

## LA ALERGOLOGIA Y LOS FENOMENOS ALERGICOS A UN SIGLO DE SU DESCUBRIMIENTO

Dr. Carlos Benaim Pinto\*

Carlos Benaim Pinto. **La Alergología y los fenómenos alérgicos a un siglo de su descubrimiento.** Derm. Venez, 1999, 37: 77-83

Impresionado por los fascinantes descubrimientos que surgieron en los albores del siglo (*anafilaxia, enfermedad del suero, alergia, atopia*), el autor, primero como observador y luego como actor mismo, se incorporó al amplio movimiento que habría de consumarse como uno de los más importantes en la investigación y práctica médicas del siglo XX. Una idea de la atracción que han tenido los fenómenos alérgicos en la comunidad científica, puede colegirse al comparar las cifras de trabajos presentados en el lapso de unos 30 años en las Reuniones Anuales de la Academia Americana de Alergia: en su 22<sup>a</sup> Reunión, celebrada en Nueva York en 1966 se presentaron 115 trabajos, en tanto que en la 54<sup>a</sup> celebrada en Washington, D.C. en 1998, la cantidad subió a 1054, esto es, casi en un 1000%.

Sin tratar de ser exhaustivo ni de hacerlo en forma cronológica, en este artículo describo la evolución de la Alergología en lo referente a sus técnicas de trabajo, al enfoque de sus problemas a raíz de su conexión con la Inmunología; a su eficiente relación con la Dermatología, algunos temas sobre el tratamiento de las enfermedades alérgicas y finalmente impresiones acerca de su futuro. Los puntos de vista personales expuestos aquí, derivan de la experiencia diaria de quien ha trabajado en la investigación y práctica clínica de las enfermedades alérgicas durante los últimos 50 años. Puede que no sean compartidos por todos, por aquello de que por cada dos alergólogos existen usualmente tres opiniones.

**Palabras clave:** Alergia, Dermatitis Atópica, Futuro de la Alergología/Inmunología.

### ABSTRACT

Impressed by the fascinating discoveries that burst at the turn of the century (*anaphylaxis, serum disease, allergy, atopy*) the author, first as an observer and later on as an actor, joined the movement that became an important trend of research and medical practice during the 20<sup>th</sup> century. Comparing the number of papers read at the 22<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Allergy held at New York in 1966 to those presented at the 54<sup>th</sup> Washington, DC, Meeting in 1998, (115 versus 1054, a 1000% increase) gives an idea of the grasp that the allergy phenomena have had in the scientific community.

Not trying to be either comprehensive or chronological; I deal in this paper with the evolution of working techniques in allergy, focusing on the practical aspects that arose from its relationship with Immunology, its fruitful approach to Dermatology, on some questions dealing with the treatment of allergic diseases as well as some thoughts regarding the future of Allergy and Immunology. The personal points of views presented here are those of a practitioner who has dealt with research and practice of allergies during the past 50 years. They probably won't be shared by everyone, in accordance with the fact that for each two allergists there would usually be three different opinions.

**Key words:** Allergy, Atopic Dermatitis, Future of Allergy/ Immunology.

\* Jefe de Servicio Honorario, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Niños J.M. de los Ríos, Caracas.

## I. INTRODUCCION

Hace 100 años, Héricourt Y Richet (1898) estudiando en animales el efecto de la inoculación de suero de anguilas o de toxinas extraídas de las anémonas de mar, encontraron que la segunda inoculación de pequeñas dosis causaban síntomas violentos y muerte. Poco después, Portier y Richet (1902) profundizaban esos estudios y acuñaron el término *anafilaxia* (griego, "otra vez sin protección") para designar este fenómeno.<sup>1</sup> En 1905 von Pirquet y Schick<sup>2</sup> denominaron *Enfermedad del Suero* a una combinación de síntomas que ocurrían en pacientes, 5 a 10 días después de la inyección de suero antidiftérico producido en caballos. También notaron que después de una segunda inyección los síntomas podían presentarse casi inmediatamente aún usando pequeñas cantidades del mismo. Elaborando sobre observaciones de hipersensibilidad existentes en diferentes enfermedades, von Pirquet<sup>3</sup> acuñó en 1906 el término de *alergia* (del griego, "otro trabajo") para designar las reacciones anormales o alteradas del organismo al serle introducidas substancias extrañas al mismo. Aunque el concepto original de von Pirquet no fue el mismo que el del presente, el término hizo fortuna señalando en la actualidad a las reacciones de hipersensibilidad. Finalmente, Coca,<sup>4</sup> en 1923, utilizó el peculiar término de *atopia*\* para señalar las afecciones alérgicas humanas y hereditarias caracterizadas por la presencia en el suero de "reaginas atópicas", substancias reactivas específicas y transferibles. Se estimó en un principio de que la anafilaxia era potestativa de los animales y la atopia del hombre y aunque ello no es correcto, el término hizo también fortuna y se utiliza comúnmente para señalar a personas que sufren de afecciones tales como rinitis, conjuntivitis, asma bronquial, angioedema, y algunos tipos de dermatitis y de urticaria.

La base inmunológica de los fenómenos alérgicos se presumía desde tiempo atrás. Con la demostración en 1921 de reaginas específicas por Prausnitz y Küstner<sup>5</sup> se probó que existía un componente sérico que podía pasarse de un su-jeto atópico a uno sano (*transferencia pasiva*). Sin embargo, no fue sino hasta 1966 cuando los esposos K. y T. Ishizaka<sup>5</sup> identificaron esas reaginas con un elusivo anti-cuerpo, denominado IgE, sobre el que se han hecho numerosos estudios moleculares y genéticos.

La Inmunología/Alergología son ciencias hermanas relativamente jóvenes en las que la investigación conduce muchas veces a la frontera de lo desconocido. A veces, el descubrimiento fortuito de un hecho ha determinado avances a grandes saltos y esto es lo que hemos estado presenciando en el curso de los últimos 50 años.

Los estudios realizados en el curso del siglo han demostrado de que ya no puede decirse que la Alergia y la Inmunología son sólo del interés del alergólogo e inmunólogo, sino que la gran mayoría de las especialidades médicas tienen que ver en algún momento con los fenómenos alérgicos e inmunológicos y que diagnósticos y tratamientos correctos pueden depender del conocimiento y aplicación de los principios fundamentales de esas ciencias.

## II. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Es el pediatra y el dermatólogo-pediatra quienes ven la mayoría de los casos de atopia en su comienzo. Generalmente, la llamada "dermatitis atópica" comienza en los primeros meses de la vida, teniendo una distribución corporal diferente de la del adulto. Afortunadamente, la Inmunología y Alergología forman parte de los pensa de aquéllas especialidades y los pediatras están alertas para cambiar a tiempo la dieta de los infantes, logrando en pocos días la desaparición de las manifestaciones cutáneas y/o gastrointestinales. Es bien sabido que las causantes principales a esa edad son la leche de vaca y la naranja. Basta suprimir la última y cambiar aquélla por un sustituto adecuado (p. ej. la "leche" de soya -que en algunos casos puede también sensibilizar al niño-). A este respecto recordaré que es ya un concepto generalizado aconsejar que la lactancia materna deberá tener un período mínimo de 6 meses. Lo importante en estos casos y ello general-mente es lo olvidado, es que esos niños *continúan siendo atópicos* y si no se les indica desde entonces adoptar ciertas medidas de protección ambiental, una mayoría significativa de ellos desarrollará en años subsiguientes otras manifestaciones de atopia, especialmente las de tipo respiratorio. Esta sensibilización no es instantánea sino que toma un lapso de 3 a 5 años, presentando generalmente un carácter descendente, apareciendo primero síntomas oculares y nasales y luego los bronquiales. A veces aquéllos son suaves o pasan desapercibidos a la madre y súbitamente irrumpen síntomas respiratorios tales como "catarros" o "gripes" interminables y/o repetidas crisis rebeldes de tos. El dermatólogo que trata al corrientemente mal llamado "eczema"\* o el pediatra que vea aparecer esos síntomas en un niño que tenga antecedentes familiares de atopia o que haya sufrido de afecciones tales como *bronquiolitis*, deberán sospechar de una afección atópica respiratoria en el paciente y tomar medidas inmediatas. *Las llamadas medidas de protección ambiental son muy efectivas en una gran mayoría de casos y deberán ser instituidas por el propio pediatra.* Su criterio clínico deberá estar siempre presente para decidir el momento adecuado de cuándo referir su paciente al alergólogo, considerando que mientras más pronto se traten específicamente estas afec-

\* Coca aplicó el término griego de atopia en el sentido de "enfermedad extraña" (strange disease) por sugerencia de E.D. Perry, entonces profesor de griego y sánscrito en la Universidad de Columbia. Tiene otras connotaciones tales como extraño, raro, sin lugar, excéntrico, singular, desconocido.

\* El Diccionario de la Real Academia Española, en su 21ª edición (1992) acepta este término aunque da preeminencia al de "eccema". Asimismo, prefiere el uso de "estandarización", derivado de "estándar", en lugar de "estandarización".

ciones tanto menos se correrá el riesgo de que se vuelvan crónicas y de difícil tratamiento.

Para el alergólogo, la historia clínica exhaustiva continúa siendo la base principal del diagnóstico, tanto que al finalizarla, al calificar la etiología del diagnóstico clínico hecho, deberá añadir la o las posibles causas determinantes. Los exámenes ulteriores que realice servirán para ampliar, ratificar o invalidar su criterio inicial.

### III. PRUEBAS ALÉRGICAS IN VIVO E IN VITRO

Es ya una costumbre popular que el paciente acude al especialista en alergología para que le sean realizadas "pruebas alérgicas". Indudablemente que constituyen un método de diagnóstico de la mayor importancia, que deberá ser realizado por el especialista bien entrenado y no como un examen más de laboratorio. Su realización y selectividad depende en mucho de la historia clínica inicial y así, realizar pruebas a un paciente con dermatografismo o con urticaria aguda (que algunas veces se acompaña de aquél) no tiene sentido alguno. Asimismo, las pruebas alérgicas, salvo contadas excepciones, son inoperantes para el diagnóstico de alergias medicamentosas o a aditivos alimentarios, cuya frecuencia estadística aumenta a medida que nuevas drogas y aditivos entran en circulación

Las pruebas cutáneas se iniciaron en Inglaterra en el siglo XIX: Salter (1859) que era él mismo alérgico a los gatos, se produjo habones cutáneos al frotarse el antebrazo con una piel de ese animal y más tarde Blackley (1873) alérgico a pólenes, obtuvo en sí mismo una prueba positiva de escarificación, en comparación con un control negativo. Sin embargo, tuvieron que pasar casi 40 años antes de que este primer ensayo se tomara en consideración y fue sólo en 1912 cuando Schloss<sup>7</sup> informó de la comprobación de alergia alimentaria utilizando pruebas de escarificación con la técnica que usaba von Pirquet para la tuberculina. En las siguientes décadas se fueron afianzando progresivamente las pruebas y afinando sus técnicas de realización tal como las efectuamos hoy en día. En los Estados Unidos tuvieron primero gran popularidad las pruebas de escarificación (*scratch tests*), realizadas en la piel haciendo ligeros rasguños, en los que se depositaba polvo o soluciones de los diferentes alérgenos. Fueron progresivamente reemplazadas por las pruebas de puntura o pinchado (*prick tests*) las que, aunque conocidas de tiempo atrás, se generalizaron con las modificaciones hechas por Pepys<sup>8</sup> en 1975. Esencialmente consisten en colocar gotas de los antígenos sobre la piel y pinchar ésta con agujas hipodérmicas finas a través de las gotas. Lo que entra a la epidermis es lo que arrastra la aguja al pinchar. Sus resultados son parecidos a los de escarificación, aunque su tecnología es más precisa, son menos dolorosas y de más rápida ejecución. Ambas tienen la gran ventaja de que no precisan de material estrictamente estéril y pueden ser realizadas en el consultorio, sin necesidad de ser especialista. *Es indispensable que*

*un control hecho con el vehículo puro sea negativo.* Ya sea con la escarificación o con la puntura, no deberá producirse salida de sangre, lo que sería indicio de haber entrado en la dermis. En tal caso podrían obtenerse resultados falsamente positivos.<sup>9</sup> Estas pruebas deben preceder a las llamadas *intradérmicas*, que se realizan inyectando soluciones tituladas estériles de los alérgenos en el espesor de la dermis utilizando agujas muy finas.\* Estas pruebas son mucho más sensibles que aquéllas y algunos estiman que pueden proporcionar resultados falsamente positivos. En mi experiencia, son de un gran valor diagnóstico y en su realización sí se necesita la experiencia y el criterio del especialista. Estimo, en lo que a pruebas alérgicas se refiere, que *nada tiene tanto valor como una intradérmica bien hecha y bien interpretada.* Con ciertos antígenos, tales como crustáceos, mariscos, pescados, pimienta, ají, ricino, nueces en general (maní, avellana, merey, nuez, almendra, etc.), con sueros heterófilos y venenos de insectos sin diluir y con soluciones concentradas de penicilina o de otros medicamentos, *nunca deberán hacerse intradérmicas, por el peligro de reacciones sistémicas graves y hasta mortales en sujetos hipersensibles.* Esos antígenos son tan fuertes que de ser sensibles las personas a los mismos, basta realizar con ellos una prueba de escarificación o por puntura.

Por sólo tratarse de pruebas cualitativas, el volumen inyectado en las intradérmicas comunes es variable, de 0,05 ml o menos. Al efectuar varias a la vez, deberá intentarse que las pequeñas vesículas tengan tamaño uniforme a fin de poder hacer comparaciones semicuantitativas al leer los resultados. Para pruebas cuantitativas, para las que rija un patrón internacional de referencia, deberá inyectarse el volumen exacto, generalmente 0,10 ml, contenido de la potencia deseada. (Por ejemplo, para el PPD, 1 ó 5 unidades de tuberculina, TU).

Con la introducción del radioinmunoensayo hace más de 20 años y más tarde del ELISA pronto se incluyeron estas técnicas en Alergología con el propósito de reemplazar las pruebas cutáneas por un procedimiento in vitro. Ello tiene indudablemente muchas ventajas sobre la realización de pruebas in vivo, si se considera el gran número de las mismas, a los pacientes de corta edad o a la presencia de afecciones tales como extensas dermatitis, dermatografismo, etc. Sin embargo, su uso no ha sido tan generalizado como se

\* El término "intradérmica" puede inducir a error pues en sentido estricto se refiere a inyección dentro de la dermis. Estimo que "dermis" se refiere aquí a "piel". Lo que en realidad se trata de hacer es inocular el antígeno en la epidermis, y producir una pequeña vesícula, evitando la salida de sangre. Ello es en realidad bastante difícil y se logra sólo si la piel tiene cierto espesor. En personas de piel fina, invariablemente se penetra en la capa papilar de la dermis y sale sangre. Es pues cuestionable que estas pruebas sean en realidad estrictamente epidérmicas. En la ejecución de pruebas ala tuberculina, donde precisamente las intradérmicas fueron primeramente usadas (Mantoux, 1908), "la condición sine qua non de una buena técnica es la formación de una pápulo vesícula superficial, justamente debajo de la epidermis." De no aparecer, es porque el antígeno se inyectó profundamente. En tales casos es imposible hacer la lectura ulterior del resultado, a las 48 o más horas.

pensó en un principio por no cubrir sino parte de los alérgenos que se usan en pruebas cutáneas, por su alto costo, por la relativa lentitud en proporcionar los resultados, pero sobre todo por el consenso de las sociedades mundiales de Alergología, de que una prueba *in vitro* tiene un valor diagnóstico inferior al de una prueba cutánea, por el hecho de que en ésta, se está probando a los propios mastocitos y basófilos vivos del paciente en su medio ambiente, que a los pocos minutos expulsan o no sus mediadores químicos, según estén o no sensibilizados específicamente. Así por ejemplo, a los 15 minutos se puede saber si un sujeto es sensible o no a la bencilpenicilina o al suero de caballo, por una simple prueba por punción o por una intradérmica utilizando la bencilpeniciloilpolisina (un derivado antigénico de la penicilina) o una dilución al 1:1000 ó 1:10.000 del propio suero terapéutico. En estos casos, la rapidez del diagnóstico puede ser vital.

#### **IV. FALACIAS DE LAS PRUEBAS ALÉRGICAS. PRUEBAS ALÉRGICAS A ALIMENTOS Y A MEDICAMENTOS**

Desafortunadamente, las pruebas alérgicas no proporcionan siempre un diagnóstico correcto. Además de la experiencia y criterio del especialista, es muy importante el uso de alérgenos idóneos y su correcta dilución. Muchos de ellos son irritantes primarios y no es raro ver resultados provenientes de algún inexperto que reporta de que un determinado paciente es *alérgico a todo*. A menos de que se trate de un dermatografismo que haya pasado desapercibido, ello es el resultado de extractos de mala calidad (irritantes primarios) o impropriamente diluidos. Asimismo, es muy poco probable de que un sujeto sea alérgico por ejemplo al polvo de casa, si presenta una reacción positiva a una dilución al 1:1000, pero sí tiene muchas probabilidades de serlo si muestra una fuerte positividad a diluciones al 1:100.000 ó 1:1.000.000. El tipo de habón resultante es también importante y poco valor tiene un habón pálido, redondo y sin picor (*pápula indolente*) en comparación con un habón amebiforme, congestivo, pruriginoso y con un extenso halo eritematoso circundante. En mi criterio, es de poco valor considerar una reacción como positiva por la simple diferencia de diámetro entre el habón resultante y el habón-control, sin tomarse en cuenta los caracteres antedichos.

Muchas controversias se han suscitado con respecto a las pruebas alérgicas a alimentos. Son precisamente los casos en que muchas veces se reporta de que un paciente es *alérgico a todos ellos*. Esto, sencillamente, no es admisible. Fuera del dermatografismo antes señalado, lo más probable es que se estén usando irritantes primarios o soluciones muy concentradas. Por otra parte, hay que considerar que lo que llega al torrente sanguíneo de un alimento ingerido, cocido o no, es muy distinto del alimento usado para elaborar el alérgeno utilizado en las pruebas, elaboración en la que se procesa el alimento crudo. Lo correcto es que una vez que se haya obtenido el extracto primario deberá dializarse y luego precipitar sus proteínas. Estas son generalmente consi-

deradas como las que inducen la formación de reagentes específicas o anticuerpos IgE. Aún mismo así, suponiendo que estas proteínas fueran las realmente responsables de inducir la alergia, no se puede pasar por alto que antes de llegar a los tejidos, tienen que pasar por el hígado, donde son alteradas en mayor o menor grado. Es por todas estas consideraciones que pruebas a alimentos tienen escaso valor diagnóstico y es poco adecuado someter al paciente a pruebas de listas interminables de los mismos, a la usanza de los primeros alergólogos. Si se sospecha una alergia alimentaria por el interrogatorio, lo indicado consiste en realizar *pruebas de ingestión doble ciego, placebo-controladas*, con cada uno de los alimentos sospechados. Se trata de un procedimiento largo y tedioso que preferiblemente precisa la ayuda de un dietista bien entrenado. Para la práctica usual, pueden ser de utilidad *dietas de eliminación correctamente programadas*, de relativa fácil realización.

Otras veces, es el paciente mismo quien se hace el diagnóstico, como es el caso de alergia a crustáceos y mariscos así como también a ciertos medicamentos. En estos casos el propio paciente se ha hecho sin querer una *prueba de provocación*, la que tiene más valor que cualquier otra prueba alérgica y que, como en el caso de esos alimentos y de medicamentos (especialmente los analgésicos comunes y los anestésicos locales) *son peligrosas de repetir fuera de un ambiente hospitalario*. Como señalé anteriormente, las pruebas a medicamentos, salvo contadas excepciones (penicilina, sueros heterófilos) son inoperantes y el diagnóstico depende de un hábil interrogatorio.

#### **V. DETERMINANTES MAYORES Y MENORES DE LOS ALÉRGICOS. LOS ISOALÉRGICOS**

Hoy en día con la ayuda de las nuevas técnicas inmunológicas e inmunogenéticas se han venido identificando los antígenos determinantes principales o mayores de las alergias, utilizando sueros de individuos alérgicos a un determinado antígeno. Se les nombra específicamente y una nomenclatura particular ya tiene tiempo apareciendo en la literatura especializada." Así, se habla de *Amb a 1*, para señalar al alérgeno principal de la *Ambrosia artemisiifolia* (antes llamado Antígeno E); *Fel d 1*, el del gato (*Felis domesticus*); *Der p 1*, el del ácaro doméstico (*Dermatophagoides*), especie *pteronysinus*, etc. Se espera de que con la utilización de antígenos puros se puedan efectuar diagnósticos altamente específicos y consecuentemente tratamientos más efectivos. Hallazgos muy interesantes de sensibilización cruzada han sido ya encontrados con investigaciones de este tipo, probándose por ejemplo que la aparición de IgE específica al *Api g 1*, que es el alérgeno principal del apio España (*Apium graveolens*), se basa en la sensibilización primaria al *Bet v 1*, que es el alérgeno principal del polen de abedul (*Betula verrucosa*). Esto explicaría que pacientes con alergia a pólenes puedan presentar síntomas al comer ciertos frutos y legumbres.<sup>12</sup>

Además de estos inesperados hallazgos, no hay que olvidar que en la naturaleza los alérgenos tienen múltiples determinantes antigénicos menores o secundarios, pudiendo darse el caso que sean estos y no los principales los que determinen, como estipulara Pepys, "la sensibilización espontánea y natural de los sujetos atópicos". Es por esta razón que en los Estados Unidos, donde millones de personas sufren de polinosis determinada por la *Ambrosia artemisiifolia* se han multiplicado los estudios para identificar isoalérgenos de esa especie, encontrándose ya varios que difieren por su punto isoelectrico y contenido en glúcidos y aminoácidos.<sup>11</sup> Esto tiene una importante implicación terapéutica.

## VI. ESTANDARIZACIÓN DE LOS ALÉRGENOS

Desde que se inició la investigación in vivo y subsiguientemente el tratamiento de las enfermedades alérgicas con extractos de las sustancias causantes, se requirió el uso de sistemas que de alguna manera indicarían la potencia de los mismos. Las primeras dolencias tratadas fueron las originadas por pólenes (polinosis) y así, la potencia de los extractos de pólenes fueron los primeros estudiados. El método de peso por volumen es el más antiguo y el de mayor facilidad. Dependió de la definición original de Leonard Noon\* de una unidad de polen.<sup>13</sup> Una unidad Noon equivale a la millonésima parte de un gramo de polen o, en otras palabras, 1 ml de una solución al 1:1.000.000 contiene 1 unidad Noon o lo que es lo mismo equivale a 0,001 mg del extracto de polen. El método de peso/volumen se generalizó a otros alérgenos y todavía se utiliza corrientemente en la práctica. Así por ejemplo, si se extrae 1 gramo de un alérgeno desgrasado y seco en 100 ml de un fluido apropiado (generalmente un buffer salino a pH 7,5-8,0) se tiene una dilución al 1% (1:100), de la cual se obtienen fácilmente diluciones según se requiera. Como lotes de extractos de un mismo alérgeno varían debido a múltiples circunstancias, la potencia biológica de los nuevos puede determinarse in vivo fácil y eficientemente con métodos como el "punto final de titulación cutánea" (*end-point skin test titration*)."

Poco después de la comunicación de Noon aparecieron otros métodos de estandarización. En 1915, Robert A. Cooke, uno de los grandes pioneros de la Alergología, recomendó la *cuantificación del nitrógeno total* de los extractos, que fue pronto desechada por las grandes variaciones del nitrógeno en las determinaciones y por su poca correlación con las observaciones clínicas. Un adelanto sig-

nificativo se logró cuando Cooke y Stull<sup>14</sup> propusieron en 1933 la *determinación del nitrógeno proteico* como más acorde con la creencia de que en la mayoría de los alérgenos las proteínas constituyen la porción básicamente antigénica. De esta forma, el contenido de N proteico de los extractos representaría más fielmente al verdadero antígeno. Así, una unidad de N proteico equivale a 0,00001 mg de N existente en 1 ml de extracto alérgico precipitado por ácido fosfotúngstico. Si, por ejemplo, un extracto resulta contener 0,15 mg de N proteico por ml, ello significa que hay 15.000 de tales unidades en 1 ml, lo que se expresa como 15.000 UNP/ml. El sistema de unidades de N proteico por ml aunque ideado primeramente para pólenes se aplicó después a otros inhalantes, alimentos, ácaros domésticos, polvo de casa, etc. y así por ejemplo, se lee corrientemente en los rótulos comerciales, *Dermatophagoides pteronyssinus*, 5000 UNP/ml, o Polvo de Casa, 10.000 UNP/ml, etc. Este sistema resulta muy conveniente para los informes clínicos, para los fabricantes al anunciar la potencia de sus productos e incluso para el historial médico propio. Ha sido muy combatido por la falta de reproducibilidad de los resultados en diferentes laboratorios, y así por ejemplo, se ha encontrado que la cantidad de proteína precipitada varía con la concentración del agente precipitante. Por otra parte, esos valores *no representan su verdadera actividad alérgica*, porque *no todas las proteínas son extraíbles y no todos los componentes extraídos son alérgicos*. Además, considérese la siguiente eventualidad: es un hecho definitivamente probado de que con el tiempo los extractos alérgicos *van perdiendo su potencia biológica pero el contenido de N proteico sigue siendo el mismo* que cuando se estandarizaron en un principio. Por esto es que muchas veces lo que se está usando es un producto con la misma cantidad inicial de N proteico pero de una potencia biológica muy inferior. Si bien la valoración en unidades de N proteico tiene las ventajas señaladas, la reacción cutánea sigue siendo un fiel índice de la potencia de un extracto y el método de peso por volumen continúa siendo de gran valor en la práctica clínica corriente. En los últimos 15 ó 20 años se ha estado trabajando intensamente, por parte de organismos internacionales tales como la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) para proporcionar patrones de referencia de potencia, algunos de los *cuales ya se usan en la práctica*. La *Food and Drug Administration* (FDA), de los *Institutos Nacionales de Salud* (NIH) de los Estados Unidos también proporciona algunos, aunque muchos productores usan aún sus propios métodos de valoración.<sup>15</sup>

Con la aparición de nuevas técnicas biológicas e inmunológicas (determinación del punto isoelectrico de las proteínas, liberación de histamina de leucocitos humanos, RAST, inhibición del RAST, ELISA, radioinmunodifusión, anticuerpos monoclonales, radioinmuno-electroforesis cruzada, inmunoblotting) y pruebas de biología molecular (secuencia de aminoácidos y clonaje de genes)" seguramente se logrará, en el próximo siglo, la obtención de alérgenos cuya composición bioquímica y actividades inmunológica y bio-

\* Leonard Noon (1877-1913) fue inmunólogo asistente de Almroth Wright en el St. Mary's Hospital de Londres. Creyó erróneamente que los pólenes ejercían su acción por intermedio de toxinas. Por la inoculación a los afectados de polinosis con extractos de pólenes, intentaba producir antitoxinas curativas. Por ello fue que creó la unidad de polen que lleva su nombre. Su precaria salud y su prematura muerte por tuberculosis a los 36 años, truncaron el desarrollo de una posible brillante carrera.

lógica estarán bien caracterizadas y controladas por un patrón internacional de referencia. Ello permitirá efectuar diagnósticos específicos precisos y reproducibles así como tratamientos más efectivos.

## VII. ALERGIA Y DERMATOLOGÍA, ALERGIA DERMATOLÓGICA

La Dermatología y la Alergología tienen una fisiopatología intermezclada que es muy difícil de delimitar, ya que la inflamación alérgica constituye la base misma de muchos procesos dermatológicos. La piel es un extenso órgano de choque donde se ponen de manifiesto los signos de enfermedades alérgicas e inmunológicas que aquejan al hombre desde recién nacido hasta adulto, lo que es explicable por la fisiopatología misma de esas enfermedades. La Dermatología, entidad médica de aparición muy anterior a la Alergia e Inmunología, se ha favorecido mucho con los descubrimientos de estas ciencias. Numerosos trabajos relacionando esas especialidades aparecen continuamente en la literatura médica y se han escrito algunos libros tratando específicamente sobre Alergia Dermatológica. Entre éstos es un clásico el de Sulzberger,<sup>16</sup> cuya lectura proporciona aún muchas enseñanzas, a 60 años de su publicación. Un ejemplo sencillo y con frecuencia traído a colación para ilustrar la interrelación entre la Dermatología y la Alergología, es el referente a la afección llamada comúnmente "eczema". Se ha descubierto recientemente que en el año 593, Aecio (latín, Aétius) de Amida, "médico de Justiniano I del Imperio Bizantino, fue el primero en introducir en la nomenclatura médica el término de eczema (del griego ekzein, hervor), aún en uso después de 1400 años. Ha recibido muchas otras denominaciones y se le ha atribuido una patogenia muy variada, para que fuera sólo hasta nuestros días en que los conceptos de eminentes dermatólogos como Jadassohn y Sulzberger, entre otros, lo considerarán como una entidad atópica, llamándosele actualmente dermatitis atópica. Es posible que esta denominación encierre diferentes entidades nosológicas, o que se trate de una simple dermatitis en un atópico<sup>18</sup> por lo que hay que esperar que los estudios inmunogenéticos y de biología molecular en curso, diluciden en un futuro cercano los numerosos interrogantes que aún plantea esta entidad.

## VIII. ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE EL FUTURO DE LA ALERGIA E INMUNOLOGÍA

La simple observación de los adelantos logrados en los últimos años permiten predecir que es prometedor el futuro de la Alergología y de la Inmunología en el siglo que se avecina. A mediados de los años 20 alguien aseveró, al considerar los logros de la Serología, que la Inmunología era una ciencia que no tenía más nada que buscar y recientemente, Benacerraf<sup>19</sup> consideró errónea la opinión de F. Macfarlane Burnet cuando, en el 1-Congreso Mundial de Inmunología, celebrado en Washington en 1971, aseveró que "todo

el trabajo importante de la Inmunología había sido ya hecho y que todos sus tópicos principales habían sido resueltos". Después de delinear los diversos problemas que para 1990 aún quedaban por resolver, Benacerraf concluía que "suficientes conocimientos fundamentales han sido ya adquiridos acerca del sistema inmunológico, sus genes, moléculas y células para que existan genuinas oportunidades para la aplicación de esa información en la creación de nuevos agentes terapéuticos activos en una serie de enfermedades, empezando con el cáncer, el SIDA, las enfermedades autoinmunes, los trasplantes y la alergia".

Con respecto a la Alergología, muchos son los campos que quedan aún por investigar. El incremento estadístico mundial de las enfermedades alérgicas y el alarmante aumento de la severidad y mortalidad en el caso particular del asma bronquial, son enigmas que precisan una pronta respuesta. Es por ello que el campo de investigación de los mecanismos básicos de la alergia cobra primerísima importancia. En el curso de los años, he tenido la impresión clínica de que entre nosotros hay mayor morbilidad de las alergias, pero que su severidad y mortalidad son menores que las de los países anglosajones. Algunos estiman que nuestros métodos estadísticos no son tan eficientes ni tan rigurosos como los de aquellos países. Asimismo, sin tener cifras con las que aseverarlo, mi impresión llega hasta el nivel de los resultados cutáneos de las pruebas alérgicas, cuya intensidad me parece ser menor entre nuestros pacientes. Es de la mayor importancia corroborar o invalidar estas observaciones. En este mismo orden de ideas, estimo que deberá ser nueva-mente investigado el hecho observado entre nosotros hace algunos años, de la existencia de un patrón normal más alto de algunas de las inmunoglobulinas séricas, en comparación con el de los países nórdicos.<sup>20</sup>

Desde 1901, en que Takamine aislara la adrenalina y se descubriera su sorprendente acción antiasmática y antianafiláctica general, ha habido tendencia hacia la búsqueda de medicamentos antagonistas de la reacción alérgica. Nuestra generación ha presenciado la aparición de fármacos como los antihistamínicos, el ACTH, los corticosteroides, el cromoglicato disódico y otros, a los que cada uno en su época se le pronosticó que haría desaparecer las alergias. Hoy en día la orientación primordial de la investigación biofarmacológica está en la elaboración de moléculas que neutralicen por muchas horas los efectos de los mediadores químicos, sin producir concomitantemente molestos efectos colaterales, en la elaboración del agente bloqueador de la citoquina de turno,<sup>21</sup> etc. No es descartable que en algún momento se logre finalmente la producción de la droga milagrosa, cuya ingestión neutralice al organismo de los procesos alérgicos, tal como lo predicen los prometedores resultados obtenidos en el tratamiento del asma bronquial mediante la fina manipulación de los neurotransmisores.<sup>22</sup> También podría ser que por terapia genética, difícil en las enfermedades alérgicas por su polimorfismo, se revirtiera la función de los genes causantes. Pero mientras estas elusivas metas puedan alcanzarse a plenitud, la inmunote-

rapia subcutánea específica continúa siendo el método de elección para el tratamiento de enfermedades alérgicas producidas por inhalantes y por venenos de Himenópteros. Introducida hace 90 años por Noon<sup>13</sup> para el tratamiento de la polinosis, ha resistido la prueba del tiempo. Llamada también desensibilización o hiposensibilización, consiste esencialmente en la administración de cantidades crecientes de extractos alergénicos a personas atópicas a fin de mejorar los síntomas que aparezcan con exposiciones subsecuentes a los alérgenos causantes. Ha recibido recientemente reconocimiento de su efectividad por consenso de numerosas sociedades alergológicas mundiales y de la OMS, estableciendo ésta, pautas muy precisas para su correcta realización y evaluación.<sup>23</sup> Tiene una sólida base inmunológica, que se refleja en las denominaciones empleadas por esas entidades, tales como "Inmunoterapia Alérgica" y "Vacuna Alérgica" (allergen vaccine), indicando esta última que la inoculación terapéutica de alérgenos actuaría como modificador de la respuesta inmune, específicamente sobre las células T.

Con todo y mientras se resuelvan definitivamente los conceptos etiopatogénicos y terapéuticos de estas dolencias, seguirá siendo cierto de que la mayoría de los fenómenos alérgicos continuarán inevitablemente teniendo interés teórico y práctico por estar basados en los atributos intrínsecos de los seres vivientes, tal como ya lo afirmara Sulzberger hace 60 años.<sup>16</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Portier P, Richet C. De faction anaphylactique de certain vénins. CR Soc Biologic (Paris), 1902; 54: 170-172.
- von Pirquet CF, Schick B, Die Serumkrankheit. Viena, Franz Deuticke, 1905.
- von Pirquet C. Allergie. Munch Med Wochenschr, 1906; 53: 1457. (Traducción al inglés por Carl Prausnitz en: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann R, eds, Clinical Aspects of Immunology, pp 1723-1725. Oxford, Blackwell, 1975).
- Coca AE Cooke. RA, On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923; 8: 163-182.
- Prausnitz C, Küstner H, Studien über Empfindlichkeit. Zentralb Bakteriell 1921; 86: 160-169. (Traducido al inglés por C Prausnitz en: Gell, PGH y Coombs, RRA, eds, Clinical Aspects of Immunology, pp 808-816 Oxford, Blackwell, 1962).
- Ishizaka K, Ishizaka T, Physicochemical properties of reaginic anti-body. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma A- or gamma G-globulin. J Allergy 1966; 37: 169-185.
- Schloss OM, A case of allergy to common foods. Am J Dis Child 1912; 3: 341 (cit por Bousquet, ref 9).
- Pepys J, Skin testing. Br J Hosp Med 1975; 14: 412 (cit por Bousquet, ref 9).
- Bousquet J, In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques and interpretation. En Middleton E Jr, Reed CC, Ellis, EF, eds, Allergy: Principles and Practice, 3a ed, vol I, pp 419-436, St Louis, Mosby, 1988.
- Mantoux C, Intradermoreacción de la tuberculose. CR Acad Sci 1908; 147: 355 (eft por Bousquet, ref 9).
- Patterson R et al., eds, Allergic diseases. Diagnosis and management, 4a ed, Filadelfia, Lippincott, 1993.
- Hoffmann- Scmrmergruber K, Demoly P, Cramer R et al: IgE reactivity to Api g 1, a major celery antigen, in a Central European population is based on primary sensitization by Bet v 1. J Allergy Clin Immunol 1999; 104, No. 2/1: 478-484.
- Noon L, Prophylactic inoculation against hayfever, Lancet 1911; 1: 1572-73.
- Cooke RA, Stull A, The preparation and standardization of pollen extracts for the treatment of hay fever. J Allergy 1933, 4: 87-91.
- Baer H, Anderson MC. Turkeltaub, PC: Allergenic extracts. En: Allergy: Principles and Practice. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis. EF et al, eds, 3a. ed, vol 1, pp 373-401, St Louis, Mosby, 1988.
- Sulzberger MB, Dermatologic Allergy. Springfield, CC Thomas, 1940.
- Ackerman AB, Am. J. Derinatopath. 1982; 4: 315. Comunicación personal, Septiembre 1984.
- Goihman-Yahr M, Comunicación personal. Octubre 1989.
- Benacerraf B, When all is said and done. Annu Rev Immunol 1991; 9: 1-26.
- Benaim Pinto C, Visión de conjunto de la Inmunología en su estado actual. En Compendio de Puericultura y Pediatría. Vol III, pp 181-236. Caracas, EBUC, 1992.
- Wills-Karp M, hIlerleukin-13: Central mediator of allergic asthma. Science 1998; 282: 2258-2261.
- Lechin F, van der Dys B, Orozco B, et al, Neuropharmacological treatment of bronchial asthma with the antidepressant tianeptine: a double blind, crossover placebo-controlled study, Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 223-232.
- Bousquet J, Lockey R, Mailing HJ, WHO panel members, Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper, J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 558-562.