

HISTORIA

Historia de la autoinmunidad. Primera Parte La inmunología ¿desde dónde y hacia dónde? History of autoimmunity. First Part. The immunology From where and to where?

Tanto como la noche y sus luces preceden a la luz del día, tanto como los balbuceos anuncian la futura poesía los signos de inflamación rubor, tumor, dolor, calor en el paciente y más distantes aún, las escarificaciones en Oriente anunciaron el nacimiento de la inmunología

Alberto Gómez Gutiérrez

Antonio Iglesias-Gamarra¹, Heber Siachoque², Bernardo Pons-Estel³,
José Félix Restrepo⁴, Gerardo Quintana L⁵, Alberto Gómez Gutiérrez⁶

Inmunología antigua

La inmunología nace especialmente a finales del siglo XIX y en las primeras dos décadas del siglo XX, pero su expansión y desarrollo acelerado se realiza a finales del siglo XX y exponencialmente en el siglo XXI. Se origina de la microbiología y de la bacteriología, al buscar resultados rápidos de la aplicación inmediata en la prevención y curación de las infecciones bacterianas, que para esa época eran los problemas cruciales de la medicina. Desde ese inicio, la inmunología está conectada desde el área básica con todas las ramas de la medicina, de la biología y la ingeniería, originando una nueva especialidad como lo es la Ingeniería Biomédica.

En esta breve historia, trataremos de señalar los diversos caminos por los que la inmunología

y, por ende, la medicina y la biología han trascendido. Trataremos de realizar una historia secuencial de los acontecimientos, para ello nos remontaremos a la descripción de Cornelius Celsus sobre la inflamación, quien de manera magistral lo plantea en la frase *rubor et tumor, cum calore et dolore*. Mitrídates VI, rey del Ponto, llamado El Grande, quien vivió entre los años 132 a.C. y 63 a.C., generó durante su reinado el concepto del mitridatismo, que es el estado del organismo que se hace resistente a la acción de determinado tóxico por la ingesta sucesiva del tóxico en pequeñas dosis, lo que genera inmunidad contra el tóxico.

Esto lo realizaba Mitrídates VI, debido a que tenía muchos enemigos, como su madre Laodicea y su hermano Cresto Alexandre¹. Locusta², misteriosa mujer del siglo I (d.C.), nació en la provincia romana de Galia, hoy Francia. En el campo, durante su infancia, llegó a conocer los

1 Profesor Titular de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

2 Profesor de Inmunología, Universidad del Rosario.

3 Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario, Argentina.

4 Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

5 Profesor ocasional de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

6 Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana.

Recibido: Enero 12 de 2009

Aceptado: Febrero 28 de 2009

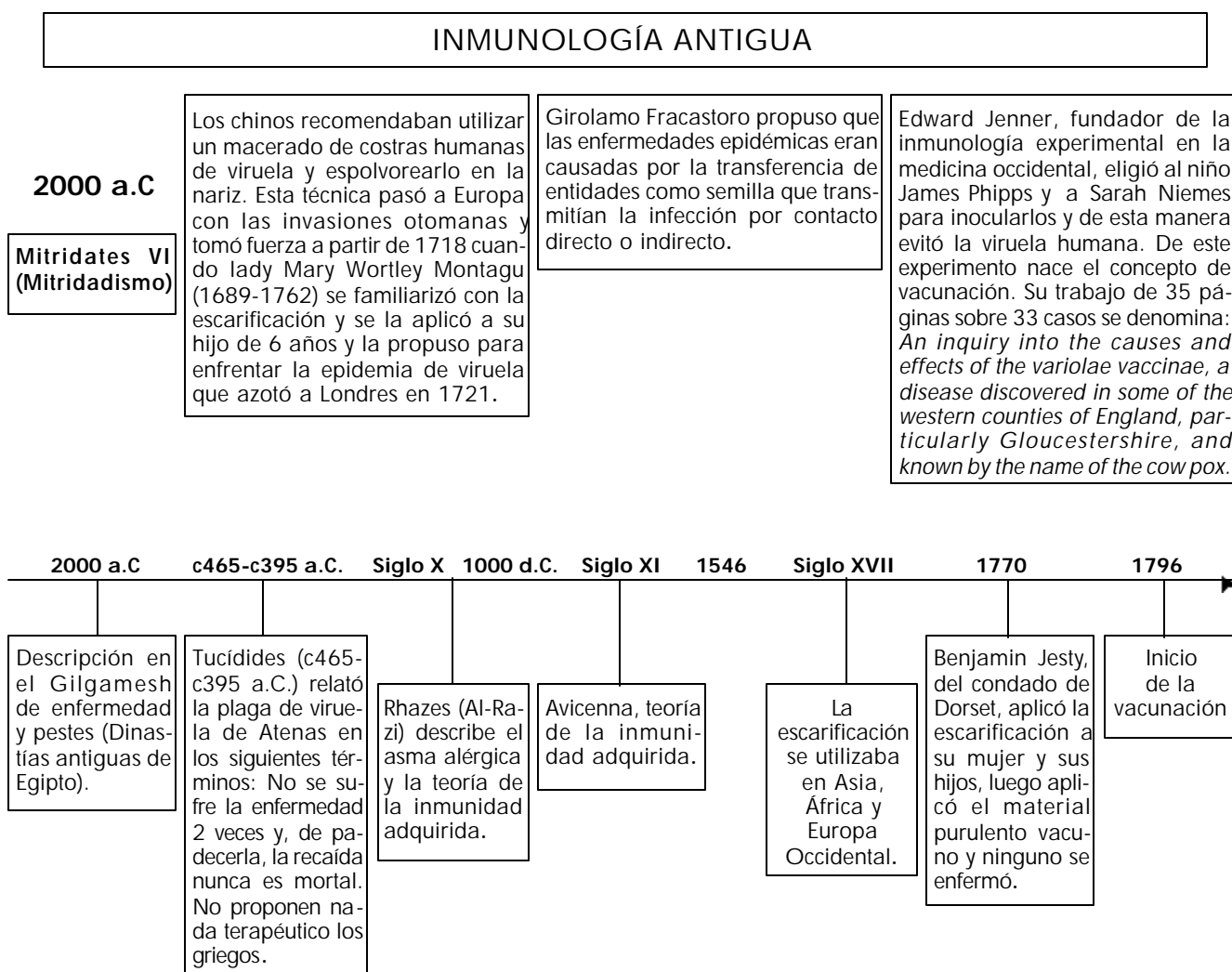
poderes de las plantas y sus propiedades mágicas. Cada día probaba un veneno distinto y así fue adquiriendo inmunidad. La especialidad de Locusta fueron los llamados polvos de sucesión, compuestos de arsénico, setas venenosas, cicuta, aconito, beleño y otras plantas letales. Así, en Roma, cerca del Palatino, acudían a consultar a Locusta los romanos que deseaban darle muerte a sus enemigos y rivales. Entre los consultantes se encontraba Agripina, esposa de emperador Claudio (muerto por una seta venenosa). Nerón la protegía, y se convirtió en la envenenadora oficial del imperio, y el gobierno de Roma puso en rigor una ley denominada *Lex cornelia de sicariis et veneficiis*, debido a una inusitada proliferación de jóvenes viudas ricas. Dioscórides,

médico de Nerón, utilizó los conocimientos de Locusta para su tratado *De Universa Medica*. Así como Mitrídates VI, Locusta se volvió inmune a los diferentes venenos y plantas venenosas. El concepto de inmunidad en los albores de la inmunología surge como un mecanismo de protección contra los venenos.

La historia de la inmunología involucra diferentes acontecimientos que han marcado cambios importantes en el desarrollo de la inmunología; entre ellos destacamos:

Concepto de inmunidad

El concepto de inmunidad se remonta al año 434 a.C. cuando Tucídides hace referencia en su



obra *La guerra del Peloponeso* a la plaga que devastó gran parte de Atenas^{3,4}.

Pocos son los datos que sobre la vida de Tucídides se conocen y casi todos los conocidos son gracias a lo que sobre sí mismo escribe en su obra.

Sabemos que era hijo de Oloro y que pertenecía a una familia aristocrática ateniense, pues él mismo se llama "ateniense". Por el nombre de

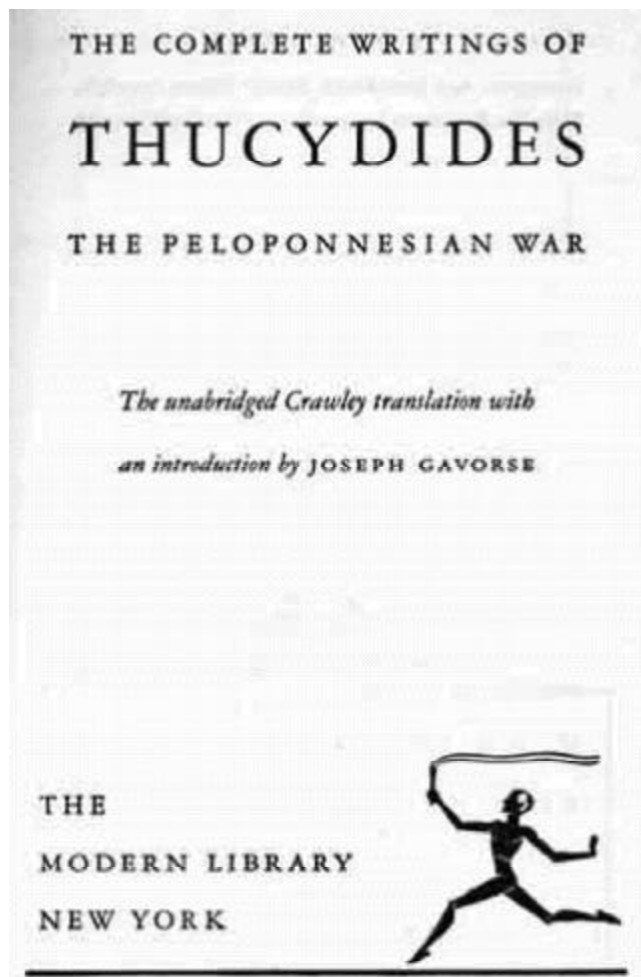


Figura 1. *La plaga de Atenas (430-427/425 a.C.) persiste como uno de los grandes misterios médicos de la antigüedad. La enfermedad marcó el fin de la Edad de Pericles en Atenas y junto con la guerra con Esparta, puede haber acelerado el fin de la Edad Dorada de Grecia.*

N Eng J Med 1985; 313: 1027-1030.

origen tracio de su padre se ha querido ver una relación entre Tucídides y la familia de los Filaidas, a la que pertenecía Cimón –cuyo abuelo materno también se llamaba Oloro–, quien se oponía al imperio naval ateniense tal y como propugnaba Pericles^{3,4}.

La plaga de Atenas (430-427/425 a.C.) persiste como uno de los grandes misterios médicos de la antigüedad. El término «el síndrome de Tucídides⁴» para la narrativa evocadora proporcionada por el observador contemporáneo está relacionado con la plaga de Atenas; dicha plaga le ocasionó la muerte a 10.000 atenienses de 300.000 que era la población de época. La plaga de Atenas ha sido el asunto de conjetura durante siglos. Una devastación sorprendente durante tres años, la enfermedad marcó el final de la Edad de Pericles en Atenas; junto con la guerra con Esparta pudo haber acelerado el fin de la Edad Dorada de Grecia^{3,4}. Para Tucídides el origen de la plaga fue Etiopía, pronto llegó a Egipto y Libia, luego a Atenas por el puerto amurallado del Pireo y finalmente a la propia ciudad; allí asoló a la población que en tiempo de guerra se había concentrado con los aliados y los refugiados⁴. Tucídides fue un sobreviviente. Libre de la enfermedad, él describió los síntomas en la siguiente forma: "Después de un ataque abrupto las personas presentaron fiebres fuertes, enrojecimiento y quemaduras en los ojos, dentro de la boca, la garganta y la lengua, inmediatamente vomitaban sangre, presentando dificultad respiratoria. Siguiendo a esta reacción presentaban [...] una tos fuerte y un vómito bilioso [...] y en la mayoría de los casos un moviendo con esfuerzo vacíos sucedieron eso produjo un espasmo fuerte que acabó rápidamente o duró un tiempo. El cuerpo se mantenía caliente no palidecía, era 'rojizo, lívido, y presentaba ampollas pequeñas y úlceras'. Las víctimas sufrieron temperaturas altas, la mayoría pereció 'en el noveno o séptimo día' [...] algunos duraban más tiempo presentando debilidad, la enfermedad pasaba a los intestinos donde la ulceración causaba diarrea violenta. Aquéllos que sobrevivían se volvían inmunes"^{3,4}.

En comparación, una definición moderna de un caso semejante es la de la infección del virus

Ebola que denota el ataque súbito, fiebre, dolor de cabeza y faringitis, seguidos de tos, vómito, diarrea, salpullido maculopapular y diatesis hemorrágica, con una proporción de morbi-mortalidad de 50% a 90%, que ocurre típicamente en la segunda semana de la enfermedad^{3,4}. En una revisión de erupción de Ebola en Zaire, en 1995, los centros para el diagnóstico de la enfermedad e informes de los programas de prevención muestran que los síntomas iniciales más frecuentes eran la fiebre (94%), la diarrea (80%) y la debilidad severa (74%), con disfagia, y las señales clínicas de sangrado frecuente están presentes. También se informaron los hiposintomáticos en el 15% de pacientes^{3,4}.

Durante la plaga de Atenas, Tucídides pudo haber hecho la misma observación clínica; es decir, sin saberlo, se describe el concepto de inmunización. Pero no se sabe qué microorganismos produjeron la plaga de Atenas; lo demás es especulación^{3,4}.

A la luz de los nuevos conocimientos, al parecer la plaga de Atenas pudo ser una epidemia de influenza, alterando al aparato ciliar respiratorio, y se complicó por alguna toxina de un estafilococo no invasivo.

La variolización

Entre los cientos de afectados por la viruela en el siglo XVIII, dos grandes líderes políticos fueron sus víctimas: George Washington en 1751 y Luis XV en 1774. Ambos alojaron el virus y sólo el primero logró salvarse, conservando las profundas cicatrices que esta infección dejaba en la piel. El virus no respetaba las jerarquías^{5,6}. En promedio, el diez por ciento de quienes contraían la enfermedad morían y la mayoría de los sobrevivientes quedaban picados por la viruela. Se sabía, sin embargo, que quien resistía no la volvería a contraer. Ya alrededor del año 430 a. C., el historiador griego Tucídides (c465-c395 a. C.) había relatado la plaga de viruela de Atenas en los siguientes términos: "...no se sufre la enfermedad dos veces y, de padecerla, la recaída nunca es mortal". En cuanto a su terapia nada propusieron los ilustres griegos, pero sí los asiáticos. Se había difundido la costumbre de escarificar la piel y aplicar un macerado de costras

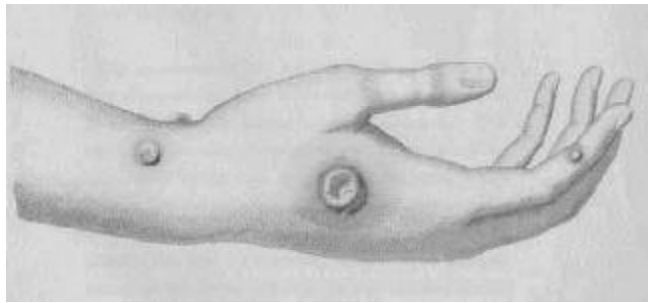


Figura 2. Voltaire describe la variolización como la aplicación de polvo de las costras de las lesiones de viruela en la mucosa nasal procedimiento que fue practicado por los chinos y los turcos (libro de cartas filosóficas, 1733). Dibujo realizado por Edward Jenner.



Figura 3. Fotografía de Ramsés V, quien murió de viruela en 1157 a. C. Fue tomada por Smith en 1912.



Figura 4. Fotografía de un paciente con viruela. Tomada de: Geddes A. M. The history of smallpox. Clinics in Dermatology 2006; 24: 152-157.

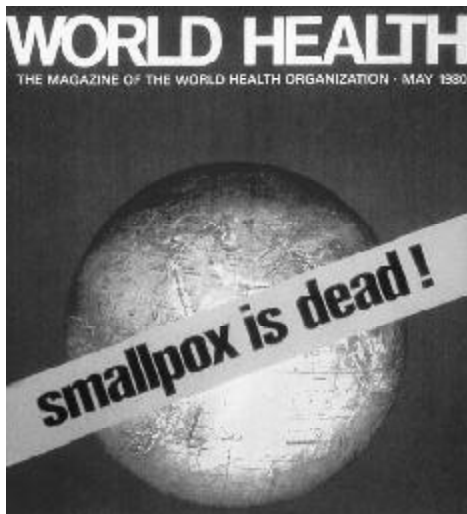


Figura 5. Fotografía tomada de: Geddes A. M. *The history of smallpox. Clinics in Dermatology* 2006; 24: 152-157.

humanas de viruela^{5,6}. Los chinos, en particular, recomendaban espolvorearlos en la nariz. Y aunque esta técnica había pasado a Europa con las invasiones otomanas, solamente tomó fuerza a partir de 1718 con su introducción en Inglaterra por parte de lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), la esposa del embajador británico en Turquía^{5,6}. Lady Mary, se había familiarizado con la escarificación en Adrianópolis, llegando a aplicarla en su hijo de seis años y proponerla para enfrentar la epidemia de viruela que azotó a Londres en el año de 1721. Después de ensayarla con éxito en dos reclusos que fueron liberados por su valentía, el príncipe de Gales, el futuro Jorge II, autorizó la variolización de sus hijas, las princesas Amelia y Carolina, con la consecuencia de hacerles sufrir levemente la enfermedad sin dejarles marcas en la piel^{5,6}. A partir de ese momento, la más alta aristocracia se sometió al novedoso procedimiento experimental, resultando en su mayoría protegida, a diferencia de quienes no se lo practicaban. Un solo inconveniente implicaba la escarificación preventiva y este era que, en ausencia de epidemia, hasta dos individuos de cada cien escarificados morían de viruela^{5,6}.

Los campesinos ingleses, por su parte, informaban la resistencia de quienes habían contraí-

do la enfermedad a partir de la enfermedad pustulosa del ganado. Esta se manifestaba leve y solo dejaba cicatrices en las manos. La viruela vacuna y la humana, decían, estaban reñidas^{5,6}. En 1770, el granjero Benjamin Jesty del condado de Dorset había llegado a escarificar a su mujer y a sus hijos, aplicando luego material purulento vacuno⁷. Ninguno se enfermó. Benjamín Jesty utilizó pus de ulceraciones causadas por la infección con viruela de las vacas, las cuales eran transmitidas a las ordeñadoras. Sus ordeñadoras Ann Notley y Mary Reade se infectaron con una viruela benigna, la cual inmunizaba contra la viruela negra; Benjamín Jesty observó que la viruela vacuna las había inmunizado contra la viruela negra, y realizó varias vacunaciones en la población⁷. B. Jesty nunca recibió reconocimiento por sus trabajos. Jenner tenía muchos amigos en las fundaciones médicas y nunca le dio el crédito a Benjamín Jesty⁷. Estas observaciones no fueron reconocidas por los ingleses y en el mundo, al parecer, los científicos de la época privilegiaron a Edward Jenner (1749-1823), hijo del clérigo de Berkeley en Gloucestershire quien, en 1796, organizó y preparó el protocolo fundador de la inmunología experimental en la medicina occidental^{5,8}. Para el efecto, eligió al niño James Phipps, hijo de un jornalero, y a Sarah Nelmes una joven lechera^{5,6,8}. En primer lugar, inoculó al niño Phipps con pus procedente de las lesiones que la lechera tenía en sus manos y, a las seis semanas repitió el experimento, pero esta vez con pus proveniente de una lesión activa de viruela humana^{5,6,8}. El niño no enfermó, así que Jenner, más tranquilo, aumentó la dosis un mes después y lo volvió a inocular. James Phipps resistió al embate de la viruela y Jenner saltó a la gloria, a pesar de que su monografía de 75 páginas, exponiendo 33 casos de vacunados, titulada *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cowpox*, fuera rechazada por la Royal Society y tuviera que ser publicada con sus propios recursos en 1798⁷. En 1803 la familia real se vacunó y otorgó los recursos para fundar la *Royal Jennerian Society*. En 1807, en Alemania, donde aún hoy

en día el aniversario del nacimiento de Jenner es día festivo, en el estado de Baviera, se decretó que la vacuna sería obligatoria para todos sus habitantes. Cuenta la leyenda que el primer niño vacunado en Rusia se llamó Vaccinov y recibió una beca perpetua de parte del estado⁵⁻⁸.

Los médicos de todo el mundo iniciaron de esta manera la aplicación de un esquema experimental relativamente sencillo, lo cual les reportaba la fama de poder prevenir las afecciones y, en el caso de la viruela, la capacidad de erradicar completamente una enfermedad⁵⁻⁸. También les reportó una cantidad de dinero considerable. Aun antes de la vacuna jennericiana, Thomas Sutton y sus hijos médicos, por ejemplo, afirmaron haber efectuado alrededor de 300.000 inoculaciones en el curso de 20 años de práctica rural, lo cual les había significado un ingreso de varios miles de libras cada año. Otro caso famoso fue el del doctor Thomas Dimsdale (1712-1800), reconocido inoculador de la época, quien fue invitado por la zarina Catalina la Grande en 1768 a San Petersburgo, recibiendo 10.000 libras en pago más 2.000 libras para gastos y una anualidad vitalicia de 500 libras. Jenner, por su parte, recibiría una donación nacional aprobada en el Parlamento de 10.000 libras en 1802 y otra de 20.000 libras en 1807. Cincuenta años después se erigió un monumento en su honor en la intersección londinense de Trafalgar Square. Por otra parte, como dijimos, Benjamin Jesty nunca recibió ningún reconocimiento por su trabajo; Jenner tenía muchos amigos en la recientemente fundada Royal Society⁵⁻⁸.

Es razonable atribuir el comienzo de la ciencia de la inmunología a Edward Jenner de Inglaterra en 1795; algunos preferirán, no obstante, atribuirla a 70 años antes, cuando Lady Mary Montagu introdujo la variolización. Ambos trataron de prevenir la viruela: Jenner mediante el empleo de material, inocuo para el hombre, de la viruela bovina; Lady Mary con el uso de material pustular de lesiones de viruela humana^{5,6,8}.

Algunos historiadores retrocederían incluso varios siglos hasta el emperador persa Mitridates, el cual esperaba decepcionar a asesinos eventuales mediante la ingestión diaria de arsénico.



Figura 6. Portarretrato de Benjamín Jesty, realizado por Michael W. Sharp en el siglo XVIII.



Figura 7. La campiña en el pueblo de Dorset, en el Reino Unido, durante la vacunación realizada por Jesty.



Figura 8. En las áreas en amarillo se ubican los distritos donde Benjamín Jesty realizó la primera vacunación contra la viruela en el Reino Unido.

Fue la idea de Jenner la que floreció: usar una forma suave de un agente nocivo para estimular la asistencia protectora contra él. En su práctica médica rural Jenner observó que las ordeñadoras que habían adquirido pústulas de viruela bovina no sufrían nunca de viruela. Esta observación permitió luego que la humanidad comenzará a escapar de una de sus enfermedades más terribles. Un par de siglos luego, un milagro relacionado fue obtenido por el Dr. Donald Henderson y sus colaboradores bajo el auspicio de la OMS. Tuvieron éxito en localizar y vacunar a las últimas personas no protegidas contra esa enfermedad⁵.

Siglo XIX

La explicación de las enfermedades infecciosas generalmente se informaba de acuerdo a las teorías de las levaduras, miasmas y fermentaciones, por los estudios de los químicos franceses Thénard y Nicolas Appert, especialmente este último, quien demostró el papel del oxígeno en el proceso de la fermentación, teoría que confirmó experimentalmente¹. De estas explicaciones surgen los experimentos del francés Bernard Gaspard, quien planteó la teoría de la "intoxicación pútrida", al analizar experimentos en perros,

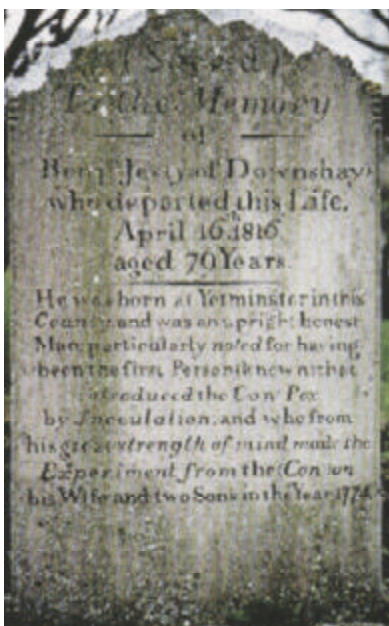


Figura 9. Lápida sepulcral de Benjamin Jesty, en East Dorse.



Figura 10. Casita de Vacunación, cerca de la casa de Edward Jenner en Berkeley, Inglaterra, donde él administraba la vacuna contra la viruela a miles de pobres rurales (Foto por Stanley Plotkin).

al inyectarles material purulento o materias orgánicas en descomposición; a raíz de estas explicaciones sobre enfermedad, surge el término septicemia por Piorry en 1837 y el de piemia¹. La respuesta a estas explicaciones se empieza a pensar cuando el naturalista y viajero C.G. Ehrenberg (1795-1876) describe en su libro titulado *Die Infusionstbierchen als vollkommene organismen* en 1838 y aparecen las primeras fotos de las bacterias como los vibrios, espiroquetas y espirilos, pero el fundador de la bacteriología morfológica y sistémica fue el alemán Ferdinand Cohn, al publicar su obra clásica *Untersuchungen über Bakterien* en 1872, al separar las bacterias de los demás animalículos¹. Pero el gestor de la verdadera bacteriología médica fue Casimir Joseph Davaine (1812-1852), oriundo de Saint-Amand-Les Eaux en Francia, al estudiar el carbunco o enfermedad del ántrax¹. Esta enfermedad era conocida siglos atrás por los ganaderos¹. En 1850 Rayer y Davaine observan en la sangre de



Figura 11. Pasteur, estudiante en la Escuela Normal.



Figura 12. Pasteur a los treinta años de edad, cuando era profesor en la Universidad de Estrasburgo.



Figura 13. Pasteur y Pierre Bertin – Mourot.

un cordero, pequeños cuerpos filiformes que tenían doble longitud de los glóbulos rojos¹. Era la primera vez que se observaba un microbio patógeno en un huésped; los autores presentaron estos hallazgos a la *Société de Biologie*, pero no los relacionaron con la enfermedad¹. El alemán Pollender en 1858 informó haber observado estos bastoncillos desde 1849, pero tampoco los relacionó con la enfermedad. Delafond intentó aislarla y cultivarla, pero fue Davaine quien a partir de 1863 hasta su muerte, ocurrida en 1882, demostró que el ántrax era ocasionado por una bacteridia (o bacteria), especialmente en el año de 1868¹. Las teorías de Davaine sobre septicemia despertaron el entusiasmo de muchos investigadores como Vulpian quien en 1872 acuñó el

término bacteremia, pero el germen de la septicemia lo aislaron Pasteur y Joubert y lo denominaron vibrión séptico (*Clostridium septicum*). Los estudios sobre los vibriones le permitieron al mundo que surgieran las dos grandes figuras del siglo XIX, Louis Pasteur y Robert Koch, quienes crearon la teoría de los gérmenes como causales de la enfermedades infecciosas y fueron los verdaderos fundadores de la microbiología y de la inmunología¹.

Pero habría que esperar que Louis Pasteur (1822-1895), cuando ya había avanzado el siglo XIX, lograra aclarar el principio que regía esta misteriosa protección¹. La escuela francesa se había dedicado al análisis experimental de la patología microbiana a la manera de Claude Bernard (1813-1878), pero también, con la persistencia de Pasteur y sus discípulos, a la determinación de los agentes causales para poder definir un tratamiento específico de cada uno de ellos¹. Así fue como, en 1881, cinco años después de la descripción del *Bacillus anthracis* por parte de Robert Koch (1843-1910)^{1,9-11}, Pasteur logró adentrarse de lleno en la inmunoterapia. Un sencillo experimento en la localidad de Pouilly-le-Fort demostró a la humanidad el poder de los nuevos conocimientos de la microbiología. Una de las observaciones de un veterinario de Toulouse situó a Pasteur en un buen camino al inmunizar corderos inyectándoles sangre carbunco a 55°C^{1,9-11}. Pasteur, después de profundizar en estos ensayos, observó que era necesario impedir la formación de las esporas, ya que conservaba los bacilos con vida, por ello utilizó la adición de antisépticos como el ácido fénico y el bicromato de potasio en el medio de cultivo^{1,9-12}. Además, ya en 1880, Pasteur, al estudiar el cólera de las gallinas (*Pasteurella avicida*), analizó que los cultivos envejecidos no mataban a las gallinas sanas, pero las inmunizaban contra los cultivos virulentos y, así, este hallazgo lo relacionó con la vacunación Jenneriana y en los cuatro años siguientes, es decir desde 1881 a 1884, Pasteur llevó a cabo la vacunación contra el carbunco, la erisipela del cerdo y la rabia^{1,9-12}. Estos ensayos previos le permitieron a Pasteur y a sus discípulos como Chamberland, Roux, Joubert y Thuiller gestar con claridad uno de los aconteci-



Figura 14.
Robert Koch (1843-1910).



Figura 15. *Pintura de Robert Koch y su microscopio.*

mientos importantes de la inmunología: se trata de la vacuna anti-carbuncosa, cuya célebre experiencia se realizó en Poilly-le-Fort en 1881^{1,9-13}.

Las preparaciones más virulentas del bacilo del carbunco fueron inoculadas a 48 ovejas y 10 vacas, de las cuales 24 y 6 respectivamente habían previamente sido vacunadas con preparaciones inactivadas del mismo germen. La totalidad de los animales vacunados resistieron a la enfermedad y la totalidad de los no vacunados murieron⁹⁻¹³. Un cerrado aplauso concluyó el momento final del experimento público, al cual habían sido invitadas personalidades y periodistas. En esa época la lucha por la verdad era pública ya que se estaban enfrentando dos escuelas: las francesas y las alemanas. La noticia dio la vuelta al mundo y Pasteur inició una brillante carrera en la inmunología que desembocaría en productos tan asombrosos como la vacuna contra el cólera de las gallinas, cuyo agente etiológico recibió el nombre de *Pasteurella avícola* o, mejor aún, la vacuna contra la rabia que ni siquiera era producida por una bacteria sino por un virus, germen invisible para Pasteur y sus contemporáneos⁹⁻¹⁴.

La etapa más productiva de Pasteur entre 1880 y 1885 fue el estudio y la aplicación de la vacuna anti-rábica; fue una de las investigaciones más espectaculares de Pasteur⁹⁻¹⁴. En julio de 1885, Pasteur se decidió a aplicar el tratamiento, se lo practicó al joven Joseph Meister, mordido por un perro rabioso; el doctor Grancher le practicó al niño 13 inoculaciones de emulsión de medula de conejo rabioso. El segundo caso fue el del pastor Jupille. El 26 de octubre de 1885 le comunicó a la academia de ciencia el éxito de estos dos tratamientos y un año después, se habían vacunado casi 2500 personas⁹⁻¹⁴.

Afortunadamente los franceses se centraron en el análisis experimental de la patología y no fueron tan obsesivos como para no apartarse ligeramente de los postulados de su contemporáneo Koch⁹⁻¹⁴.

La rivalidad franco-alemana, así como la diferencia implícita de caracteres, dio sus frutos para la medicina¹⁴. Una aproximación monodimensional, como se ve, no conviene al desarrollo de la ciencia⁹⁻¹⁴. Esta rivalidad tuvo en aquella época episodios tan molestos como la devolución por parte de Pasteur de un título honorario a la universidad de Bonn, con ocasión de la guerra de 1870, o tan trágicos como el suicidio de Joseph Meister, quien había recibido la primera vacuna antirrábica y se desempeñaba como guardián del Instituto Pasteur durante la segunda guerra mundial en el momento en que las tropas alemanas quisieron profanar el mausoleo de su benefactor¹³⁻¹⁴. Hoy en día, sin ser tan patética, la rivalidad entre equipos de investigación resulta motor esencial para el avance del conocimiento. Una competencia sana, como en el deporte, es imprescindible para mantener vivas las pasiones del intelecto¹³. El éxito de Pasteur con la vacuna antirrábica hizo que el gobierno expidiera una ley de suscripción o colecta universal para la construcción del Instituto que llevaría su nombre^{13,14}. El aporte fue proporcional a las capacidades y voluntad de cada quien (un gendarme: 1 franco, un cazador furtivo: centavos, Alemania: 505 francos, el emperador del Brasil: 1000 francos, los pobladores de departamento de Alsacia: 48.365 francos, el zar de Rusia: 97.839 francos). En total se recogieron 2.586.680 francos, con los cuales

se fundó el Instituto Pasteur en 1888⁹⁻¹⁴. El 14 de noviembre de 1888 fue inaugurado el Instituto Pasteur de París, siendo creados otros institutos Pasteur en el mundo. Este se convirtió en el eje de la nueva ciencia, recibiendo a médicos e investigadores de todos los países que regresaban sistemáticamente a su patria con sus conocimientos y su microscopio a redescubrir, estudiar y tratar las enfermedades que antes eran incurables⁹⁻¹⁴. La medicina microbiana y la microbiología médica se habían tomado el mundo de la salud y la mentalidad etiopatogenia se establecería como la principal característica de las ciencias clínicas, aun frente a los descubrimientos del genoma que se interpretarían en el año 2000 esencialmente bajo la perspectiva de los genes como causantes de las enfermedades⁹⁻¹⁴.

Los discípulos de Pasteur se destacaron a su vez como maestros universalmente reconocidos en las áreas en las que se desempeñaron. Los

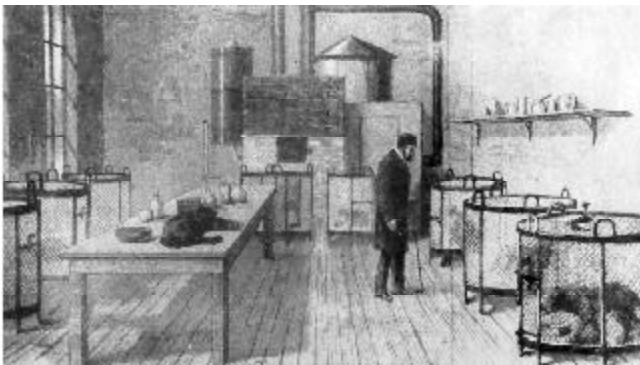


Figura 16. Pasteur en su laboratorio de la Escuela Normal.



Figura 17. Páginas del cuaderno de notas de laboratorio de Pasteur.

jefes de los seis primeros servicios fundados en el Instituto Pasteur fueron los siguientes: 1) Émile Duclaux (1840-1904), laboratorio de Microbiología General; 2) Émile Roux (1853-1933), laboratorio de Microbiología Técnica, 3) Nicolai Fiodorovich Gamaleia (1859-1949), antiguo director del Instituto de la Rabia en Odessa, laboratorio de Investigación en Microbiología Médica, 4) Elie Metchnikov (1845-1916), laboratorio de Microbiología Morfológica, 5) Joseph Grancher (1843-1907), Servicio de la Rabia, y 6) Charles Chamberland (1851-1908), Servicio de Vacunaciones. Otros discípulos fueron: Louis Thuillier, Isidore Strauss, Edmund Nocard, Jean Baptiste Auguste Chauveau, Julius Joubert y Albert Calmette. A partir de 1920, Calmette puso a punto el proceso de vacunación antituberculosa empleando especies de bacilos de Koch poco virulentos, procedimiento conocido actualmente con el nombre de B.C.G. (Bacilo de Calmette-Guerin). Todos ellos tenían la doble función de proseguir con sus respectivas investigaciones y de ejercer la docencia. Entre estos sobresalieron en la medicina científica Duclaux, Roux y Metchnikov¹³⁻¹⁵.

Émile Duclaux quien fue el primer director del Instituto después de Pasteur, cargo que conservaría por espacio de nueve años, era químico de formación y se especializó en estudios de las enzimas de la digestión y su relación con los microbios intestinales. Fue el fundador de los *Annales del Instituto Pasteur* en 1887, y publicó la primera biografía de su maestro, bajo el título de *Pasteur, Histoire d'un esprit* (1896)¹³⁻¹⁵.

Émile Roux, el principal colaborador de Pasteur en el desarrollo de la vacuna antirrábica, fue el inventor del frasco de doble entrada para desecar las médulas espinales de los conejos como sustrato para inactivar al virus de la rabia. Siendo el único médico asociado a las investigaciones pasteurianas, se le recuerda como el Docteur Roux, y la calle que conduce al Instituto Pasteur hoy en día lleva su nombre¹³⁻¹⁵. Sucedió a Duclaux en la dirección del Instituto y desde esta posición, que conservó durante 29 años hasta el momento de su muerte, avanzó en la descripción del tratamiento con base en la toxina diftérica y su correspondiente antitoxina, gracias a la dedicada



Figura 18. Émile Roux.



Figura 19.
Calle Roux,
Instituto Pasteur
fachada
de 1888.

colaboración de Alexandre Yersin (1863-1943)¹⁶. Este último, suizo de nacimiento, descubriría el agente de la peste (*Yersinia pestis*) en Hong-Kong y desarrollaría múltiples investigaciones en Indochina, en donde fundó en 1904 el primer Instituto Pasteur de ultramar¹³. Paralelamente incidiría de manera positiva en la economía de aquellos países introduciendo el cultivo de los árboles del caucho y de la quina. Roux en colaboración con Chamberland y Yersin confirmaron el papel del bacilo de Kleb y Löffler en la etiología de la dif-



Figura 20. Una pared de 20 km erigida en 1720 en Provenza para evitar que al escapar la gente de una epidemia de peste en Marsella, diseminara la enfermedad. La foto muestra una garita de vigilancia.

teria, y estudiaron en detalle, desde 1888 a 1890, la toxina diftérica¹³⁻¹⁶. Posteriormente, con Martin, inició la inmunización en caballos y luego en el hombre.¹³⁻¹⁶

La seroterapia desplazó en prestigio, en aquella época, a la vacunación. Los hallazgos de Emil von Behring (1854-1917) y Shibasaburo Kitasato (1852-1931), que le valieron a Behring el primer premio Nóbel de fisiología y medicina otorgado en 1901, fueron descritos a partir de 1890 en los siguientes términos:

1. Se podía inmunizar y, en consecuencia, proteger a los animales contra la toxina diftérica o contra la toxina tetánica.



Figura 21. Billeto de 5 francos franceses representando algunos de los logros científicos más relevantes de Luis Pasteur. Las figuras ubicadas en la parte superior cerca de los círculos señalan pollos y ovejas que conmemoran el advenimiento de las vacunas atenuadas para el cólera aviar y el carbunco. La flecha en la parte inferior señala la medula espinal de un perro rabioso en un recipiente de vidrio que fue utilizado para inmunizar a Joseph Meister, el joven que se observa luchando con un perro rabioso.

2. En la sangre de los animales inmunizados aparecía una sustancia, la antitoxina, que era específica de la toxina utilizada para la inmunización y la podía neutralizar.
3. Se podía transferir la inmunidad a un animal no infectado al inyectarle el suero del animal inmunizado.

El segundo postulado introdujo la noción de la especificidad inmunológica y, el tercero, el concepto de la seroterapia que fue exaltado por



Figura 22. Emil Adolf von Behring (1854-1917).



Figura 23. Shibasaburo Kitasato (1852-1931).

el comité del Nóbel como “un nuevo camino en el campo de la ciencia médica colocando en las manos del clínico un arma victoriosa contra la enfermedad y la muerte”^{13,14,17}.

A partir de estos antecedentes, en torno a las ideas de escarificación, vacunación o seroterapia, se fundó una nueva ciencia: la inmunología. Elie Metchnikov había nacido en Rusia, en donde inició sus estudios de biología que terminaría en Alemania. Al volver a Rusia se dedicó al estudio de la zoología marina, lo cual le daría la oportunidad de encontrar un modelo ideal para evaluar la fagocitosis en las larvas transparentes de un

invertebrado: la pulga de agua (*Daphnia magna*)¹⁴. Al aplicar la vacuna para el carbunco recién descrita por Pasteur en un enorme rebaño de corderos, el joven Elie fracasó estruendosamente pues murió la mayoría de los corderos. Este episodio lo hizo exiliarse en París en donde buscó un entrenamiento directo con el inventor de la vacuna, encuentro que resultaría en una gran amistad y fructífera colaboración en el campo de la respuesta celular inmune. Metchnikov inició sus estudios de la fagocitosis, cuando era profesor de zoología en Odesa y ya en 1882, en Mesina, el fenómeno de la fagocitosis¹⁴. A partir de 1887, en el instituto Pasteur se dedicó esencialmente al estudio de la fagocitosis al estudiar como las espinas de rosal en larvas bipinnaria de estrellas de mar. Observó alrededor de estos cuerpos extraños, células móviles (amebocitos). No era la primera observación sobre la penetración de partículas en los leucocitos, ya que este tema lo habían observado Virchow, Robin y Davaine, pero fue Metchnikov el primero en comprender el alcance de estos hallazgos. Estudió además este fenómeno en los crustáceos como la *Daphnia* (observó que las células fagocitarias podían ingerir y destruir levaduras *Monospora bicuspidata* que eran patógenas para la pulga) y luego los vertebrados portadores de bacterias patógenas^{13,14,18-21}. En 1892, estos hallazgos se generaron cuando Metchnikov expuso sus lecciones sobre inflamación. Así nace el concepto de inmunología celular, pero también las controversias entre los partidarios de la inmunología celular y la humoral^{13,14,18-21}.

Metchnikov sería el primer discípulo de Pasteur en obtener el premio Nóbel, el cual le sería otorgado en 1908 en compañía de Paul Ehrlich (1854-1916) “en reconocimiento por sus trabajos sobre la inmunidad”. El ilustre ruso escribiría un libro histórico titulado *Les fondateurs de la médecine moderne: Pasteur, Koch, Lister*, el cual sería publicado en 1933, con el que dejó planteada la tendencia que dominaría durante los primeros años del siglo XX en la medicina^{13,14,21}.

Metchnikov es considerado por muchos, con base en sus trabajos, como el padre de la inmunología. De hecho, en el edificio en donde se concentraron a mediados de la década de 1980 todas las unidades que trabajaban en esta

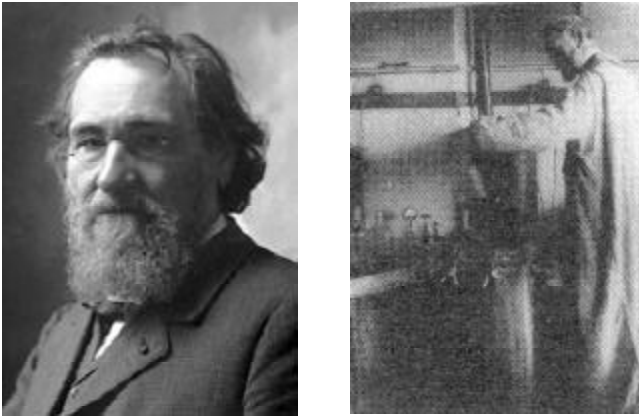


Figura 24. Elie Metchnikov (1845-1916).

rama de la ciencia en el Instituto Pasteur, el edificio de inmunología fue bautizado con su nombre. Además, el concepto de inmunidad apenas comenzó a difundirse con el anuncio del Nóbel de Metchnikov y Ehrlich en 1908 y solamente en 1909 aparecería en el título de la revista alemana *Zeitschrift für Immunitätsforschung*, siete años antes del primer *Journal of Immunology* en 1916, el año de su muerte^{13,14,21}.

Las controversias

A finales del siglo XIX, tres áreas del conocimiento se desarrollaban vertiginosamente; estas eran la patología, la microbiología (término que utilizaba Pasteur), la bacteriología (término germano) y la inmunología. En 1896 Lord Lister empezó a plantear en la Asociación Médica Británica el concepto incipiente de la inflamación sobre si es una respuesta anormal o un mecanismo de defensa¹⁴.

Con el descubrimiento de la fagocitosis, los celularistas argüían que el principal mecanismo de defensa del cuerpo contra la infección residía en las células fagocíticas, especialmente en los macrófagos y en los micrófagos (polimorfonucleares). En contraposición, los humoralistas clamaban que las sustancias solubles de la sangre y otros componentes de los fluidos corporales inmovilizaban y destruían a los patógenos. Esto generó en Europa, un malestar entre los dos grandes investigadores del siglo XIX: por un lado, Elie Metchnikov del Instituto Pasteur en Francia y

por los humoralistas, en Alemania, Robert Koch y sus discípulos del instituto Koch en Berlín¹⁴.

A Metchnikov en 1883, en Messina lo visitó Rudolph Virchow. Este patólogo extraordinario en 1853 ya empezó a vislumbrar la patología celular y especialmente a expresar su controversia contra el hemato-humoralista Rokitansky¹⁴. Virchow le aconsejó a Metchnikov que tomara con precaución su teoría "ya que la mayor parte de los patólogos no creen en el efecto protector de la inflamación". Virchow describe el concepto de "tumor" en la inflamación y Julius Cohnheim, en otros experimentos, manifiesta que la inflamación era producto del daño de la pared de los vasos y la salida de los componentes humorales; de esta manera, este investigador describe la diátesis y actualmente los "productos humorales" son las citoquinas y otras sustancias solubles, pero él los denominó "rubor"¹⁴. Con las descripciones de la fagocitosis y la inflamación, los científicos en Europa se dividieron, pero además existían muchos resentimientos políticos entre ellos; Guillermo I de Prusia creó el imperio Alemán y la oficina imperial de salud en 1881, que era oficialmente anti-Pasteur; por otra parte Francia e Inglaterra tenían una enemistad de casi 600 años¹⁴. Por los estudios y los cultivos de la bacteria que ocasionaba el carbunco se generó la enemistad entre Pasteur y Koch y sus discípulos Löffler y Gaffky, ya que los alemanes manifestaban que Pasteur y su grupo no eran capaces de realizar un buen cultivo^{14,15}. Esta controversia se pudo medio apaciguar cuando Pasteur en el Congreso de Higiene en Genova en 1882 debatió a todos los críticos alemanes y luego con su famoso experimento de la vacunación contra el ántrax en Pouilly-le-Fort^{14,15}. Pero persistió la otra controversia entre los celularistas y los humoralistas. Así los grandes investigadores alemanes como Baumgarten, Bitter, Christmas-Dirckinck, Ziegler, Gaffky, Emmerich, Flügge, Weigert, Hess, Ribbert, Buchner y la mayoría de los investigadores ingleses, excepto Lord Lister, eran humoralistas. Por el lado de los franceses, los apoyaban italianos como Banti, Calus en Austria y Lister en Inglaterra^{14,15,22,23}.

En 1888 ocurre una observación importante realizada por George H.F. Nuttall²⁴, al estudiar

la fagocitosis, y al notar que el suero de animales normales poseía una toxicidad natural contra ciertos micro-organismos. Un año después, otro humoralista, Hans Buchner²⁵, analizó lo mismo que Nuttall²⁴ y este factor sérico bactericida lo denominó alexina o sustancia protectora, que Ehrlich lo denominó complemento^{26,27}. Parece que el complemento lo observó por primera vez el investigador inglés John Hunter, cirujano, naturalista y maestro de Edward Jenner en su tratado *Treatise on the Blood Inflammation, and Gunshot wounds*, al notar que la sangre no se descompone tan rápidamente como otras sustancias putrefactas^{1,14,26,27}. Otra de las observaciones de Metchnikov, fue la descripción de las estimulinas, al señalar que la inmunización estimula la producción de estas sustancias que incrementaban la actividad de la fagocitosis¹⁴. Esta observación de Metchnikov fue desarrollada por Jules Bordet en el laboratorio de Metchnikov, lo que más tarde se definió como opsonización. Simultáneamente con estos descubrimientos, Roux y Yersin¹⁶ en 1888 lograron demostrar en el laboratorio de Pasteur que el filtrado de un cultivo de bacilo diftérico seguía poseyendo acción patogénica; esta, en consecuencia, dependía de una sustancia llamada toxina, generada por el germen y secretada hacia el medio de cultivo¹⁶.

Posteriormente, al introducir esta toxina, se generaban anticuerpos que son las anti-toxinas, y se inyectaba suero a otros animales de los previamente inmunizados, lo cual generaba la inmunidad pasiva, de esta manera se descubrió las toxinas, las anti-toxinas y la inmunidad pasiva^{1,13,14,17}.

Dos años después en 1890, el alemán Emil von Behring (1854-1917) y el japonés Shibasaburo Kitasato (1856-1931), discípulos de Koch, describieron las sustancias defensinas (anti-toxinas) contra toxinas del tétano y de la difteria^{1,14,16,17}.

El suero que contiene las anti-toxinas puede actuar en forma preventiva o curativa. Fueron extraordinarios los hallazgos realizados por von Behring en el tratamiento de la difteria con suero de caballos, no así contra el tétanos. Por estos hallazgos, Behring ganó el Nobel de medicina en 1901¹³.

La década de 1890 fue bastante productiva para los humoralistas, ya que uno de los grandes investigadores de esa época, Paul Ehrlich, (como estudiante se destacó por su gran interés en la histología y la tinción. Uno de sus primeros aportes científicos fue el descubrimiento de las células cebadas) descubrió en 1891 que determinados tóxicos vegetales, como la ricina y la abrina, generaban la formación de anticuerpos específicos, hallazgo de una gran trascendencia en la medicina, ya que se empezó a entender con precisión científica el fenómeno biológico de la inmunización. Entonces se generaron dos conceptos extraordinarios: el de toxina-antitoxinas y el más general de antígeno-anticuerpos^{1,13,14,26,31,32}. Varias observaciones fortalecieron los conceptos de los humoralistas: el fenómeno de Pfeiffer, quien demostró que los anticuerpos circulantes reducían bacteriolisis de organismos como el cólera y la de Bordet, quien demostró que los eritrocitos podrían ser lisados en ausencia de los fagocitos^{1,28-30}. A partir de 1890 se lograron demostrar nuevos anticuerpos contra diferentes microorganismos. El descubrimiento de la reacción de precipitación por Krauss³³ en 1897 y el trabajo clásico de Ehrlich sobre la titulación de los anticuerpos anti-difteria y la toxina diftérica en 1897 demostraron que los anticuerpos, más que un concepto, son una sustancia que se puede sentir y estudiar en los tubos de ensayos^{14,26,32,34,35}.

En 1896, se descubre la aglutinación bacteriana y Ehrlich en 1900 formula su teoría sobre las cadenas laterales para explicar la función de los anticuerpos, los antígenos y el complemento; además de ilustrar su teoría, afirmaba que los anticuerpos y el complemento eran sustancias reales con receptores para explicar su mecanismo de acción^{14,26,34,35}. A comienzos del siglo XX se describen otros fenómenos de gran trascendencia para la inmunología y los humoralistas como son la anafilaxia por Portier y Richet³⁶ en 1902, el fenómeno de Arthus descrito por M. Arthus en 1903³⁷ y la enfermedad del suero por Von Pirquet y Schick en 1906³⁸⁻⁴⁵. Sólo en 1903 Almroth Wright^{14,46} y S.R. Douglas¹⁴ describen el modo de acción de las opsoninas. Todos estos trabajos que se publicaron a finales del siglo XIX e inicios del siglo XX les permitieron a los

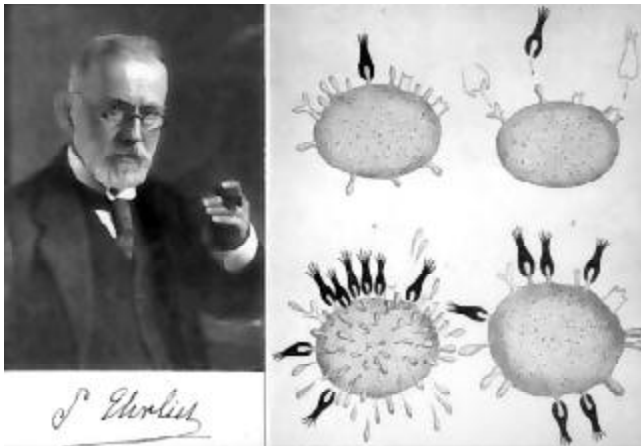


Figura 25. Paul Ehrlich (1854-1915).

humoralistas una victoria sobre los celularistas durante 50 años, cuando Dienes y Schoenheit describen la reacción de hipersensibilidad retardada en 1928¹⁴.

El otro gran investigador de finales del siglo XIX fue Jules Bordet (1870-1961)²⁸⁻³⁹. Al analizar las teorías de Hans Buchner en 1893²⁵ y de Nutall²⁴, este extraordinario investigador logró demostrar que tanto la actividad bactericida como la actividad bacteriolítica de un suero inmune al vibrión colérico, se pudo establecer la presencia de dos factores en el suero normal (la alexina o complemento) que es termolábil o inespecífico y otro termoestable (el anticuerpo).

Paul Ehrlich (1854-1915)

Nació en Silesia en 1854. Estudió en la escuela de Breslau y Estrasburgo y se graduó en Leipzig. Tuvo el privilegio de estudiar con grandes maestros como Wilhelm von

Waldeyer, Weiger, el químico Adolph von Bayer, el botánico Ferdinand Cohn, los patólogos Julius Cohnheim y Rudolph Haidenhain. Conoció grandes médicos de la época como el inmunólogo danés Carl Salomonsen, el patólogo americano William Welch y a Robert Koch^{14,22,26,27,34,35}.



Entre los estudios de Ehrlich se destacan los siguientes:

1. La tesis de las coloraciones en histología en 1878. Esto permitió el desarrollo de la hematología y la fisiología celular^{13,14,26}.
2. Entre 1892 y 1893 se publicó una serie de experimentos donde se demuestra la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al feto y al recién nacido. Él puntualiza la importancia de la leche materna al neonato. Diferencia la inmunidad activa de la pasiva. Es el primero en demostrar la eliminación inmune del antígeno y explica el significado de cada fase cinética de la respuesta anamnésica de los anticuerpos. Demuestra, además, que el feto y el neonato adquieren la inmunidad protectora de la madre. Estos experimentos los realizó en cabras, es el padre de la medicina experimental en animales y se consideran los experimentos más elegantes del siglo XIX^{14,22,26,27,34,35,47-50}.
3. En 1891, se empezó a interesarse en la inmunología en el Instituto Koch, donde Behring y Kitasato demostraron la existencia de la antitoxina diftérica y su uso terapéutico para tratar los niños, a través de la transferencia pasiva del antisuero. Ehrlich aplicó los conocimientos anteriores y utiliza las toxinas de las plantas abríneas y ricinas para generar anticuerpos y cuantificarlos. Estos estudios fueron la base para iniciar la seroterapia en el tratamiento de la difteria^{14,22,26}.
4. En 1897, publicó su teoría para la formación de los anticuerpos y se anticipó 60 años a los estudios de Jerne y Burnet. Ehrlich introdujo el concepto inmunológico de la interacción fisiológica de sustancias activas con receptores específicos³⁵.
5. En 1897, Paul Ehrlich genera la fundamentación teórica de la teoría de las cadenas laterales. Sus cuadros, donde pintan las células con sus receptores, son famosos, y sin plantearlo en estas figuras por primera vez se observa la interacción de un anticuerpo con su receptor en una célula. Esto fue

la base para explicar el "horror autotóxico", es decir se inicia el conocimiento primitivo del concepto de autoinmunidad. Fue lo que le permitió a Clemens Freiherr von Pirquet en 1906, al analizar la enfermedad del siero, plantear la siguiente frase: *"la concepción del anticuerpo la cual se protege contra la enfermedad, son también responsable para generar enfermedad, lo que parece un absurdo"*^{14,35,51,53}.

Paul Ehrlich, quien había trabajado con Koch en tuberculosis y cólera, fue el fundador de la quimioterapia moderna al proponer el exitoso salvarsán contra la sífilis a partir de colorantes. Pero, en el contexto de la inmunología, Ehrlich trascendió por su descripción de la primera teoría de la formación de los anticuerpos y del horror autotóxico, con los que abrió el campo al concepto de especificidad de los anticuerpos, los cuales dibujó, ingenua o brillantemente –depende de cómo se interpreten–, como moléculas individuales con múltiples especificidades^{14,22,26,27,34,35,51-53}.

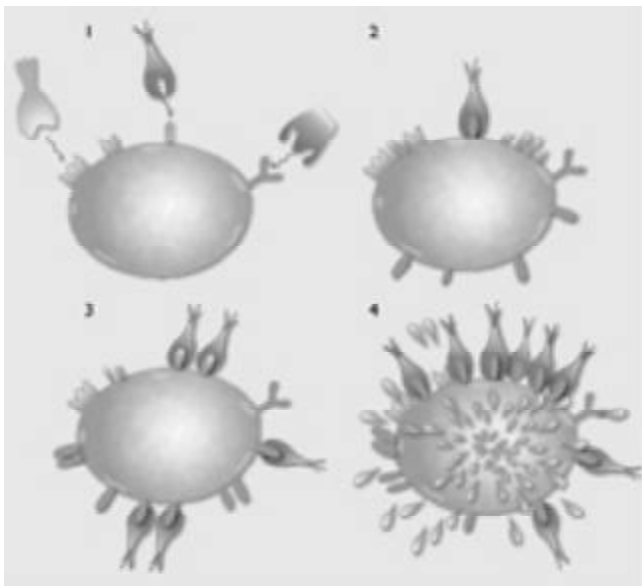


Figura 26. Dibujos pintados por Ehrlich en donde explica la presencia de receptores, unión de receptor-ligando al explicar la teoría sobre el horror autotóxico.

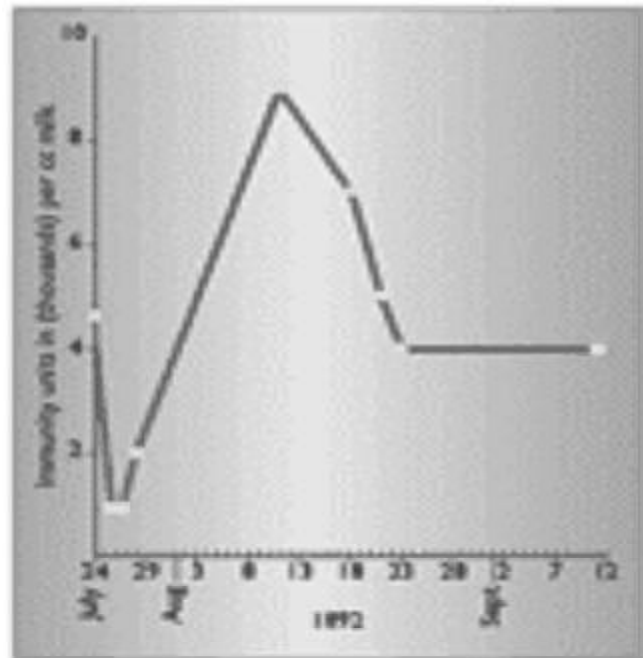


Figura 27. En esta fotografía clásica Brieger y Ehrlich explican la dinámica del anticuerpo a la administración de un antígeno; experimentos realizados en cabras. Esta gráfica de la dinámica de la respuesta sigue siendo válida.

Jules Bordet (1870-1961)

En paralelo con Ehrlich y Metchnikov, Jules Bordet (1870-1961), el quinto Nóbel de Inmunología en el primer cuarto del siglo XX, consiguió descubrir una nueva ruta de la inmunidad diferente a la fagocitosis y a la de los anticuerpos; y, tal vez, deberíamos hablar de una ruta complementaria a las anteriores. Trabajando en el Pasteur, bajo la dirección de Metchnikov y con la colaboración de su cuñado Octave Gengou (1875-1957), Bordet encontró que, en un animal inmunizado, los anticuerpos interactuaban con otro componente sanguíneo en el proceso de destrucción de las células invasoras al que dio el nombre de alexina y que hoy se denomina complemento¹³.



Este componente se encontraba también en los animales sin inmunizar, era termosensible y fue utilizado a partir de 1906, entre otros, por August von Wasserman (1866-1925) en la reacción de fijación del complemento para el diagnóstico de la sífilis. A su regreso a Bruselas, su ciudad natal, en donde fundó y dirigió el Instituto Pasteur belga, logró aislar e identificar a la bacteria causante de la tos ferina que hoy lleva su nombre (*Bordetella pertussis*). Jules Bordet debe ser recordado mejor como uno de los primeros científicos en comprender el sistema inmunitario más allá de sus componentes aislados. En una afortunada descripción de la inmunidad en 1898 decía que ésta era "... una aplicación feliz y eficaz a la defensa del organismo de una función primordial que de todas formas existiría en ausencia de patógenos en la superficie del planeta, pero que es admirablemente apropiada, en razón a las garantías de supervivencia que ella otorga a los seres vivientes, al rol protector que está en capacidad de cumplir". Más allá de esta síntesis teórica, Bordet propuso el concepto de isotipo al trabajar con reacciones de anticuerpos contra anticuerpos en especies de animales diferentes^{13,14,28-30}.

La enfermedad del suero



Clemens Freiherr von Pirquet, un pediatra de 29 años, inició su trabajo en 1903 con el doctor Bela Schick. Durante el trabajo de estos dos investigadores observaron reacciones sistémicas a la antitoxina del caballo o reacciones a la vacuna contra la viruela. De acuerdo a los estudios

que se utilizaban con las antitoxinas para el tratamiento de la difteria y tétanos, von Pirquet y Schick observaron los efectos colaterales que contienen las antitoxinas, al utilizar grandes cantidades de suero, para el tratamiento especialmente de la difteria^{14,39-44}. Los autores observaron que los síntomas aparecían especialmente después de la segunda administración del suero extraño y observaron con gran énfasis el tiempo entre la

administración del suero y el comienzo de los síntomas. Los autores describen estos hallazgos en las tres cuartas partes de un trabajo de 120 páginas. Las descripciones clínicas no están limitadas a la fiebre y el rash; también incluyeron daño renal, proteinuria, linfadenopatía y síntomas articulares. De acuerdo a sus observaciones y a las de otros autores describen lo siguiente: 1. La formación de anticuerpos circulantes se retarda, después de la administración de grandes cantidades de suero extraño. 2. Hay un retardo similar en el inicio de la enfermedad del suero. 3. Después de una segunda inyección de suero, se produce una caída de los niveles de anticuerpos y comienzan rápidamente los síntomas. 4. La reacción es específica al observar la aplicación de diferentes sueros y por segunda vez. 5. Pequeñas dosis de suero estimulan la formación del anticuerpo, pero esto no produce los síntomas clínicos. Estas observaciones se realizaron en 1906, pero su libro publicado en 1910, denominado *Allergie*, explica cómo fue su trabajo para describir la enfermedad del suero y la alergia. En este libro se postula que la respuesta inmunitaria a los antígenos se divide en dos categorías: la protección clásica contra las enfermedades infecciosas y la segunda, él la denominó alergia; en esta última respuesta se describe la enfermedad del suero, la anafilaxia y la reacción de Arthus, el asma, la fiebre del heno y las enfermedades autoinmunes^{14,39,44,54,55}.

En 1909, a la edad de 35 años, Pirquet aceptó el nombramiento de primer profesor de pediatría del Johns Hopkins Medical School, estuvo un año y luego regresó al Instituto Pasteur, por un llamado de Emile Roux. Posteriormente regresó a Viena donde trabajó en el tratamiento del raquitismo¹⁴.

Se ha sabido desde hace mucho tiempo que la nefritis secundaria a escarlatina parece ser una regla en la tercera semana. Ninguna de las hipótesis contempladas hasta el momento actual es capaz de explicar satisfactoriamente el hecho de que la nefritis ocurre precisamente en ese momento.

Otra de las descripciones de von Pirquet en 1911, fue la de la glomerulonefritis post-

estreptocócica, después de la observación por Wells, quien en 1812 la describía después de una convalecencia de la escarlatina.⁵⁶

Siglo XX

Posteriormente, también en el Instituto Pasteur, Jacques Oudin (1908-1985), trabajando en el laboratorio de Pierre Grabar (1898-1986) sobre las técnicas de la inmunoquímica cuantitativa, diseñó los métodos de precipitación en gel y propuso el concepto de los alotipos al identificar reacciones anticuerpo-antianticuerpo en la misma especie, abriéndole el camino a la inmunogenética, y propuso luego el concepto de los idiotipos al trabajar con anticuerpos-antianticuerpos en un mismo individuo. Años más tarde, Niels K. Jerne (1911-1994) se basó en la interacción idiotipo-antiidiotipo, o mejor, idiotipo antiidiotipo, para proponer el paradigma central de la inmunología que ha sido la red idiotípica, con el cual se fundó lo que podríamos denominar la inmunocibernética^{14,57}. Jerne recibiría el Nobel en 1984, conjuntamente con Georges Kohler (1946-1995) y César Milstein (1927-2002), "por las teorías relativas a la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune y el descubrimiento del principio para la producción de anticuerpos monoclonales". Son brillantes herederos de los fundamentos de Bordet, Oudin y la escuela pasteuriana^{14,57}.

El último pionero de la inmunología que incluiremos en esta lista para cerrar el siglo XIX sucedió en importancia a Pasteur y sus discípulos y, de hecho, recibiría el quinto premio Nobel de Medicina en el área de la inmunología en 1913 después de Behring (1901), Koch (1905), Ehrlich (1908) y Metchnikov (1908), y antes de Bordet (1919): se trata, naturalmente, de Charles Richet (1850-1935)^{13,14}. Richet, hijo de un célebre cirujano decimonónico, se había formado en París y, apasionado de la neurofisiología, tituló su tesis de medicina "Estudios experimentales en clínica sobre la sensibilidad". Luego, al terminar su doctorado en ciencias, tituló su segunda tesis, esta vez sobre el reflejo neuropsíquico: "Del jugo gástrico en el hombre y en los animales" antecediendo a Iván Pavlov (1849-1936) en su hallazgo

sobre la fisiología de la digestión que le valió el Nobel en 1904. Sin embargo, ya lo dijimos, Richet también recibiría el prestigioso premio nueve años después "en reconocimiento por sus trabajos sobre la anafilaxia" que había desarrollado con Paul Portier (1866-1962) (Al tratar de inmunizar perros contra la toxina de las anémonas de mar y las medusas, Portier y Richet descubrieron que dosis subletales pequeñas inyectadas en un perro inmunizado con anterioridad podían hacer que éste presentara convulsiones intensas y colapso que terminaban en la muerte del animal), quien lo sucedió a su muerte en la presidencia de la Academia de Medicina. La anafilaxia era, en palabras de Richet, "... el contrario de la protección (filaxia)^{13,14,36}. Era el término que había creado en 1902 para designar la curiosa propiedad que poseen ciertos venenos de aumentar, en lugar de disminuir, la sensibilidad del organismo a su acción". Esta hipersensibilidad fue, posteriormente, clasificada en inmediata o retardada en función del tiempo que toma en establecerse, pero también, en función de los componentes del sistema inmune que son protagonistas, entre los cuales los principales son, respectivamente, la IgE –descrita en 1966 por Kimishige Ishizaka (1925)– y los linfocitos T¹³.

El renacimiento de la inmunología celular ocurre durante el primer cuarto del siglo XX, con los trabajos de James Murphy sobre el papel de células linfoides en la protección de las infecciones y en el trasplante¹⁴. Los trabajos de Louis Dienes en 1929 sobre inmunología celular, en lo que él denominaba reacción de hipersensibilidad celular¹⁴. Los trabajos de Rivers y Schwentker en 1935 y Kabat, Wolf y Bezer en 1947 y 1949 al estudiar la encefalomiелitis alérgica experimental¹⁴. Casi simultáneamente Landsteiner y Chasse informan en 1942 la transferencia pasiva de la hipersensibilidad retardada con células. De todas maneras la teoría celular de la fagocitosis de Metchnikov permitió a los investigadores anteriores explicar sus teorías, a pesar de que Metchnikov explicó fácilmente la inmunidad natural; él explicaba que los leucocitos tenían cierta sensibilidad especial, pero no pudo explicar la inmunidad adquirida: creemos que era pedirle demasiado a Metchnikov; solo hasta 1932 en el Johns Hopkins en

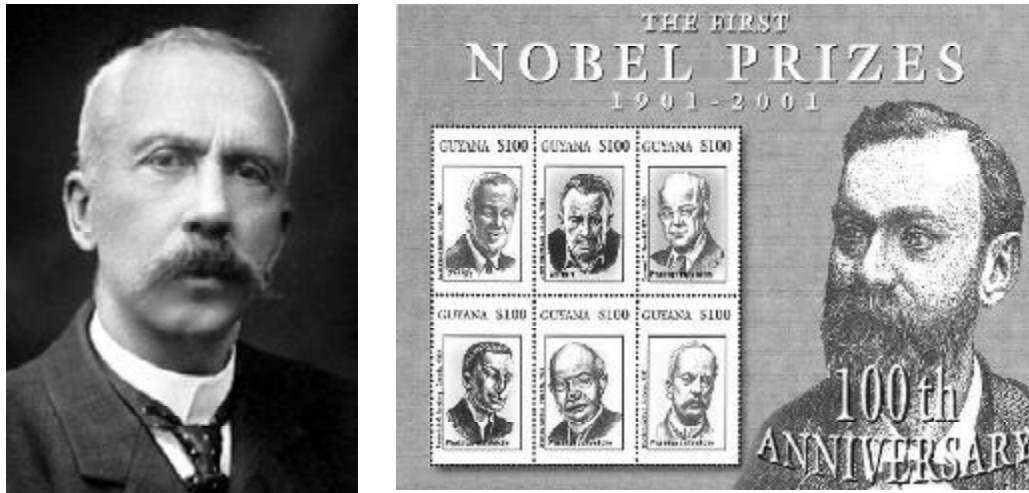


Figura 28. Charles Robert Richet (1850-1935).

Baltimore se observó que los macrófagos interactuaban con los antígenos, al demostrar que la tuberculina inhibe la migración normal de los macrófagos del tejido linfóide¹⁴. Solo con la introducción de las técnicas de la inmunología por Svante Arrhenius en 1907, la química, el uso del adyuvante de Freund y la generación de biólogos orientaron la investigación inmunológica hacia las células, como los grandes maestros Macfarlane Burnet, David Talmage, Gowans que empezaron a entender y a exponer sus teorías sobre la dinámica celular de la respuesta inmunitaria, y así renació la inmunología celular y por ende la comprensión de la autoinmunidad, los conceptos de alergias, las inmunodeficiencias, los trasplantes, cuyos estudios se iniciaron en el siglo XX^{14,22}.

Por otra parte, con el aporte de Arrhenius⁵⁸ en su libro *Immunochemistry* publicado en 1907, que además ganó el Nobel de química, se logró modificar los antígenos y esto permitió que se lograra determinar la especificidad de los anticuerpos; Karl Landsteiner y Lampl en 1917 utilizaron los antígenos conjugados con haptenos y lograron estudiar la especificidad de los anticuerpos y las reacciones cruzadas, hasta el descubrimiento de los grupos sanguíneos^{14,22}.

Además de la inmuno-química, otras áreas del conocimiento se desarrollan como la química y la termodinámica, ciencias que en su conjunción

empezaron a clasificar los aspectos humorales y la interacción humoral-celular. Uno de los químicos más importantes fue Michael Heidelberger quien estudió los polisacáridos del *Pneumococcus* y la introducción de las técnicas de inmunología cuantitativa. Se empezó a estudiar la estructura de los anticuerpos y su especificidad; a través de la termodinámica, se estudió la interacción de los anticuerpos; esto se logró estructurar con los trabajos de Marrack, Kabat, Pauling y Pressman a partir de 1934. Estos estudios se acompañan de la declinación de la teoría biológica selectiva del tipo darwiniano de las cadenas laterales de Ehrlich al concepto químico lamarkiano de la instrucción mediada por antígenos^{14,22}.

Todos estos descubrimientos tanto de la inmunología humoral y como de la celular confluyen por primera vez en 1908, cuando la Academia Sueca distingue con el premio de fisiología a Paul Ehrlich y a Elie Metchnikov^{14,22}.

La Inmunología se forjó a partir de los trabajos pioneros descritos en este artículo, correspondientes a los seis primeros premios Nobel relacionados con esta ciencia, y de otros hallazgos de científicos especialmente europeos, 116 años después del congreso de Budapest, al que asistieron Metchnikov, Roux y otros proto-inmunólogos, y en la misma Budapest, a orillas del Danubio, recibió el nombre de inmunología

para dar cuenta de su interdependencia con la genómica contemporánea. Entre una y otra de estas fechas, a todo lo largo del siglo XX, el comité del Nóbel confirió 11 premios de Medicina más a trabajos con fundamento directo en la ciencia que se llamó inmunología¹³.

En el siglo XXI probablemente se centrará en los principios de la susceptibilidad y el condicionamiento genéticos, a desarrollar un cierto tipo de reacción. Ésta ya no será calificada, como lo hicieron los antiguos, por rubor, tumor, dolor y calor, ni como lo hizo la mayoría de los inmunólogos del siglo XX, de acuerdo con los niveles aislados de proteínas solubles o de membrana y de sus correspondientes señales intracelulares en diferentes subpoblaciones, sino mediante la inmunogenética, la inmunocibernética y otras ciencias de sistemas complejos que darán cuenta de las interacciones de los organismos consigo mismos y con los factores del ambiente¹³.

Referencias

- Lain Entralgo P. Historia universal de la medicina. Inmunoterapia e inmunología. Tomo VI, Positivismo, Salvat editores Barcelona, Madrid, pp. 192-201.
- Castellanos de Zubiría S. Mujeres Perversas de la historia. Grupo Editorial Norma, 2008, pp. 95-98.
- Jones HS. Thucydides historial. Oxford: Clarendon Press, 1942.
- Langmuir A, Worthen T, Solomon J, Ray C, Petersen E. The Thucydides Syndrome. A new hypothesis for the cause of the plague of Athens. The New England Journal of Medicine 1985; 313: 1027-1032.
- Alasdair M. Geddes. The history of smallpox. Clinics in Dermatology 2006; 24: 152-157.
- Jenner E. The origin of vaccine inoculation. London: Shury 1801.
- Pead PJ. Benajmin Jesty: new light in the dawn of vaccination. Lancet 2003; 362: 2104.
- Jenner GC. The evidence at large, as laid before the committee of the House of Commons, respecting Dr Jenner's discovery of vaccine inoculation, together with the debate: and some observations on the contravening evidence. London: J Murray, 1805.
- Pasteur L. Oeuvres de Pasteur, reunies par P. Vallery-Radot, 7 vols. Paris, 1922-1939.
- Vallery Radot L. Louis Pasteur. (constable and Co Ltd, London, 1906).
- Pasteur L. Remarks on anthracic vaccination as a prophylactic of splenic fever Br Med J 1882; 489.
- Dubos RJ. Luis Pasteur. Francotirador de la ciencia, Biografías Gadesa, México D.F. 1953.
- Gómez-Gutiérrez A. Del macroscopio al microscopio. Historia de la medicina científica, Ediciones JAVEGRAF, 1era. edición 2002, Bogotá.
- Silverstein Arthur M. A history of immunology Academic Press, INC, San Diego, New York, Boston, 1989.
- Alan G. Baxter. Louis Pasteur's beer of revenge. Nature Immunology 2001; 1: 229-232.
- Roux PPE, Yersin AEG. Contribution a l'étude de la diphtérie. Ann Inst Pasteur 1888; 629: 273-385.
- Behring EA, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der diphtheria immunitat und der tetanus immunität bei thieren. Dtsch Med 1890; 16: 1113-1145.
- Metchnikov E. L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1901.
- Metchnikov E. Lectures on the comparative pathology of inflammation Keegan, Paul, Trench, Trübner London, 1893.
- Metchnikov E. Immunity in the infectious diseases (Macmillan, New York, 1905). Reprinter by Johnson Reprint Corp New York, 1968.
- Metchnikov, E. Lectures on the comparative pathology of inflammation p. xvii (Dover, New York 1968); reprint of the 1893. English translation.
- Arthur M. Silverstein. Cellular versus humoral immunology a century-long dispute. Nature Immunology 2003; 4: 425-427.
- Arthur M. Silverstein. Darwinism and immunology from Metchnikoff to Burnet. Nature Immunology 2003; 4: 3-6.
- Nuttall G H. F Blood immunity and blood relationship. Cambridge, 1904.
- Buchner H. Ueber bakterientödtende wirkung des zellenfreien serum Zbl Bakt 1889; 5: 817.
- Ehrlich P. The collected papers by Paul Ehrlich. London and New York, 1956-1957.
- Arthur M. Silverstein. History of immunology Paul Ehrlich: The founding of pediatric immunology Cellular Immunology 1996; 174: 1-6
- Bordet J. Contribution a l'étude du serum chez les animaux vaccines. Ann Soc roy med nat Brux 1895; 4: 455.
- Bordet J. Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le serum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann Inst Pasteur 1898; 12: 688.
- Bordet J, Gengou O. Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des serums antimicrobiens Ann Inst Pasteur 1901; 15: 289.
- Ehrlich P. Ueber die Immunität durch vererdung und Säugung, Z Hyg 1892; 12: 183.
- Ehrlich P. Experimentelle studien über immunität I. Ueber Ricin Dtsch med Wschr 1891; 17: 976.
- Kraus R. Ueber spezifische niederschläge (Präzipitine). Handb der pathog Mikroorg IV 1 Jena, 1904.
- Arthur M. Silverstein. The most elegant immunological experiment of the XIX century. Nature Immunology 2000; 1: 9394.
- Arthur M. Silverstein. Paul Ehrlich's Passion: The Origins of His Receptor Immunology. Cellular Immunology 1999; 194: 213-221.
- Portier P. Richet Ch R. De l'action anaphylactique de certains venins C.R. Soc Biol 1902; 54: 170.
- Arthus N. Injection répétées de serum de cheval chez le lapin C.R. Soc Biol 1903; 55: 817.
- von Pirquet C & Schick B. Das Serumkrankheit (Deuticke, Leipzig 1905). (Translated by Schick as Serum Sickness, Williams & Wilkins Baltimore 1951.

39. Kapus G. In memory of Clemens v. Pirquet. *Orv Hetil* 1979; 120(22): 1327-1330.
40. Asperger H. 50th anniversary of the death of Clemens von Pirquet. *Padiatr Padol* 1979; 14(2): I-II.
41. Bendiner E. Baron von Pirquet: the aristocrat who discovered and defined allergy. *Hosp Pract (Off Ed)* 1981; 16(10): 137, 141, 144 passim.
42. Slavin RG. The 10th annual Clemens von Pirquet lectureship. *Clinical disorders of the nose and their relationship to allergy*. *Ann Allergy* 1982; 49(3): 123-126.
43. Wagner R. *Clemens Von Pirquet: His Life and Work*. Baltimore, The Johns Hopkins Press. 1968.
44. Wyklicky H. Thoughts on the history of allergy. In *memoriam Clemens von Pirquet*. *Wien Med Wochenschr* 1980; 130(3): 123-125.
45. Arthur M. Silverstein. Clemens Freiherr von Pirquet: Explaining immune complex disease in 1906. *Nature Immunology* 2000; 1: 453-455.
46. Wright A, Douglas St R. An experimental investigation of the role of the blood fluids in coccection with phagocytosis *Proc roy Soc* 1903-1904; 72: 357.
47. Brambell FWR. The transmission of passive immunity from mother to young North Holland Amsterdam 1970; Hemming W.A. ed *Maternofoetal transmission of immunoglobulins* Cambridge University Press, Cambridge, 1976.
48. Hemming WA. *Maternofoetal transmission of immunoglobulins*. Cambridge University Press, Cambridge 1976.
49. Brieger L and Ehrlich P. Über die Übertragung von immunitat durch milch (On the transfer of immunity by milk) *Deutsch med. Wochenschr* 1892; 18: 45-47.
50. Brieger L and Ehrlich P. Beiträge zur kenntniss der Milch immunisierte tiere (contributions to the knowledge of the milk of immunized animals) *Z. Hyg* 1893; 13: 48-55.
51. Ehrlich P. *Das sauerstoffbesürfnis des organismus, eine farbenanalytische studie*. Hirschwald, Berlin 1885. Reprinted in collected papers of Paul Ehrlich Pergamon, Oxford 1956, Vol. 1, pp. 364-432; English translation pp. 433-496. These volumes will henceforth be referred to as collected papers.
52. Ehrlich P. Beiträge zur theorie und praxis der histologische färbung. Thesis, University of Leipzing June 17, 1878; *Collected papers* vol. 1, pp. 29-64. English translation pp. 65-98.
53. Silverstein AM. Paul Ehrlich´s receptor immunology: The Magnificent Obsession 2002; 95-122.
54. von Pirquet C *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1910; 5: 459-539. Reprinted as von Pirquet C. *Allergie* (Springer Berlin 1910) (Traslation: *Arch Intern Med* 1911; 7: 258-288, 383-440.
55. Rapaport, HG. Clemens von Pirquet and allergy. *Ann Allergy* 1973; 31(10): 467-475.
56. B Rodriguez-Iturbe, S Batsford. Patogénesis de la glomerulonefritis pos estreptocócica un siglo después de Clemens von Pirquet. *Kidney International* 2007; 3: 212-222.
57. Jerne NK. Waiting for the end. *Cold spring harbor symposium antibodies* 1967; 37: 591-603.
58. Arrhenius, *Immunochemistry* (Macmillan, New York, 1907).