anteriormente una débil dosis de congestina, se le inyectaba por segunda vez una cantidad más pequeña, aún 1/20 de la cantidad primitiva, inmediatamente, al cabo de algunos segundos, aparecían graves fenómenos (vómitos violentos, dispepsia, paraplegia).

Una pequeña cantidad de congestina que hubiera sido inocua para un perro normal,

era activísima para un perro sensibilizado por una inyección previa. Al año siguiente (1903) Arthus, publicó sus investigaciones sobre la hipersensibilidad de los conejos con relación al suero de caballo. La inoculación subcutánea de suero de caballo es bien tolerada por el conejo; pero si cada cinco o diez días se inyecta bajo la piel de este animal, cinco cmts. cúbicos de este suero, se observa que a partir de la cuarta o quinta inyección, la reabsorción, va operándose más difícilmente cada vez. En el punto de la inoculación aparece un exudado espeso y blanquecino que persiste mucho tiempo; luego se produce una éscara. También observa Arthus que si a un conejo que ha recibido dosis repetidas de sueros de caballo por vía subcutánea, se le introduce en la vena una pequeña dosis de suero (inofensiva para el animal normal), presenta inmediatamente graves trastornos (dispnea, diarrea, convulsiones, contracturas), que terminan a menudo con la muerte. Si en lugar de suero de caballo se hace la experiencia con leche, se observan hechos semejantes. Pero Arthus observa y demuestra algo más y es que la hipersensibilidad anafiláctica, es un fenómeno específico, puesto que los animales preparados con suero de caballo, podían impunemente recibir la inoculación de la leche: y que a su vez los sensibilizados con leche eran indiferentes a la inoculación del suero de caballo. En el mismo año (1903) Von Pirquet y Schick, al estudiar los accidentes llamados "séricos" que se presentan con bastante frecuencia en los chicos sometidos a la inyección de suero, pudieron constatar que estas perturbaciones, se producían mucho más rápidamente y revestían más gravedad, cuando se administraba suero a niños que algún tiempo antes habían recibido una inyección del mismo líquido. En estas circunstancias la incubación de los accidentes es muy breve: pueden éstos aparecer el mismo día, a veces inmediatamente después de la inyección. Estos hechos son afines a los ob-

servados por Richet y Arthus. Pirquet y Schick interpretan estos accidentes, como el resultado de una reacción de anticuerpo con el antígeno (suero de caballo). En los niños que reciben una sola inyección de suero, los anticuerpos no aparecen sino al cabo de una semana o más y por esto la incubación de los accidentes es larga. Pero en los niños que han recibido ya una primera inyección de suero, los anticuerpos presentes en la sangre, determinan inmediatamente una reacción con el antígeno que aporta la nueva inyección: los accidentes no tardan en aparecer.

El estudio de la anafilaxia recién entra en una faz verdaderamente fecunda (bajo el punto de vista experimental) cuando se tuvo la idea de emplear al cobayo para esta clase de investigaciones.

Habíase constatado en los laboratorios de suero-terapia norteamericanos, que los cobayos que habían servido para el dosaje del suero antidiftérico, se mostraban luego con una sensibilidad particular con relación al suero de caballo.

Ehrlich, habiendo sido enterado de este hecho por Theobald Smith, confió a su colaborador Otto, el estudio de este asunto.

En tanto dos americanos, Rosenau y Anderson, se ocupaban a su vez de la misma cuestión y es así que en 1906, aparecieron simultáneamente dos memorias tratando el mismo tema, una de Otto en el *Leuthold - Gedenkschrift*, y otro de Rosenau y Anderson, en la colección de *Monografías del laboratorio de higiene de Washington*.

El fenómeno descrito por Otto y al cual dió el nombre de Theobald Smith, consiste en lo siguiente: Si a un cobayo al cual se le ha inyectado, en vista del dosage del suero antidiftérico, una mezcla de toxina y antitoxina, se le inyecta después de algún tiempo algunos centímetros cúbicos de suero normal de caballo, este cobayo es susceptible de manifestar síntomas graves, aún mortales. En las experiencias de Otto, el intervalo entre las dos inyecciones

eran de cinco a doce semanas y la cantidad de suero normal administrada en la segunda inyección, era de seis centímetros cúbicos. Pues bien los animales tratados de esta manera, acusaban a raíz de la inyección del suero normal los siguientes síntomas: respiración dispneica, debilitamiento del corazón, descenso de la temperatura. Un cincuenta por ciento de los animales morían a la media hora. Otto llevó más allá sus investigaciones y trató de comprobar si estos hechos eran facultativos del suero de caballo, con exclusión de cualquier otro y pudo verificar que los cobayos preparados con la mezcla toxina-antitoxina diftérica, solamente reaccionaban con el suero de caballo y eran indiferentes a la penetración de otros sueros, como ser de conejo, cabra, buey, etc.

Quedaba por resolver cuál de las dos substancias, toxina y antitoxina, era la que comunicaba la hipersensibilidad. Después de algunas experiencias, fácil le fué a Otto llegar a la conclusión de que era la antitoxina, es decir, el suero antidiftérico, el agente determinante del estado anafiláctico, pues solamente reaccionaban al suero normal los cobayos que previamente habían recibido suero antidiftérico, o aquellos que habían sido inyectados con la mezcla toxina - antitoxina. Además pudo Otto observar que las perturbaciones se presentaban sobre todo en los cobayos que habían recibido primitivamente dosis débiles de suero. Por su parte Rosenau y Anderson en su trabajo sobre las causas de la muerte súbita a consecuencia de la inyección de sueros de caballo, aparecido simultáneamente con el trabajo de Otto, confirma las líneas generales de las experiencias de Otto. Ellos han aportado además datos de gran valor: han establecido que entre el momento de la inyección sensibilizante al cobayo y el momento en que este está pronto para reaccionar, a nueva inyección, era necesario un período de incubación, por lo menos de diez días. Han observado también que para sensibilizar al

cobayo, bastaba una dosis extremadamente pequeña de suero (una millonésima de centímetro cúbico), y que el estado de hipersensibilidad, una vez adquirido podía durar muchos meses.

De la misma manera que Otto, Rosenau y Anderson se habían apercebido que la reacción anafiláctica, es estrictamente específica. En cuanto al mecanismo de la anafilaxia opinaban que había que buscar la explicación en la formación de anticuerpos: anticuerpos, que al entrar en combinación con el antígeno de la segunda inyección, determinaban todo el proceso patológico.

En resumen los hechos constatados por Otto, Rosenau y Anderson, pueden concretarse del siguiente modo. Cuando se inyecta a un cobayo, una débil dosis de suero de caballo (1/250 a 1/1.000.000 de c.c.), se desarrolla en este cobayo un estado de hipersensibilidad o anafilaxia.

Si después de diez o doce días de incubación se hace la segunda inyección de suero (cinco cmts. cúbicos), éste obra como un tóxico provocando graves desórdenes y a veces la muerte. Cuando el intervalo entre las dos inyecciones, es más breve el cobayo reacciona muy poco o no reacciona. En este caso, el animal queda insensible durante algún tiempo a toda nueva inyección aún cuando ésta fuera practicada al expirar el plazo de diez o doce días. Así pues el hecho de haber recibido nuevas dosis de suero antes de la instalación del estado anafiláctico, hace que el animal permanezca inmune durante algún tiempo.

Desde el momento en que los autores citados echaron bases tan sólidas en el estudio de la anafilaxia, los trabajos sobre este tema se han multiplicado habiendo sido encarado el asunto bajo todos los aspectos. No es posible seguir paso a paso y ordenadamente toda esta serie de publicaciones: nos vemos obligados a dejar un claro para referirnos solamente al concepto que se tiene en la actualidad sobre las

diversas manifestaciones de este complicado proceso.

Conceptos actuales sobre la anafilaxia.

Caracteres generales. — Toda proteína utilizada como antígeno en las otras reacciones inmunológicas, puede producir reacciones típicas de anafilaxia. En el estado actual de nuestros conocimientos, ninguna otra función química es capaz de producir las. La cantidad de proteína capaz de provocar este estado, puede ser extremadamente pequeña.

Wells ha llegado a sensibilizar cobayos con albúmina de huevo cristalizada, empleando dosis de 0 grs. 000001. Las dosis elevadas de proteínas dan una sensibilización menos acusada y que aparece más tardíamente. De una manera general el animal tarda tanto más en anafilactizarse, cuanto mayor es la dosis de proteína.

Para la mayor parte de las proteínas, un miligramo es mucho más activo que una dosis de 100 milig.

La intoxicación de los cobayos, previamente sensibilizados, necesita dosis algo más fuertes. Para la mayor parte de las proteínas purificadas la dosis mínima mortal por inyección endovascular, es de 0.05 milig. a .1 milig. Para obtener por vía intraperitoneal este mismo resultado, es menester emplear dosis hasta cincuenta veces más fuertes, según la solubilidad de la proteína en el líquido peritoneal. Las inyecciones subcutáneas son absorbidas demasiado lentamente, para producir síntomas característicos.

Las proteínas empleadas deben ser ajenas a la sangre del animal inyectado, pero pueden provenir del mismo animal siempre que normalmente estén ausentes en la sangre; placenta, cristalino, extractos de órganos.

En general las proteínas de los tejidos, constituyen antígenos menos activos que las proteínas de la sangre, de la linfa y de las secreciones; talvez en atención a su menor solubilidad.

Los síntomas y las lesiones anatómicas, en una misma especie animal, son independientes de la naturaleza de las proteínas utilizadas como antígeno para provocar la reacción anafiláctica. Las manifestaciones de esta reacción se desarrollan en forma especial, para cada especie animal.

Un intervalo de unos diez días, como *mínimum*, debe transcurrir entre la primera inyección, (inyección sensibilizante), y la segunda (inyección desencadenante). Es después de la tercer semana que se obtienen reacciones más violentas. La sensibilidad, luego va disminuyendo, no siendo raro, que aún disminuía, persista durante toda la vida.

La sensibilidad de las hembras de cobayo, es trasmisible a los hijos, quedando éstos sensibilizados por algún tiempo.

La sangre de un animal sensibilizado, contiene anticuerpos a los cuales se les asigna el rol de producir la reacción típica que sobreviene, en el momento de la reinyección del antígeno.

Esta forma de sensibilización de que venimos hablando, es decir, la producida por penetración directa de la proteína, recibe el nombre de sensibilización activa, pero puede provocarse una sensibilización pasiva, inyectando en un animal nuevo, el suero de otro animal de la misma especie, que esté dotado de sensibilidad activa. Esta sensibilización pasiva, es adquirida en algunas horas mientras que la activa, hemos visto que exige muchos días. Pero en cambio la sensibilidad pasiva es transitoria y desaparece en menos de treinta días.

La noción del rol de los anticuerpos en la anafilaxia, encuentra su consagración definitiva, en esta anafilaxia pasiva, realizada primero por Nicolle, Gay y Soutard, Otto, confirmada luego por Friedmann, Rosenau, Anderson, Kraus, Doerr y otros.

En general, un cobayo normal inyectado con un suero que contenga precipitina de una proteína dada, adquiere sensibilidad pasiva con relación a esta proteína. Como

la aptitud de un suero, para producir anafilaxia pasiva, es proporcional a su tenor en precipitinas, se admite generalmente que, la sensibilización anafiláctica, depende de un anticuerpo idéntico a las precipitinas o a los anticuerpos con reacción de fijación. La naturaleza del anticuerpo, varía según el antígeno; si se trata de glóbulos rojos, el anticuerpo es una sensibilizadora hemolítica, si se trata de una proteína soluble, es una precipitina.

Todos los animales no presentan la misma susceptibilidad a la intoxicación anafiláctica; tampoco reaccionan de la misma manera. Los cobayos representan la especie más sensible. En este animal la reacción es sobre todo caracterizada por el espasmo brónquico, que mata por asfixia aguda.

En el conejo se observa una dilatación aguda del corazón derecho, consecutiva a un espasmo de los vasos pulmonares. En el perro el síntoma más aparente consiste en una congestión grave del territorio esplénico, con frecuencia acompañada de hemorragias intestinales.

En el hombre, las manifestaciones cutáneas representan, la sintomatología habitual, pero puede a su vez presentar todos los signos que se acusan en los animales.

Los músculos lisos de un animal sensibilizado, presentan contracciones violentas en contacto de soluciones aún muy diluídas del antígeno específico. Se emplea generalmente, para estas experiencias, músculos uterinos de hembras vírgenes de cobayo.

Algunas teorías sobre el mecanismo de la anafilaxia. — El mecanismo de la anafilaxia ha sido interpretado de diversas maneras por los distintos autores.

Teoría de Richet - Richet, basándose en el hecho que la anafilaxia no se produce sino después de un período de incubación, afirma que este fenómeno, no puede ser atribuído más que a la acumulación en el organismo, de una sustancia nueva no tóxica de por sí, pero que puede hacerse

tóxica, en presencia de una nueva dosis del producto inoculado. Esta nueva sustancia se encontraría en la sangre, puesto que ésta, inyectada a un animal nuevo, lo sensibiliza. El llama a esta sustancia "toxogenina".

Cuando se aplica la segunda inyección del producto sensibilizante, éste se combina con la "toxogenina", para formar un cuerpo de naturaleza diferente, la "apotoxina" muy tóxica, veneno del sistema nervioso, y que daría lugar a la sintomatología especial del choque anafiláctico.

Achard y Flandin, pretenden haber demostrado que esta "apotoxina", estaría localizada al nivel de los centros nerviosos; los extractos de bulbo de cobayo muerto de choque anafiláctico, inyectado en el cerebro de animales nuevos, produciría en éstos, los accidentes del choque anafiláctico.

Teoría de Pirquet y Schick. — Según Pirquet y Schick, la inyección del producto sensibilizante, obra en calidad de antígeno y determina la formación de anticuerpos; a la segunda inyección, practicada 10 o 12 días después, se produciría una combinación brusca entre el antígeno y el anticuerpo, de donde resultaría el choque anafiláctico, y los accidentes que lo caracterizan.

Primitiva teoría de Besredka. — Según Besredka, la primera inyección de antígeno determina en el organismo, la formación de un anticuerpo que tarda 10 o 12 días en desarrollarse; a este anticuerpo, le aplica el nombre de "sensibilisina" y correspondería a la "toxogenina" de Richet. Esta "sensibilisina", se fijaría a medida de su producción sobre la célula nerviosa, y sería en este territorio, que la encontraría el antígeno; a la segunda inyección, determinando el choque anafiláctico. Esta hipótesis explicaría la severidad de la inyección intra-cerebral y también el hecho de que la narcosis por el éter o el cloroformo, impide producirse la anafilaxia, al

inhibir las facultades receptoras de la célula nerviosa, con respecto a los venenos.

Para explicar que las débiles dosis de antígeno, son más anafilactisantes que las fuertes dosis, Besredka admite que la "sensibilisina", en el último caso sería neutralizada por una "antisensibilisina"; en efecto, para el caso del suero del caballo, éste contendría dos sustancias: el "sensibilisógeno" ,termostable, que daría origen a la "sensibilisina" y una "antisensibilisina" termolábil. Sería, el encuentro súbito de la "antisensibilisina" y de la "sensibilisina", al nivel de las células nerviosas lo que produciría el choque. Posteriormente, en 1930, Besredka da otra explicación del fenómeno; atribuye el poder sensibilizante, al estado físico del suero; cuanto más diluído se encuentra el suero, menos pronunciado es su estado de coagulabilidad, y su poder antigénico, se mostraría más fuerte.

En lo que se refiere al choque, también reconoce como causa a factores físicos. En "Choc Anaphylatic et le principe de la desensibilisation" dice Besredka: "En la inyección de prueba, el antígeno que llega, encuentra al anticuerpo. Su afinidad es causa de una reacción intensa que gracias a la destrucción del equilibrio de ciertas células nerviosas al nivel de las cuales tiene lugar la combinación, o gracias a una energía calórica que acompaña el encuentro del antígeno y el anticuerpo, da lugar a los fenómenos característicos del choque."

Teoría de Nicolle. — M. Nicolle admite que la inyección de un antígeno cualquie-

ra, determina la producción de dos clases de anticuerpos, los unos coagulantes y los otros decoagulantes o líticos. Según que predominen las coagulinas o las lisinas, se asiste a la producción de fenómenos de inmunidad o de hipersensibilidad. En la anafilaxia, las lisinas obrarían directamente, sin la ayuda previa de las coagulinas y operarían la destrucción brutal de las células, toxinas o proteínas que habían servido de sensibilizantes. Los fenómenos de anafilaxia serían semejantes a los producidos por los "venenos de Vaughan", es decir a los venenos contenidos en el seno de los albuminoides y de diversas células y que pueden obtenerse tratando estas sustancias, por la soda en solución alcohólica.

Teoría de Vaughan. — Vaughan y Wichler, partiendo de sus experiencias hechas con albúmina de huevo, piensan que la primera inyección de ovoalbúmina, en el cobayo, desarrolla en éste un fermento. En la segunda inyección, este fermento pondría en libertad, como lo hace el alcohol sódico, por clivaje de la molécula proteica, un producto tóxico de una afinidad particular por el sistema nervioso.

Teoría de Bield y Kraus. — Bield y Kraus sorprendidos por la analogía de las perturbaciones constatadas en la anafilaxia, con las que determina una inyección de peptona en el perro, piensan que el suero del animal sensibilizado, posee el poder de transformar la substancia sensibilizante, en un producto nuevo.

(Continuará).