TRATADO DE ALERGIA

F. ARASA
y colaboradores

TRATADO DE ALERGIA

TRATADO DE ALERGIA

Importancia de los fenómenos alérgicos en Medicina, Cirugía y Especialidades

por

R. Alemany-Vall; F. Arasa; E. Ask-Upmark; J. Baló; H. Braunsteiner; J. Casanovas; F. de Dulanto; M. Dworetzky; K Fellinger; H. Grebe; F. Hauschild; A. Hittmair; N. Henning; H. Kämmerer; H. Michel; T. Nowak; M Obtulowicz; A. de la Peña; A. Pette; P. Piulachs; B. Ratner (1); P. J. Rosch; R. Ryan; M. Salazar Mallén; L. Sayé; F. Scheiffarth; A. Sylla; J. Schumacher; Q. v. Ufford; G L. Waldbott, y O. R. Withers.

Dirigido por el

Dr. F. ARASA

Prólogo por el

Prof. NICOLA PENDE

Ilustrado con 177 figuras

EDITORIAL CIENTÍFICO-MÉDICA - 1960

BARCELONA - MADRID - LISBOA - RIO DE JANEIRO - MONTEVIDEO

©
Editorial Científico-Médica
Barcelona, 1960

DEPÓSITO LEGAL. B. 8.859 - 1960
NR. - B. 193 - 1960.

IMPRESO EN ESPAÑA - PRINTED IN SPAIN

Graficas Dehesa, S. L. - Peligro, 11 - Teléfono 351280 - Barcelona

COLABORADORES

Alemany-Vall, R. Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Municipal de Nuestra Señora de la Esperanza, Barcelona.

Arasa, F. Presidente para España de la Unión Mundial de Intelectuales. Del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Antiguo Consultor de Medicina Interna de la Clínica de Alergología del Hospital de Nuestra Señora de la Esperanza, Barcelona.

Ask-Upmark, E. Director de la Clínica Médica de la Universidad de Upsala

Baló, J. Director del Instituto Patológico da la Universidad de Budapest

Braunsteiner, H. De la II Clínica Médica Universitaria de Viena.

Casanovas, J. Director de la Clínica Oftalmológica de la Universidad de Barcelona.

Dulanto, F. de. Director de la Clínica Dermatológica de la Universidad de Granada.

Dworetzky, M. De la Clínica Pediátrica de la Universidad de Nueva York

Fellinger, K. Director de la II Clínica Médica Universitaria de Viena.

Grebe, H. Profesor de la Universidad de Harburg.

Hauschild, F. Director del Instituto Farmacológico de la Universidad de Leipzig.

Hittmair, A. Director de la Clínica Médica Universitaria de Innsbruck.

Henning, N. Director de la Clínica Médica Universitaria de Erlangen.

Kämmerer, H. Profesor de la Universidad de Münich.

Michel, H. De la II Clínica Médica Universitaria de Berlín.

Nowak, T. De la Clínica Médica Universitaria de Cracovia.

Obtulowicz, M. Director de la Clínica Médica Universitaria de Cracovia

Peña, A. de la. Director de la Clínica Urológica de la Universidad de Madrid

Pette, A. Antiguo Director de la Clínica Neurológica de la Universidad de Hamburgo.

Pulachs, P. Director de la Clínica Quirúrgica de la Universidad de Barcelona.

Ratner, B. (†). Director de la Clínica Pediátrica de la Universidad de Nueva York.

Roach, P. J. Del Walter Reed Army Hospital, Washington.

Ryan, R. Director de la Clínica de Otorrinolaringología de Detroit.

Salazar Mallén, M. Director de la Clínica Alergológica de Bilbao.

Saye, L. Antiguo Profesor de la Universidad de Barcelona.

Scheidlarth, F. Jefe de la Clínica Médica Universitaria de Erlangen.

Schumacher, J. Director del Instituto de Historia de la Medicina de la Universidad de Friburgo.

Sylla, A. Director de la Clínica Médica de Cottbus.

Ulfford, Q. v. Secretario de la Sociedad Europea de Alergia.

Waldbott, G. L. Director de la Clínica Alergológica de Detroit.

Withers, O. R. Antiguo Presidente de la Sociedad Americana de Alergia, Kansas.

Prólogo del Prof. Nicola PENDE, Roma.

El TRATADO DE ALERGIA publicado por la EDITORIAL CIENTÍFICO MÉDICA *de Barcelona, y dirigido por el Dr. Arasa, es el más completo que pueda desear el médico moderno para informarse profundamente acerca de todos los problemas, tanto de orden técnico como práctico, que constituyen el gran campo de los síndromes alergopáticos y de la diátesis alérgica.*

Nada menos que treinta y un científicos de todo el mundo han colaborado en la compilación del Tratado. Ellos son precisamente los más indicados para informar al lector sobre los conocimientos más modernos de la alergología fisiológica y clínica.

El TRATADO que nosotros tenemos el honor de presentar al público médico mundial, responde, según mis puntos de vista de patología sintética, y de la mejor manera posible, a la finalidad de demostrar que el campo de la alergia está íntimamente correlacionado con el de las enfermedades de adaptación de Selye, con aquella aún poco comprendido y nuevo de la mesenquimopatía o colagenosis, así como con el campo de la meteoropatía y con las diencefalopatías.

El denominador común de todas estas ramas, aparentemente aisladas de un gran tronco, es la disreactividad, término que sería preferible al de alergia. La disreactividad esencialmente diatésica y constitucionalística del organismo disreactividad o patergia, de la que conocemos sólo algunos de los anillos de la cadena patogenética que durante el encuentro entre el agente exógeno preparador desencadenante y la respuesta vital de la célula, intervienen en la determinación de los síntomas y las lesiones alergopáticas.

Auguramos al libro toda la fortuna que sin duda merece el esmerado y doctísimo trabajo de sus autores.

NICOLA PENDE.

Roma, junio de 1960.

INTRODUCCIÓN

La importancia, así como la complejidad que ha llegado a adquirir actualmente la Alergia, al igual que los nuevos conceptos cosechados en los últimos años en este terreno, nos han conducido a dirigir la presente edición de esta obra, que bien se podría etiquetar de «Tratado de Alergia, visto ante todo por el no especialista». A pesar de lo completo que hemos procurado que fuese, es natural que no pretendamos haberlo logrado, dado el carácter del tema a estudiar, al no estar tan delimitados sus campos como lo están otros de la Patología Médica, si bien creemos que el lector ya sabrá comprenderlo así.

Hemos concebido esta obra ateniéndonos sobre todo al punto de vista del no especialista en Alergología, para, así, escapar en lo posible de caer en la opinión, a veces un tanto unilateral, del alergólogo. De esta manera, creemos haberle dado una directriz de mayor prudencia, huyendo del mayor o menor partidismo de aquél.

Famosos clínicos y alergólogos, así como especialistas en otras disciplinas, nos han prestado su valiosísima colaboración. Por ello nos debemos felicitar, al haber logrado reunir tan excelente y eficaz grupo de maestros y amigos la mayoría, de distintos países, lo que, a nuestro juicio, ha redundado en proporcionar una casi completa universalidad a este libro.

El lector podrá, a veces, encontrar algún concepto repetido por varios autores. Tanto mejor, pues el ideal sería que cada capítulo hubiese sido estudiado separadamente por distintos conocedores, para, así, formarnos un mejor juicio. Sin duda, ya ha pasado la época en que un autor podía escribir él sólo un libro con pretensiones de completo, y esto es más cierto, si cabe, en el tema objeto de esta obra, y más aún si, como es natural, desea hacerlo lo mejor posible.

Antes de dar por finalizadas estas líneas, queremos dejar constancia de nuestro más profundo agradecimiento a todos los colaboradores, uno de los cuales, desgraciadamente, ya no verá las páginas que con tanta ilusión, no decía, escribió; nos referimos al célebre pediatra y alergólogo de Nueva York Bret Ratner, quien, con su capítulo, escribió su obra póstuma. A todos ellos

* *

comunes colaboradores se debe, precisamente, el valor intrínseco de este libro y pedimos disculpa a más de uno, a quien hemos tenido que suprimir páginas preciosas para no hacer demasiado extensa la obra.

Y al carísimo colega y amigo que hace la presentación del libro, el genial maestro italiano Nicola Pende, nuestro homenaje más devoto y sincero.

Finalmente, queremos agradecer a la Editorial Científico-Médica, el interés puesto para el buen logro del libro, y en las personas del Dr. J. Flors, y, en especial, al Dr. E. Sierra Ruiz, dirigentes de la casa editora, a quienes de años apreciamos por su entusiasta labor en pro de la edición de libros de indiscutible valía.

F. ARASA

Barcelona, junio de 1960.

Indice general

Prólogo por el Prof. Nicola Pende, Roma VII
Introducción IX

1. Historia de la alergia

(J. Schumacher y H. Schadewaldt)

Anafilaxia pasiva 5
Eosinofilia y anafilaxia 8
Metodos diagnósticos 10
Rinopatía vasomotora. 15
La fiebre del heno 16
Edema de Quincke 23
Laqueca alérgica 26
Alergia alimentaria 27
Eczema endógeno 29
Manifestaciones alérgicas del tubo gastrointestinal 29
Urticaria 31
Urticaria pigmentosa 34
Alergia física 35
Idiosincrasia medicamentosa. 37
Enfermedad del suero 38

2. Fundamentos de alergia

(H. Kämmerer)

Alergia, anafilaxia y atopia 41
Antígenos 44
El antígeno de Forsmann y los haptenos 46
La prueba anafiláctica en el cobaya 49
Shock anafiláctico. Esquema de aplicación general 50
Organos de shock 53
Carácter y asiento de la reacción anafiláctica 56
Endotelios capilares y retículoendotelios 56
¿Interpretación química proteolítica o físico-coloidal? 58
La tuberculina y la anafilaxia experimental verdadera 67
El anticuerpo anafiláctico 70
Anafilaxia pasiva 80
Anafilaxia inversa 81
La reacción de Prausnitz-Küstner y la teoría de la atopia de Coca 83
Anticuerpos bloqueantes 85
Otros conceptos sobre las reaginas 87
Fenomeno de Arthus, anafilaxia local y alergia hística 89
Conceptos y nomenclatura de los anatomopatólogos 93
Fenómeno de Sanarelli-Schwartzman (alergia hemorrágica) 96
Anafilaxia y desensibilización 97
Alergia enmascarada o potencial 99

3. Las idiosincrasias no alérgicas

(T. NOWAK)

Atopia 105
Idiosincrasia medicamentosa isotóxica 107
Idiosincrasia a los vegetales 109
Idioblapsis 113
Idiosincrasia a efectos físicos 113
Tratamiento 114

4. Alérgenos

(W. J. QUARLES VAN UFFORD)

I. Algunas consideraciones sobre la estructura de los alérgenos 117
II. Clasificación de los alérgenos 119
III. Algunos alérgenos de particular importancia 122
a) Polvo de casa 122
b) Mohos 124
c) Rellenos de colchones y almohadas 126
d) Hombres y animales 126
e) Alimentos 128
f) Vestidos 132
g) Cosméticos 134
h) Los medicamentos como alérgenos 135
i) Alérgenos industriales 137
j) Insectos 139
k) Diversos 140
IV. Preparación de extractos alergénicos 141
I. Polvo de casa 141
II. Pólenes 142
III. Alimentos no digeridos 142
IV. Algunas técnicas especiales 142

5. Hipersensibilidad a las bacterias y a los productos bacterianos: su papel en las enfermedades alérgicas

(M. DWORETZKY)

Naturaleza del material antigénico en la bacteria 144
Criterio para el diagnóstico de alergia bacteriana 146
Resultados de la terapéutica con antígenos bacterianos 148

6. El papel de las suprarrenales en la respuesta adaptativa a los trastornos alérgicos

(P. J. ROSCH)

El síndrome general de adaptación 156
Bases experimentales 157
Síndrome local de adaptación 158
Terminología 159
Proflogístico contra antiflogístico 161
El problema de la aldosterona 161
Valor y utilidad de la teoría 162

Concepto de reacción alérgica 165
Hipersensibilidad 165
Hipersensibilidad e inmunidad 166
Inmunidad y tejido linfoide 166
La inmunidad y las suprarrenales 167
La hipersensibilidad experimental y las suprarrenales 168
Stress y alergia clínica 169
Conclusión 171

7. Farmacología
(con un estudio particular de la histamina y de los antihistamínicos)

(F. HAUSCHILD)

I. Histamina 173
a) Generalidades 173
b) Acciones especiales 175
c) La «liberación de histamina» («Desencadenamiento») 179
d) Histamina y alergia 180
e) Histamina e inflamación 185
II. Acetilcolina 185
a) Generalidades 185
b) Acciones especiales 187
III. 5-Hidroxitriptamina (Serotonina) 189
a) Generalidades 189
b) Modo de acción 191
IV. Heparina 193
V. Antagonistas de la histamina 195
a) Generalidades 195
b) Métodos de comprobación 200
c) Comportamiento especial de los antihistamínicos 203
VI. Otros preparados 209

8. Constitución y herencia en las alergias

(H. GREBE)

Nociones preliminares 211
Problemas constitucionales-biológicos 214
Fundamentos de la predisposición alérgica 216
Resultados especiales de la investigación de gemelos en la diátesis alérgica. 221
Formas alérgicas especiales 222
Alergia polínica (Fiebre del heno) 222
Asma bronquial 224
Hemicránea (Jaqueca) 227
Alergias alimentarias, alergias medicamentosas, enfermedad sérica . . . 230
Enfermedades cutáneas alérgicas 232

9. Anatomía patológica e histopatología de las enfermedades alérgicas

(J. BALÓ)

La anafilaxia aguda mortal del hombre 239
Miocarditis aislada de Fiedler 240
Reumatismo 241
Periarteritis nudosa 246
Endarteritis obliterante (Winiwarter). Tromboangiítis obliterante (Buerger) 250

Arteritis de la temporal 250
El origen alérgico de la glomerulonefritis 251
El síndrome de Sjögren 252
Medionecrosis idiopática de la aorta 252
Granulomatosis de Wegener 254
Asma bronquial 255
La teoría alérgica de la neumonía lobular 255
Los infiltrados pulmonares fugaces con eosinofilia hemática 257
Hemosiderosis pulmonar esencial 258
La teoría alérgica de la fiebre tifoidea 259
Cólico mucoso. 261
Lupus eritematoso diseminado 261
Esclerodermia 263
Neuroalergia 263
Enfermedad alérgica y enfermedad del colágeno 266

10. Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

(M OBTULOWICZ)

Diagnóstico de la naturaleza alérgica del proceso 267
Métodos de diagnóstico etiológico 272

11. Terapéutica antialérgica

(W. J. QUARLES VAN UFFORD)

Generalidades 277
I. Eliminación de alérgenos 277
II. Hiposensibilización 277
III. Terapéutica antialérgica inespecífica 278
I. Eliminación 279
A. Eliminación de alérgenos de inhalación 279
B. Eliminación de alérgenos alimentarios 281
C. Terapéutica de eliminación de focos 283
II. Hiposensibilización 283
1. Tratamiento hiposensibilizante rápido 284
2. Tratamiento hiposensibilizante preestacional 285
3. Tratamiento hiposensibilizante, a través de todo el año, de una sensibilidad estacional 287
4. Tratamiento hiposensibilizante perenne 287
III. Terapéutica antialérgica inespecífica 290

12. Climatología en las enfermedades alérgicas

(R. ALEMANY-VALL)

Estudio de los diferentes elementos atmosféricos que influyen en los alérgicos. 294
Rayos solares 294
Humedad atmosférica 297
Temperatura atmosférica 297
Vientos. 297
Presión atmosférica 298
Rayos cósmicos 299
Ionización 301
Ciclones y anticiclones 303

Anticuerpos 303
Clínica 309

13. Alergia en la infancia

(B. RATNER)

Asma en el lactante y en la edad pre-escolar 313
Tratamiento general de la alergia infantil 315
Historia 315
Examen general 317
La maduración ósea como indicación para el uso de la tiroidina en la alergia infantil 317
Terapéutica tiroidea 318
Pruebas cutáneas proteínicas 319
Tratamiento 320
Tratamiento de la alergia alimentaria en la infancia 321
La dieta desnaturalizada en el tratamiento de la alergia alimentaria . . 321
Dieta hipoalérgica desnaturalizada por el calor 322
Tratamiento 323
Alergia alimentaria específica en la infancia 324
Alergia a los huevos 324
Alergia a la leche 325
Alergia a la naranja 325
Alergia a los cereales, a la soja y a la gelatina 326
Alergia a los azúcares malteados y al jarabe de maíz 327
Alergia a los aceites 327
Alergia a las vacunas por virus y rickettsias 328
Tratamiento del eczema infantil 329
Tratamiento del asma infantil 331
Tratamientos alérgicos específicos 332
Tratamiento de las crisis asmáticas 334
Medicación y terapéutica general 334
Tratamiento del ataque asmático grave 334
Contraindicaciones 335
Tratamiento de la fiebre del heno en el niño 336
Diagnóstico 336
Terapéutica específica al polen 337
Medicación sintomática 339
Terapéutica complementaria. 339
El cólico en la infancia 340
Dolor abdominal en el niño debido a la alergia 341
Tratamiento 342
Manifestaciones alérgicas en el sistema nervioso central 342
Síndromes meníngeos. 342
Síndromes cerebrales y neuritis periférica 343
Relaciones de la psique con la alergia 344

14. Alergia y enfermedades infecciosas

(M. OBTULOWICZ)

Factores que condicionan la enfermedad infecciosa 1
Disposición. 1
Reacción a la infección 1

Enfermedades infecciosas y procesos infectivos 349
Mecanismos de defensa 349
Alergia e infección 350
Alergización 351
Enfermedades infecciosas alergizantes y no alergizantes 352
Fases de alergización. 352
Particularidades de las manifestaciones alérgicas en algunas enfermedades infecciosas 354
Alergia en las enfermedades infecciosas crónicas 356
Diferencia entre fenómeno alérgico y tóxico 359
Alergia infecciosa local 359

15. Polinosis

(R. ALEMANY-VALL)

Historia. 363
Herencia, condiciones predisponentes 363
Flor. Su polen en el aire. 364
Estudio de los pólenes en general 365
Estudio del polen en particular 367
Hongos. 373
El polen del aire en relación con la polinosis 375
Frecuentes polinosis en diversos países 376
Sintomatología. 378
Diagnóstico. 379
Diagnóstico diferencial 382
Química del polen. 384
Tratamiento 387
Tratamiento psicosomático 390
Tratamiento hormonal 390

16. Asma bronquial

(G. L. WALDBOTT)

Definición 391
Frecuencia 391
Factores constitucionales 392
Anatomía patológica 392
Fisiopatología 393
Sintomatología. 393
Complicaciones del asma 396
Sinusitis 396
Neumonitis. 396
Bronquiectasia. 397
Diagnóstico. 399
1) Procedimientos diagnósticos 399
2) Diagnóstico diferencial 402
3) Diagnóstico causal 406
Terapéutica. 411
1.º La urgencia 411
2.º El estado asmático crónico 413
3.º Rehabilitación. 421

17. El síndrome de Löffler

(A. SYLLA)

I Introducción, concepto histórico y definición 425
II Etiología 426
La helmintiasis como causa del infiltrado eosinófilo fugaz . . . 427
Otros parásitos animales 428
Causas bacterianas 433
Causas químicas y físicas 434
Problemas de la alergia 435
Relación con el asma y otras enfermedades alérgicas 436
III Anatomía patológica 438
IV. Infiltrados pulmonares eosinófilos crónicos 439
V Clínica del síndrome de Löffler 440
Los hallazgos pulmonares 441
VI. Diagnóstico y diagnóstico diferencial 443
Infiltrado eosinófilo extrapulmonar 447
VII. Curso y pronóstico 447
VIII. Tratamiento del infiltrado pulmonar eosinófilo 448

18. La alergia en la tuberculosis

(L. SAYÉ)

Estudios sobre la tuberculina, la hipersensibilidad y su significación en la inmunidad contra la tuberculosis 451
Tipos de tuberculina 453
Formas de la tuberculina hapténica 453
Histología de las reacciones a la tuberculina 455
El fenómeno del reavivamiento de la reacción a la tuberculina: la reacción inaparente a la tuberculina 456
Nuevos estudios sobre la reacción a la tuberculina y la investigación de la alergia en la sarcoidosis. 458
La alergia al bacilo 460
Observaciones clínicas 460
El viraje de la reacción de Mitsuda consecutivamente a la administración de BCG 469
La práctica de la investigación de la alergia a la tuberculina y al bacilo. Los reactivos y el instrumental. Técnica y lectura de las reacciones. Indicaciones y contraindicaciones del examen de la alergia. Significación y límites en la interpretación de los resultados obtenidos 470
Ejemplos 470

19. Alergia del sistema cardiovascular

(E. ASK-UPMARK)

I. Reacciones cardíacas en enfermedades alérgicas localizadas en cualquier parte del organismo 1

II. Afecciones cardíacas de origen alérgico 481
1. Pericarditis 481
2. Miocarditis 481
3. Endocarditis 482
A. Fiebre reumatica 482
B. Síndrome de Libmann-Sachs 483
C. Endocarditis parietal con eosinofilia (Löffler) 483
D. Síndrome carcinoide de Cassidy 484
4. Afecciones coronarias 485
5. Arritmias cardíacas 487
A. Taquicardia paroxística 487
B. Extrasístoles, fibrilación auricular y flutter auricular 488
III. Afecciones cardíacas que desencadenan respuestas alérgicas en otras partes del organismo 489
1. Infarto cardíaco y gota 489
2. Infarto de miocardio y síndrome del dedo-mano-hombro 490
3. Síndrome post-comisurotomía 491
IV. Reacciones alérgicas de otros órganos enmascaradas como afecciones cardíacas 492
V. Afecciones arteriales de origen alérgico 493

20. Alergia en Urología

(A. DE LA PEÑA)

Generalidades 495
Riñón 497
Glomérulonefritis 497
Nefritis intersticiales 498
Nefritis experimentales 500
Hemoglobinurias 503
Nefrosis 503
Alteraciones de la nefrona distal 503
Glomérulonefritis, lupus eritematoso y otras dermatosis 507
Tuberculosis urogenital y alergia 508
Litiasis renal y calcificaciones urogenitales 511
Hidatidosis renal 512
Infarto renal 513
Las lesiones renales en las grandes quemaduras cutáneomusculares . . 513
Homotransplante renal 513
Alergia y homotransplante renal 515
Lesiones renales en la sepsis general grave 518
Papilitis necrótica y necrosis cortical bilateral de las embarazadas . . 519
Uréter 520
Vejiga 522
Uretrotrigonitis inespecífica de la mujer 527
Próstata y vesículas seminales 527
Prostatitis granulomatosa 532
Tratamiento (Conceptos generales). 535
Testículo 536
Aglutininas y antígenos en el semen y en la sangre humanos 540
Testículo e infecciones generales 540
Hidrocele idiopático 541
Pene. 541
Uretra 542

Mecanismo 511
Fiebres criptogenéticas 511
Desaparición de metástasis 511
Hialuronidasa y alergia 511
Traumatismos abdominales (Síndrome hepatorrenal) 515
Antibióticos y acciones renotóxicas. 515
Accidentes en las exploraciones urográficas del aparato urinario 515
Urografía endovenosa (U. I. V.) 515

21. Enfermedades alérgicas de los órganos digestivos

(N. HENNING y F. SCHEIFFARTH)

I. Patología experimental 551
Tubo gastrointestinal 551
Hígado 553
Vesícula biliar 554
Páncreas 554
II. Patogenia. 554
III. Diagnóstico 558
Anamnesis 558
Factores hereditarios 558
Factores predisponentes 558
Factores patogenéticos-específicos 558
Exploración clínica general 559
Pruebas de carencia y pruebas de exposición 560
Vigilancia continuada de la cifra de leucocitos y trombocitos . . . 560
Vigilancia del pulso, según COCA 561
Métodos de registro clínico-fisiológicos bajo la exposición al antígeno . 561
Exploraciones endoscópicas 561
Diagnóstico roentgenológico 562
Diagnóstico cutáneo 563
Diagnóstico serológico 564
IV. Clínica. 566
1) La participación del tubo gastrointestinal en el shock anafiláctico generalizado y en los procesos hiperérgicos 566
2) Clínica de las enfermedades alérgicas primarias del tubo gastrointestinal 567
Cavidad bucal 567
Parótida. 568
Esófago 568
Estómago 569
Intestino delgado 571
Intestino grueso 572
Hígado, vesícula biliar y páncreas 572
La hepatitis como reacción alérgico-alimentaria 572
La hepatitis como reacción alérgico-medicamentosa 573
La hepatitis como reacción alérgico-infecciosa 574
La colecistopatía alérgica 575
La pancreatitis alérgica 575

22. Diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria

(O. R. WITHERS)

Valor clínico de las pruebas cutáneas 587
Diagnóstico. 590
Historia 590
Características clínicas de la alergia alimentaria 591
Pruebas clínicas 591
Aspectos psicosomáticos de la alergia alimentaria 598
Registro de la dieta y de los síntomas. 599

23. Alergia y reumatismo

(K. FELLINGER)

Bosquejo histórico 601
Reacciones fundamentales alérgicas en el reumatismo 602
Procesos articulares con modalidad reactiva pura o predominantemente anafiláctica. 603
1) Participación articular en la enfermedad del suero 603
2) Manifestaciones articulares provocadas por otros alérgenos exógenos. 604
3) Reumatismo palindrómico e hidartrosis intermitente 605
Afecciones articulares con aparición simultánea de manifestaciones anafilácticas y fenómenos alérgicos de tipo retardado 606
1) Reumatismo en el marco de las enfermedades infecciosas; el llamado reumatoide 606
2) La poliartritis aguda, la fiebre reumática 607
3) La poliartritis crónica 613
Alteraciones articulares en formas especiales pertenecientes al cuadro sindrómico alérgico 615

24. Problemas hematológicos en la alergia

(A. HITTMAIR)

Choque anafiláctico 620
Accidentes transfusionales 620
Enfermedad hemolítica del recién nacido 621
La eosinofilia alérgica 622
La formación de anticuerpos 623
Origen 624
Papel del bazo 626
Hemólisis esplenógena 628
Anemias hemolíticas 631
Método grosero para demostrar las autohemolisinas 633
Las inmunotrombopenias 634
Trombopenias alérgicas medicamentosas 639
Trombopenias idiosincrásicas 639
Inmunorreacciones leucopénicas alérgicas 643

25. Enfermedades del sistema nervioso y alergia

(H. KÄMMERER)

Generalidades sobre la alergia y el sistema nervioso 649
Jaqueca y alergia 653
Epilepsia y alergia 663

26. La importancia de las reacciones alérgicas en la génesis de las afecciones inflamatorias agudas del sistema nervioso

(H. PETTE y H. KERSTING)

Encéfalomielitis de demedulación 671
Encefalitis alérgica experimental 674
La polineuritis experimental «alérgica» 693

27. Alergia y patología de la totalidad

(F. ARASA)

Alergia y medicina psicosomática 699
El factor neural en la alergia 711

28. La alergia en el trópico

(M. SALAZAR MALLÉN)

Raza y alergia 724
Factores climáticos y alergia tropical 724
Pólenes alergénicos de interés en el trópico 726
Hongos atmosféricos alergénicos en el trópico 728
Parasitosis y alergia respiratoria 729
La eosinofilia tropical 729
Reacciones cutáneas de naturaleza alérgica 733

29. Alergia en Otorrinolaringología

(R. E. RYAN)

Alergia nasal 735
Etiología 735
Sintomatología. 736
Citología 737
Histopatología. 738
Examen radiológico 739
Diagnóstico diferencial 739
Tratamiento 739
Pólipos nasales 741
Etiología 741
Histología y sintomatología 742
Pronóstico. Tratamiento 745
Síndrome de Menière. 746
Etiología 747
Sintomatología. 748
Tratamiento 750
El edema angioneurótico y la urticaria tal como se ven en Otorrinolaringología. 751
Etiología 751
Sintomatología. 751
Tratamiento 753

30. Alergia en Dermatología

(F. DE DULANTO)

Dermatitis atópica 755
Introducción 755
Clasificación 756
a) Dermatitis atópica precoz 756
b) Dermatitis atópica tardía 758
Etiopatogenia 760
Tratamiento 762
Curso y pronóstico 765
Prurito y alergia 766
Introducción 766
Fisiopatología del prurito 767
Etiología general 769
I) Prurito secundario a alteraciones cutáneas objetivas 770
II) Prurito primitivo 770
Clínica 771
La crisis del prurito 771
Consecuencias. 772
Diagnóstico 773
Tratamiento 773
Urticaria 776
Definición 776
Sintomatología. 776
Mecanismo de producción 777
Histopatología. 777
Etiología 778
Urticaria alérgica 778
Urticaria no alérgica 779
Diagnóstico etiológico 780
Tratamiento 781

31. Dermatitis por contacto

(G L. WALDBOTT)

Frecuencia 783
Mecanismo. 783
Anatomía patológica 784
Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. 785
Determinación de las causas 786
1. Historia 787
2. Pruebas epicutáneas (de parche) 789
3. «Diario» de contactos. 789
4. La lesión 790
Terapéutica. 799

32. La alergia en Oftalmología

(J. CASANOVAS)

A) Algunos hechos fundamentales de la alergia ocular 803
Principio de la fijación de los antígenos circulantes 804
Fijación inespecífica de los alérgenos circulantes 804
Sensibilización tisular efectiva 805
Participación ocular en las alergias generales agudas 805

c) La oftalmorreacción para la determinación del alérgeno 805
c) Cuadros clínicos especiales 806
a) Alergia cutáneo-palpebral 806
Chalación 808
b) Orbita 809
c) Conjuntiva. 809
Conjuntivitis del heno 809
Conjuntivitis primaveral. 809
Queratoconjuntivitis flictenular. 810
Otras conjuntivitis alérgicas 811
d) Cornea. 813
Queratitis parenquimatosa 813
«Maladie du greffon» 815
e) Epiescleritis y esclera 816
f) Uvea 817
Uveítis. 817
Oftalmía simpática 818
g) Cristalino 819
Uveítis facogenética 820
Catarata dermatógena 821
h) Retina y nervio óptico 822
D) Terapéutica 823

D. CARLO

33. La alergia en Cirugía

(P. PIULACHS)

Manifestaciones abdominales dolorosas de origen alérgico 825
Síndrome apendicular agudo 826
Síndrome colecístico 827
Síndrome de oclusión intestinal 827
Hemorragias digestivas 828
Peritonitis alérgica 828
Peritonitis biliar aséptica 831
Púrpura de Schoenlein-Henoch. 831
Diagnóstico de la naturaleza alérgica del proceso abdominal 832
Actitud del cirujano ante un cuadro abdominal agudo sospechoso de etiología alérgica 833
Apoplejías viscerales 834
Apoplejía serosa y hemorrágica del intestino 835
Apoplejía serosa y hemorrágica del páncreas 836
Apoplejía del testículo 837
Alergia física 837
Alergia por presión y movimiento 838
Alergia a la presión y roce 838
Alergia por ultrasonidos. 839
Hipersensibilidad al calor 839
Hipersensibilidad al frío 840
Hipersensibilidad a la luz solar 841
Alergia a los rayos X y gamma 841
Alergia meteorológica. 842
Alérgenos en las intervenciones quirúrgicas 842
Alergia al catgut 846

Accidentes alérgicos postoperatorios 849
Dolores abdominales 849
Vómitos 849
Hemorragias digestivas 850
Meteorismo 850
Ictericia 850
Estomatitis. 850
Rectitis. 850
Alergia en el quiste hidatídico 851
Manifestaciones de la alergia hidatídica 851
a) Reacción de Casoni 851
b) Eosinofilia 852
c) Reacción de Graña 852
d) Reacción de Ghedini-Weinberg 852
Diagnóstico de la hidatidosis 853
Clínica de la alergia hidatídica 853
Reacción anafiláctica hidatídica 854
Alergia postoperatoria 855
Alergia en la ascaridiasis 856
Alergia por mordedura de insectos 857

34. Las alergias profesionales

(H. MICHEL)

I. Introducción 859
II. Alergias profesionales del tracto respiratorio 860
1) Vías respiratorias superiores 860
2) Sistema bronquial 863
Polvos orgánicos 864
Productos químicos y materiales sintéticos 867
Metales 872
Neumoconiosis y alergia 876
3) Afecciones parenquimatosas 881
a) Lesiones pulmonares por polvo de algodón 882
b) Lesiones pulmonares por otras clases de polvo orgánico . . . 883
c) Lesiones por berilio 885
4) Enjuiciamiento consultivo de las alergias de las mucosas (especialmente del tracto respiratorio) 886
III. Afecciones cutáneas de origen alérgico-profesional 887
1) Urticaria. 887
2) Edema de Quincke 888
3) Dermatosis profesionales alérgicas 889
4) Alergia física 912
5) Informes periciales sobre las dermatosis profesionales 913
IV. Alergias profesionales de otros sistemas orgánicos 914
Tracto gastrointestinal 914
Hematología 915
Corazón y sistema circulatorio 915
Sistema nervioso central y periférico 916
V. Profilaxis y medidas preventivas 917
VI. Tabla de pruebas 919

BIBLIOGRAFÍA 923
ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS. 985

Historia de la alergia

Por J. SCHUMACHER. Freiburg y H. SCHADEWALDT. Wehr-Baden

Cada fase del pasado habla —como nueva en aquel momento— sobre el punto de vista activo en dicha fase y, con ello, estructurador de la misma. Sólo el conocimiento de todas estas fases nos da la comprensión de la idea en su totalidad. Con todo, hasta ahora queda por completo sin aclarar en que consiste la esencia de la alergia.

Actualmente se busca de nuevo acuciadamente la esencia de la alergia en toda la estructura del organismo, es decir, en la constitución del individuo. También se aprecia en la actualidad que la sola consideración etiológica no lleva muy lejos; sin embargo, la consideración de orden etiológico y teleológico proporciona una explicación más completa y satisfactoria.

Estos pensamientos desvían la mirada hacia el mundo de las ideas de los antiguos pensadores griegos, en la época del devenir científico de la medicina. Hemos demostrado (Schumacher) que incluso Demócrito y Leucipo reunían la etiología y la teleología. Y especialmente también Aristóteles, quien reconocía la causa final que permanece asimismo inherente a las cosas en su devenir y que de la ulterior autotransformación de las mismas representa una tendencia a la perfección.

La expresión «idiosincrasia» orienta asimismo hacia las concepciones de la Grecia antigua.

Con el pensar filosófico se inició en la antigua Hélade el proceso de la objetivación del mundo. Los pensadores griegos buscaban las fuerzas que provocaban y dirigían, según leyes inmutables, todo devenir, acontecer y perecer. Estas «fuerzas» eran un elemento constitucional, una esencia. Según dichos pensadores, todas las cosas tienen un mismo origen, son declinaciones de una sola y única substancia o principio original, hallándose la fuerza impulsora de todo devenir bien en esta substancia original, bien en el «Logos», «Nous», «número», «forma», o en el «Eros» y «Neikos» como quería Empédocles. El «Principio» de las cosas era aquello de por dónde y según lo cual se cumplía todo acontecer. Para Tales, era el «agua»; para Anaximandro, lo «ilimitado»; para Anaxímenes, la «luz», y para Parménides, el Ser pensado objetivamente como «esfera del Ser». Demócrito descompuso esta esfera del Ser en incontables y diminutos átomos; Anaxágoras, en las homeomerías; Empédocles, en los cuatro «Elementos»: frío y calor, humedad y sequedad, de los que derivaron en los escritos hipocráticos los cuatro famosos humores.

Con esta comprobación nos hallamos en los fundamentos del concepto de idiosincrasia.

EMPEDOCLES ha tenido precursores que han contribuido a modelar su manera de pensar. La escuela eleática tuvo sin duda una gran influencia. Los predicados que ésta atribuye al «Ser» explican en gran manera las determinaciones empedoclesianas sobre los Elementos «no realizados» e «imperecederos». La acción decisiva de los pensamientos heraclitianos revela el papel de la lucha en el origen de las cosas. Con ello, EMPÉDOCLES es poco menos que un ecléctico: sus elementos del Ser no quedan limitados, como en PARMÉNIDES, al «mundo de la verdad», sino que son las piedras fundamentales con las que construye al hombre y al mundo que le rodea. Sus «armonías», sus «oposiciones» y sus «números» nada tienen de la actividad todopoderosa del Arithmos pitagórico. No puede desconocerse que las viejas cosmogonías y antropogonías que combate, también ejercieron su influencia. Tanto la pluralidad de los elementos como la efectividad de los principios de «lucha» y «amor» hay que atribuirla a estos principios.

EMPÉDOCLES ha tenido tantos seguidores como comentaristas, que a través de sus comunicaciones hacen altamente incierto, qué es lo que realmente le pertenece y qué lo atribuible a sus propias cosechas.

La transmisión fragmentaria de la doctrina de EMPÉDOCLES sólo puede facilitar visiones parciales de su manera de pensar. Además, EMPÉDOCLES no pudo integrar en un cuerpo de doctrina unitario e irrefutable sus proposiciones, lo que debe tenerse en cuenta al querer atribuir a los escritos de dicho autor un significado mayor de lo que él mismo pretendía.

Según HERÁCLITO, quiere disecarlo todo según su naturaleza y explicar su comportamiento. Ello puede comprenderse casi como una definición de la «Physis», aunque de momento todavía muy general y exenta de contenido.

Según EMPÉDOCLES, Physis es primeramente y ante todo *la esencia de la mezcla*. Con esta expresión, ARISTÓTELES reproduce lo que aquél expresa como su doctrina con muchas e «inhábiles» palabras.

El proceso de la Mezcla era introducido por el Neikos que penetraba en la Esfera en reposo. A través de su particular fuerza de separación, los elementos Fuego, Agua, Tierra y Aire no eran «formados», sino que se transformaban bajo las acciones cambiantes del Amor y el Odio y mediante la fuerza del Fuego en formaciones siempre nuevas y en «incontables multitudes de criaturas mortales».

La mezcla de los elementos y la producción de las formas sucedió originariamente en absoluto según la ciega ley de la casualidad.

Aquí se establecía por primera vez en la historia del pensamiento occidental el concepto de Physis que había de permanecer válido hasta la Edad Moderna.

La Physis de una cosa viene determinada, en primer lugar, por la naturaleza de los Elementos que en ella llegan a mezclarse; en segundo lugar, por las proporciones de la mezcla y, por último, por el modo y la manera de combinarse.

A los propios Elementos les conviene por un igual todos estos predicados: increados, imperecederos e inmutables, pero al mismo tiempo son la encarnación de determinadas propiedades características de cada uno de ellos,

adecuada comprensión proporciona la clave para la correcta inter-
n de una gran parte del modo de pensar antiguo.

Como proporción de mezcla más valiosa parece haber considerado a la
ente en cantidades iguales. De esta manera, por ejemplo, se mezcla
(sana).

Por primera vez en la historia del pensamiento antiguo, EMPÉDOCLES in-
dar a la «Physis» una formulación científica o precientífica, la cual sólo
comprensible cuando nos liberamos de la forma y del contenido de los
conceptos técnicos modernos y nos sumergimos en el peculiar modo de pensar
la Grecia antigua, el cual, más que «pensar» de una manera abstracta,
«percibía» más bien con los sentidos.

El resultado del pensamiento de los presocráticos no fue el concepto del
puro tal como lo conocemos desde PLATÓN. Se representaba al Ser como
una substancia altamente tenue con propiedades generalmente negativas,
aunque también positivas. Era infinito, ilimitado, inmóvil y tenía, en conjunto,
la forma de una bola inmensa. DEMÓCRITO introdujo el concepto del vacío y
también del «no ser». Las distintas partículas del Ser, bajo la acción del
Amor y de la Lucha, perdían su armonía y se mostraban como calor, frío,
sequedad y humedad. Y éstos constituían las cosas y con ello también el
hombre al combinarse y actuar alternativa y recíprocamente.

La armonía y simetría de las substancias fundamentales o principios, o
la eucrasia (mezcla justa de los jugos), significaba salud; su alteración, en-
fermedad y, su restablecimiento, curación.

En el escrito «Sobre la dieta», el ligero predominio de uno sobre otro
determina el carácter del hombre, o lo que llamamos temperamento o tam-
bien el Hábito. El predominio intenso significa asimismo aquí enfermedad.
Tenemos ahí, de una manera clara, esbozado el concepto de idiosincrasia.

La palabra idiosincrasia propiamente dicha la encontramos por primera
vez en el naturalista PTOLOMEO, en su Tetrabibles. Dicho autor trata de
demostrar que el conocimiento de la Astronomía es útil por cuanto permite
establecer un pronóstico respecto al hombre en su aspecto corporal y anímico.
Algo más adelante, PTOLOMEO confirma de nuevo la dependencia de la idio-
sincrasia respecto de los grandes procesos atmosféricos y acentúa la posi-
bilidad de poder vaticinar no sólo respecto al todo, sino también a lo individual.

Sin embargo, se puede asegurar que el concepto de idiosincrasia era ya
corriente desde mucho antes.

En SORANUS (principios del siglo II d. de J.) se encuentra la palabra
idiosistasia (idiosistasia e idiosincrasia son sinónimos).

El médico HERODOTO empleó la palabra idiosincrasia como un término
técnico médico claro y terminante.

En GALENO toma el concepto de idiosincrasia una forma más sólida y
se usa tecnológicamente. Lo tiene como «fundamento diagnóstico» y con él se
promueve casi la observación de las manifestaciones que comprende. GALENO
demuestra cómo los empíricos emplean la expresión idiosincrasia. A esta
escuela le va a la perfección dicho término y no es ninguna casualidad que

incluso el filósofo escéptico SEXTUS EMPIRICUS lo invoque con harta frecuencia. Con ello se ha encontrado probablemente la atmósfera espiritual de la que deriva la expresión.

En otro apartado habla de cómo se hizo explicar por un médico contemporáneo el porqué la composición de su medicina había provocado una reacción no del todo deseada, que atribuyó a la existencia de una cierta idiosincrasia del enfermo correspondiente y señalaba a ésta como la causa real del resultado obtenido.

La alegría y el pesar son perceptibles y representables. Según SEXTUS EMPIRICUS, no existe norma alguna para la reacción del hombre frente a esto o aquello. Ello resulta imposible a causa de la idiosincrasia.

A través de la peculiaridad de la mezcla de los jugos, en cada individuo quedó determinada la constitución y, con ello, la predisposición para ciertas manifestaciones patológicas.

Este pensamiento es el que, pasando a través de las diversas y recíprocas opiniones, ha conducido a la comprensión de aquel proceso que conocemos actualmente por Alergia. «La Alergia encuentra así en la Constitución su plenitud y su delimitación.»

En los siglos siguientes han prevalecido los puntos de vista de GALENO a través de sus propios escritos y de la traducción de los árabes. El primer gran revolucionario fue PARACELSO (1493-1541). Emitía su juicio a base del aspecto exterior, pero lograba trabar teorías fructíferas y obtuvo con sus ideas correctas experiencias empíricas.

La expresión Idiosincrasia tan bien delineada en la Medicina antigua ya no desaparece de la literatura médica. Pero hasta bien entrado el siglo XIX no se olvida el significado fundamental filosófico originario de este concepto. Emerge todavía, por ejemplo, en Emmanuel KANT (1724-1804), quien enlaza el concepto de idiosincrasia con las «qualitates occultas» y lo califica allí de una especie de manía. Así, pues, el concepto de idiosincrasia tiene una amplitud superior a la que actualmente se le concede, comprendiendo no sólo las reacciones negativas, patológicas, de un individuo a determinados estímulos ambientales, sino que significa también una cierta protección superior al promedio. En la actualidad interpretamos este fenómeno como inmunidad o resistencia a los tóxicos.

Sin embargo, con frecuencia la idiosincrasia significa tan sólo un concepto colectivo en el que se hacen entrar todas aquellas enfermedades cuya génesis quedaría, de otra manera, sin explicación convincente. Un autor de comienzos del siglo XIX. Theodor Georg August ROOSE (1771-1803), lo expresa bien claramente. Poco tiempo después hace presa también el Romanticismo. Uno de sus representantes, el Prof. Ernst LOBRECHT WAGNER (1829-1888), la considera como una misteriosa emanación que sólo puede obrar sobre ciertas personas y que altera de un modo patológico las relaciones naturales entre hombres, animales y plantas. Pero incluso con esta amplitud de concepción tenía que advertirse una y otra vez, en contra de la inclusión bajo dicho concepto de idiosincrasia, a otras manifestaciones patológicas que consideraríamos más bien, en la actualidad, como reacciones neuróticas o

histéricas. Entre tanto, el término técnico «Idiosincrasia» se había convertido en uso común de todos los médicos.

Sin embargo, junto a este superconcepto de la idiosincrasia, se ha constituido en los comienzos de la Edad Moderna otra denominación cuyo conocimiento es imprescindible para el historiador de la Medicina. Se trata del llamado complejo Simpatía-Antipatía, dos términos que sólo se han mantenido hasta ahora en los temas de psicología. Con estas dos denominaciones se encubrían modalidades reactivas corporales y anímicas especialmente difíciles de comprender, significando la simpatía las manifestaciones positivas y, la antipatía, las negativas. Estos dos conceptos se subordinan con frecuencia al concepto superior de Idiosincrasia, explicándose de este modo el odio y el amor, la amistad y la enemistad, las aversiones y las especiales inclinaciones hacia determinadas comidas, colores, etc.

Mientras que hasta bien entrado el siglo XIX se vio ocupar a la constitución individual un lugar destacado en la idiosincrasia, el concepto de antipatía significaba en primer lugar la existencia de una noxa externa patógena. En la determinación de este concepto adquiere el medio ambiente del hombre un papel mucho más destacado que en el caso de la idiosincrasia.

Anafilaxia pasiva

Tras el descubrimiento de los fenómenos anafilácticos empezó el gran problema de escudriñar la naturaleza de las substancias activas residentes en el organismo del animal de experimentación o que se formaban al aplicar la segunda inyección desencadenante.

VON PIRQUET (1874-1929) y SCHICK (1877) habían observado un edema local al transmitir a un animal normal el suero de un conejo sensibilizado al suero de caballo, tras haberle inyectado 24 horas antes suero de caballo. Maurice NICOLLE debe considerarse, a pesar de las manifestaciones de Richard OTTO, como el primero que defendió la idea de que la anafilaxia era transmisible, e igualmente fue dicho autor quien postuló por primera vez la alergia pasiva.

Sin embargo, sólo con las investigaciones experimentales en animales realizadas por OTTO en Alemania y por GAY y SOUTHHARD en Inglaterra, pudo confirmarse plenamente la tesis de la transmisibilidad pasiva de la anafilaxia. Estos dos últimos autores estaban convencidos que a través de esta transmisión se estimulaba una nueva formación activa de los anticuerpos, pero OTTO pudo demostrar que, en realidad, se trataba de una transmisión pasiva de determinadas substancias de un animal a otro, siendo también de este autor de quien deriva la denominación *anafilaxia pasiva*. Según OTTO, existía un período de latencia entre la inyección del suero anafiláctico y la posibilidad de desencadenar la anafilaxia. Esto llevó a OTTO a considerar que en el suero transmitido, los anticuerpos sólo se convierten en activos cuando se fijan a las células del organismo receptor, y que son los anticuerpos denominados sesiles los responsables de las manifestaciones alérgicas. Se trataba de una concepción que respondía a la teoría de las cadenas late-

rales de EHRLICH (1854-1915). También pudo comprobar que la transmisión de la potencia anafiláctica se consigue asimismo cuando el dador del suero pertenece a una especie animal distinta del receptor. Existía, pues, también una *anafilaxia pasiva heteróloga*. Una consecuencia importante de este descubrimiento fue la posibilidad de la transmisión pasiva de anticuerpos anafilácticos de la madre al hijo, comprobando que la descendencia de cobayas machos convertidos en anafilácticos quedaban libres de anafilaxia, mientras

FIG. 1. — Clemens F. VON PIRQUET (1874-1929). Pediatra austriaco. Fue el introductor en 1906 del concepto de alergia así como de la cutirreacción, que lleva su nombre, para el diagnóstico de la tuberculosis.

FIG. 2. — Maurice NICOLLE (1862), quien realizó con éxito los primeros ensayos de transmisión pasiva de la anafilaxia.

(Tomada de la Encyclopédie par l'image Pasteur, Wellcome Collection London.)

que las cobayas madres jóvenes convertidas en anafilácticas transmitían esta hipersensibilidad a sus descendientes. Con ello sostuvo la *transmisión pasiva intrauterina de la anafilaxia*. Estas experiencias de OTTO fueron confirmadas por John F. ANDERSON, así como por Paul A. LEWIS (1879-1929) y RATHNER y GRUEL.

El hecho de que no sólo antes del parto, sino también después del mismo puede tener lugar una transmisión de antígenos o de anticuerpos de la madre al hijo durante la lactancia a través de la leche materna, es de comprobación reciente. Ulrich FRIEDEMANN llegó a la misma conclusión. El hecho de la denominada incubación, del período de latencia de OTTO, fue tocado admirablemente por FRIEDEMANN, quien sostenía que era necesario, ante todo, la fijación de los anticuerpos a las células antes de que pudiese apreciarse un cuadro patológico clínico.

En el mismo año, Charles RICHET (1850-1935) había publicado los ensayos practicados sobre la transmisión pasiva, empleando para estas investigaciones los perros. Así, pues, en este momento se habían encontrado tres especies animales en las que se había conseguido la transmisión pasiva: el cobaya por OTTO, el conejo por NICOLLE y el perro por RICHET.

La transmisión pasiva de la anafilaxia adquirió una especial significación a través de la llamada prueba de Prausnitz-Küstner. Carl PRAUSNITZ y Heinz

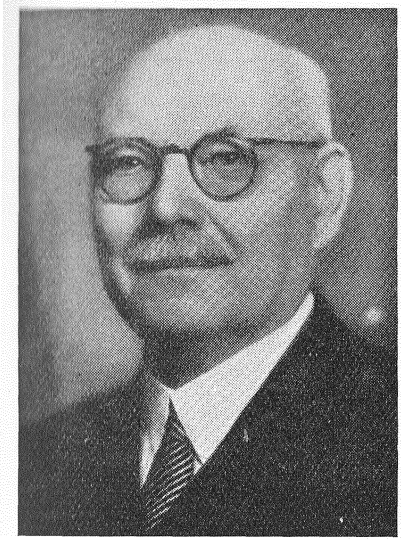


FIG. 3. — Richard OTTO (1872-1952), Jefe de Sección y consejero privado en el Ministerio de Sanidad del Reich, al que se deben investigaciones precursoras en el terreno de la anafilaxia. Fue el primero que demostró la alergización pasiva y la desensibilización. (Fotografía propiedad del Ministerio de Sanidad de Berlín.)

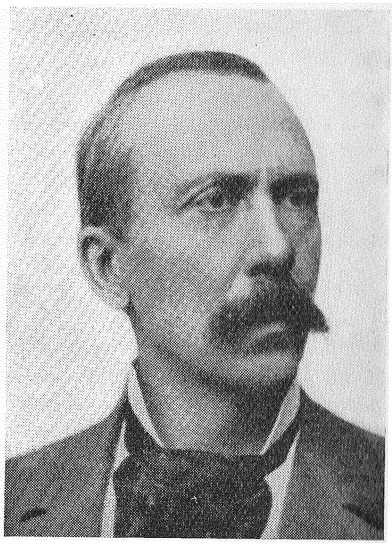


FIG. 4. — Charles Robert RICHET (1850-1935). En 1902 creó el concepto de la «anafilaxia» y abrió con ello a la Medicina un nuevo campo de trabajo extremadamente fructífero. Por estas investigaciones recibió en 1913 el premio Nobel. (Tomada del Archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

KÜSTNER demostraron que la administración intradérmica del suero de un alérgico y la inyección 24 horas después del antígeno sospechoso, daba lugar a la aparición de una roncha, adoptándose en todos los países para descubrir alérgenos nocivos en aquellos enfermos en los que no pueda llevarse a cabo una prueba cutánea.

Sin embargo, anteriormente a PRAUSNITZ, existían en la literatura tres observaciones en las que la transmisión de suero humano o de sangre humana completa durante la transfusión de sangre, había conducido también a una transmisión pasiva de propiedades alérgicas. Uno de los casos fue el publicado por RAMÍREZ en 1919.

Otros dos casos publicaron VAUGHAN (1851-1929) y George Miller BEARD (1838-1883).

De todas formas, fueron COCA y WALZER quienes, en 1925, dieron a conocer la prueba de Prausnitz-Küstner a todo el mundo como método práctico.

En 1924, URBACH trató de conseguir un aumento de anticuerpos mediante una vesícula cutánea provocada con cantáridas, basándose en la idea de que los anticuerpos habían de hallarse en el tejido cutáneo en mayor cantidad que en otros órganos. Después puncionaba la vesícula y transmitía su conte-

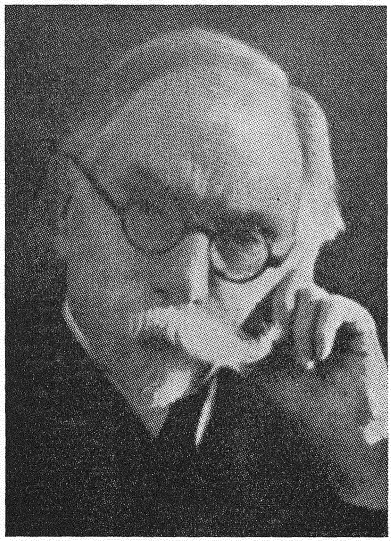


FIG. 5. — Paul PORTIER (1866), quien juntamente con Charles RICHET, descubrió la anafilaxia en el año 1902. (Tomada de: WITTICH, F. W.: The Fiftieth Anniversary of the Discovery of Anaphylaxis, Ann. Allergy, 10, 490, 1952.)

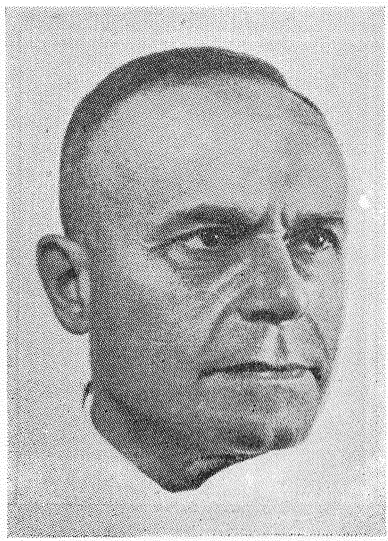


FIG. 6. — Carl PRAUSNITZ (1876), colaborador de DUNBAR en Hamburgo, después profesor de Higiene en Breslau. Juntamente con Heinz KÜSTNER elaboró, en 1921, la prueba de la transmisión pasiva de los alérgenos que lleva su nombre. (Tomada del Archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

nido a la persona objeto de ensayo, según el método habitual. Se trataba, pues, de una modificación de la prueba anterior, con la posibilidad de conseguir además un resultado positivo gracias al mayor contenido en anticuerpos del líquido inyectado. Dado que este método fue impulsado por KONIGSTEIN, lleva todavía hoy día el nombre de ambos autores.

Eosinofilia y anafilaxia

Para la clasificación de las diversas formas patológicas alérgicas desempeñó un papel decisivo el empleo de las cutirreacciones. Sin embargo, no fue menos importante el reconocimiento de la aparición de las típicas células eosinófilas en el proceso alérgico.

Wharton JONES fue seguramente el primero que observó, en 1846, eosinófilos. D. RINDFLEISCH y Thierry Wilhelm PREYER (1841-1897) dieron a estas células el nombre de *granulocitos* (ZAPPERT). En 1879, Paul EHRLICH (1915) dio a conocer los métodos de tinción para la diferenciación de leucocitos y, poco tiempo después, Giulio BIZZOZERO (1846-1901), por primera vez, encontró a estos leucocitos eosinófilos en el moco nasal. Friedrich MÜLLER (1858-1941) fue el primero que comprobó la existencia de un aumento de eosinófilos en el asma bronquial. Se atrevió a publicar este hecho a su discípulo GOLDSCHEIDER en 1889. Al año siguiente, G. GABRITSCHEWSKY pudo confirmar las investigaciones de MÜLLER y colaborador. Fue impulsado a ello por una conferencia de Friedrich MÜLLER. La primera reproducción clara de tales eosinofilos en el esputo de los enfermos asmáticos la publicó Karl VON NOORDEN (1858-1911).

FIG. 7. — Friedrich VON MÜLLER (1858-1941) quien, a través de su colaborador G. GABRITSCHEWSKY, hizo observar, en 1890, la presencia de eosinófilos en el esputo de los asmáticos, dando lugar con ello a que fuese generalmente conocida esta importante alteración del cuadro hemático en las afecciones alérgicas.
(Tomada de: Galería de médicos y naturalistas ilustres, suplemento especial del Münch. med. Wschr.)

En los años 1906 a 1910 se publicó la existencia de eosinofilia no sólo en el asma, sino también en la fiebre del heno, en determinadas formas de catarro intestinal y en los exantemas urticáricos, así como tras la inyección de suero. La comprobación de una eosinofilia local como consecuencia del shock anafiláctico y como manifestación parcial de la eosinofilia hemática, la consiguieron por primera vez SCHLECHT y SCHWENKER, en 1910, y en 1911 Eli MOSCHCOWITZ relacionó la eosinofilia y la anafilaxia. Por lo demás, ya anteriormente se había demostrado que al producirse una ruptura de quiste equinocócico también aparecía eosinofilia.

No está todavía plenamente aclarada la procedencia de los eosinófilos en las enfermedades alérgicas. En 1910, SCHLECHT supuso una hiperfunción de la medula ósea con diseminación de estas células, lo cual explicaría dicha eosinofilia, mientras que en otros círculos se cree que el origen de los eosinófilos, así como de las células cebadas, debe atribuirse a condiciones locales, explicables por la reacción antígeno-anticuerpo ligada a los elementos celulares, y asimismo se atribuye a este mecanismo la presencia de los eosinófilos en las ronchas de urticaria, hecho sobre el cual ya había llamado la atención Thomas Caspar GILCHRIST (1862-1927) antes de 1910.

Citemos todavía a este respecto otra reacción, a saber, la caída del número de leucocitos descrita por Georges Fernand Isider WIDAL (1862-1929) y colaboradores y considerada durante mucho tiempo como signo típico de

la predisposición reactiva alérgica, y que el propio WIDAL calificó de «*crisis hemoclásica*», relacionándola con el shock anafiláctico y los correspondientes cuadros patológicos. En 1907, BIENENFELD, y en 1909, Arthur BIEDL y KRAUS, llamaron la atención sobre la notable leucopenia observada en el shock anafiláctico. Un claro descenso de los leucocitos, disminución de la albúmina sérica, elevación de la coagulación sanguínea, hipotensión arterial y elevaciones de temperatura, albuminurias y trombocitopenias, fueron los síntomas que WIDAL comprendía bajo dicho concepto que ulteriormente amplió y designó con el término de «*crisis coloidoclásica*». De los trabajos de WIDAL y colaboradores derivó el método de investigación elaborado por VAUHGAN y denominado «*índice leucopénico*». Con él puede demostrarse la presencia de alérgenos alimentarios y de una receptividad frente a determinados medicamentos.

FIG. 8. — John BOSTOÁK (1773-1846) a quien se debe la primera moderna y detalla descripción de la fiebre del heno como enfermedad *sui generis* y a la que dio su nombre.
(Tomada del Archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

Métodos diagnósticos

Al descubrimiento de los fenómenos alérgicos y a su integración dentro de determinados cuadros clínico-patológicos han contribuido, ante todo, tres vertientes de la medicina.

La más antigua es la descripción clínica puramente empírica, mediante la cual BOSTOCK, en 1819, erigió el cuadro patológico de la fiebre del heno y a la que se debe también el esclarecimiento realizado más tarde de otras enfermedades que se han reconocido como alérgicas, tales como la rinopatía vasomotora, la urticaria, el edema de Quincke y el asma bronquial.

La segunda vertiente era la farmacológica, a través de la cual se estableció el concepto de anafilaxia y se describió el fenómeno de Arthus o el de Theobald-Smith, descubierto por Richard OTTO. A esta vertiente debemos también, entre otros, el descubrimiento de las substancias H y de la reacción antígeno-anticuerpo.

La tercera vertiente fue la diagnóstica, la cual, valiéndose de las más diversas pruebas cutáneas y mucosas, permitió por primera vez la integración de determinados grupos de enfermedades dentro del círculo de la sintomatología alérgica y, gracias a la cual, recibió un gran impulso la alergología, así como toda la doctrina de las enfermedades infecciosas.

La primera prueba cutánea diagnóstica llegó a través de Kenelme DIGBY (1603-1665), en el año 1645, si bien fue descubierta de nuevo por Ida MACALPINE y Richard A. HUNTER.

La historia de las modernas cutirreacciones empieza con la introducción de la llamada *prueba de los parches* debida a Josef JADASSOHN (1863-1936). Tras una inyección de mercurio, observó un eczema generalizado excepto en la zona en la que poco antes se había aplicado un parche adhesivo con pomada mercurial. De ello dedujo que debía haberse producido una reacción del mercurio con la piel sin lesión de la misma, fundando en ello su llamada «prueba cutánea funcional». Ivan BLOCH (1872-1922) desarrolló más tarde

FIG. 9. — Nicolàs Maurice ARTHUS (1862-1945) en su mesa de trabajo durante una conferencia con sus colaboradores en el año 1922. El fenómeno por él descrito en 1903 lleva su nombre.
(Fotografía propiedad de la National Library of Medicine, Washington.)

este método y contribuyó a su reconocimiento. Sin embargo, hay que considerar como fundador del método de las pruebas diagnósticas a John BLACKLEY, quien estableció firmemente la etiología polínica de la fiebre del heno mediante investigaciones experimentales.

En el curso de los años siguientes adquirieron estas pruebas cutáneas una resonancia súbita al dar a conocer Robert KOCH (1843-1910) su tuberculina, quedando plenamente reconocido hasta nuestros días que la reacción desencadenada por la inyección de su nuevo producto podía ser de la mayor utilidad diagnóstica.

Las dermorreacciones adquirieron con gran rapidez pleno reconocimiento y numerosos investigadores se ocuparon de su aplicación práctica y de las correspondientes implicaciones teóricas. La inyección subcutánea de la tuberculina fue substituida en 1906-1907 por VON PIRQUET por el método epicutáneo y, con ello, facilitó su aplicación en gran escala. En sus estudios con Béla SCHICK, este autor había reconocido que la piel era un órgano reactivo

y que la reacción tuberculínica debía considerarse como una reacción antígeno-anticuerpo.

Un paso más lo dio Ernst MORO (1874-1951), en 1907, quien en un trabajo en colaboración con DOGANOFF, hablaba de un método propio a base de tuberculina, es decir, de un método puramente cutáneo. La idea descrita,

FIG. 10. — Theobald SMITH (1859-1934), cuyo nombre perdura en la Medicina gracias al término «Fenómeno de Theobald Smith» introducido por R. OTTO. Junto con el francés ARTHUS, practicó los primeros experimentos de anafilaxia en los perros después de RICHET y PORTIER.
(Tomada de: Obituary Fellows Roy. Soc. Nr. 4 (1933), del Archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

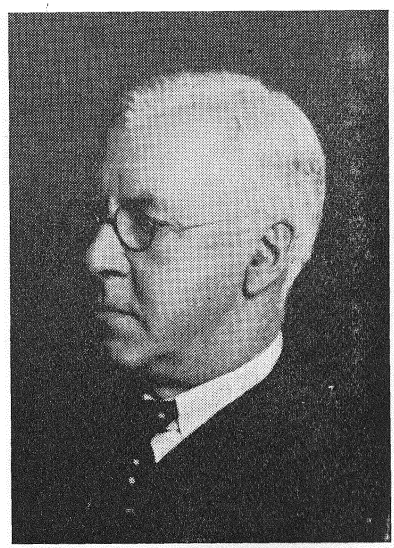


FIG. 11. — Sir Henry HALLET DALE (1875-) quien, en 1910, reconoció por primera vez las especiales propiedades fisiológicas de la histamina y y que más tarde condujo a la teoría del desencadenamiento de las manifestaciones alérgicas por las llamadas «substancias-H». En el mismo año, el químico fisiológico alemán D. ACKERMANN demostró que la histamina era un producto de desintegración de la histidina.
(Tomada del Archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

tal como ha aclarado SCHÖNFELD, se le ocurrió a MORO, por lo que es incorrecto se hable de reacción Moro-Doganoff como hicieron Arthur SCHLOSSMANN (1867-1932) y BLUMENAU. No representó un perfeccionamiento la prueba de la tuberculina conocida por «de Mantoux», intradermorreacción que ya fue dada a conocer unos meses antes por F. MENDEL. Debe hacerse una breve mención de que la llamada prueba de Schick (Béla SCHICK) (para la inmunidad a la difteria) y la prueba de Dick, del matrimonio George Frederick y Gladys Rowena Henry DICK (para la receptividad a la escarlatina), se basaban también en la misma hipótesis.

Después que BLACKLEY hubo introducido la cutirreacción y oftalmorreacción y la prueba nasal, DUNBAR utilizó los mismos métodos para la investiga-

dos enfermos que parecían apropiados para el supuesto tratamiento anti con Pollantin por él inaugurado. Algunos años más tarde, encontra en la obra de WOLFF-EISNER, sobre la fiebre del heno, las reacciones cutáneas y conjuntivales, así como de la mucosa nasal.

En el futuro se prefirieron con fines diagnósticos a las oftalmorreaccio las simples pruebas del parche cutáneo con o sin escarificación, la llama *patch test*, que más tarde fue difundida por Henry SMITH (1862-1948)

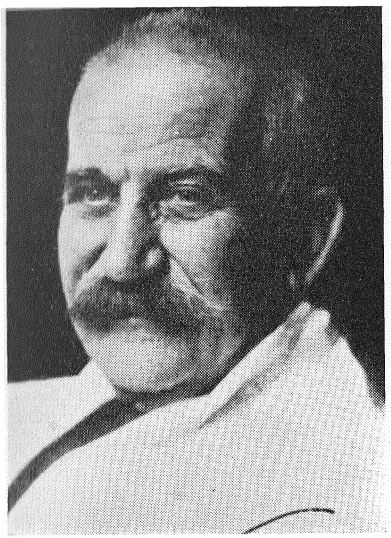


FIG. 12.—Josef JADASSOHN (1863-1936), dermatólogo de Breslau. En 1894 introdujo la prueba cutánea como prueba cutánea funcional.
(Fotografía de la National Library Medicine Washington 25, C. D.)

FIG. 13. — Béla SCHICK (nacido en 1877) quien, junto con VON PIRQUET, describió en 1905 por primera vez la enfermedad del suero y cuyo nombre lleva la reacción que se emplea para comprobar la inmunidad a la difteria.
(Retrato de Leo Katz. Propiedad de B. Schick.)

mediante el uso de suspensiones de alforfón. Este autor creó la expresión *alergia cutánea*.

Fue también William Lorenzo Moss, en el año 1910, quien empleó la reacción cutánea con el fin de evitar accidentes séricos indeseables. Llamaba la atención sobre el hecho de que con una ínfima dosis de suero de caballo por vía intradérmica, podía ponerse de manifiesto la especial sensibilidad, aconsejando eliminar a aquellos enfermos que daban una reacción intensamente positiva.

Algunos años más tarde, en 1914, J. C. GOODALE aconsejó el mismo procedimiento, sin conocer el trabajo anterior de MOSS. Con esta cutirreacción trataba de verificar en enfermos de fiebre del heno la tolerancia de los llamados sueros antitóxicos.

Leonard NOON y John FREEMAN practicaron por primera vez la desensibilización específica sistemática de los enfermos de fiebre del heno, empleando la cutirreacción para comprobar sus éxitos terapéuticos, dando siempre resultados negativos cuando, mediante dosis pequeñísimas de suspensiones de polen, se había logrado la desensibilización. Con todo, para la verificación empleaban preferentemente la reacción conjuntival. En América, George H. A. CLOWES, en 1913, trataba de descubrir, mediante las pruebas

FIG. 14. — Leonard NOON (1878-1913) quien, juntamente con J. FREEMAN, introdujo, en 1911, la desensibilización de los enfermos de fiebre del heno por medio de cantidades pequeñísimas de extracto de polen.
(Propiedad de J. Freeman.)

FIG. 15. — John FREEMAN (1877-) quien, junto con su amigo L. NOON, introdujo en 1911 la desensibilización de los enfermos de fiebre del heno.
(Propiedad de J. Freeman.)

oftálmicas, las variedades de polen que en América provocaban la fiebre del heno. Oskar M. SOHLOSS amplió aún más este territorio mediante la búsqueda de alérgenos valiéndose de las pruebas cutáneas. Albert STRICKLER trató de encontrar alérgenos alimentarios en enfermos de eczema, y Fritz B. TALBOT pudo comprobar la existencia de una hipersensibilidad al huevo en 27 niños asmáticos, entre un total de 45, valiéndose de esta prueba. TALBOT llegó incluso más lejos. Admitió como segura una génesis hereditaria en determinadas idiosincrasias al huevo, dando un enérgico impulso a la doctrina de la heredabilidad de las manifestaciones alérgicas.

Ya en 1911, E. FRIEDBERGER pudo provocar, mediante aspersión de antígeno, el cuadro patológico de la llamada «neumonitis aséptica» alérgica. A la prueba del aerosol, introducida en 1932 por KALLÓS y PAGEL, precedieron los ensayos de PEIPERS, SANTER y URBACH, quienes introducían el antígeno responsable en los bronquios mediante pulverizaciones manuales o eléctricas.

Rinopatía vasomotora

Los autores que se han ocupado de esta enfermedad todavía no están de acuerdo sobre si la *rinopatía vasomotora* pertenece al círculo de los síndromes alérgicos. Rechazamos el término *rinitis* por motivos etiológicos y filosóficos, ya que *rinitis* sugiere siempre un componente inflamatorio, primario, y no reflejaría el cuadro patológico toda vez que en la mayoría de los casos desempeñan en él un papel principal las causas alérgicas y reflejas.

Algunos autores utilizan la expresión *rinorrea* o *hidrorrea*. El concepto *rinitis* surgió por primera vez en la literatura médica con VIRCHOW (1821-1902) y Friedrich CONHEIM (1839-1884). Pero desde que se sabe algo más sobre la etiología de esta enfermedad, parece más justificado emplear el término *rinopatía*, que a nada compromete.

En nuestra revisión histórica queremos entender exclusivamente bajo la denominación de *rinopatía vasomotora* aquellos casos en los que, sin una dependencia de las estaciones, se produce súbitamente una secreción acuosa en las fosas nasales.

Al revisar la literatura de siglos pasados, hemos de descartar todos aquellos casos que se comprendieron bajo el concepto de *fiebre de las rosas*, de *idiosincrasia* o de *antipatía*, porque deben interpretarse como manifestaciones similares a la fiebre del heno, no participando de la opinión de TREYNOR, quien en su revisión histórica de la *vasomotor rhinitis*, considera a esta fiebre de la rosa como equivalente de rinopatía.

Para la comprensión del desarrollo histórico del cuadro patológico de la rinopatía vasomotora hay que exponer previamente algunas observaciones sobre los puntos de vista de tiempos pasados.

En la antigüedad dominaba el catarro de aparición súbita, y bajo el nombre de *coriza* se comprendían probablemente los trastornos secretorios más diversos de la nariz, inflamatorios o no inflamatorios.

Una de las primeras y más terminantes descripciones de un flujo nasal inflamatorio, la encontramos en el fundador de la moderna anatomía patológica, Giovanni Battista MORGAGNI (1682-1771), en su obra *De sedibus et causis morborum*.

Que estos cuadros patológicos tenían que ser conocidos a principios del siglo XIX, lo demuestra una disertación francesa de ANGLADA sobre el *coriza simple*, en 1837, donde apareció por vez primera la denominación de rinorrea. Ya en el año 1834 había publicado el inglés George Owan REES un caso semejante. En 1852 encontramos otra comunicación. John ELLIOTSON (1791-1868), a quien debemos la introducción en el lenguaje médico de la expresión *fiebre del heno*, expuso la concepción etiológica de una génesis histérica del proceso patológico, la cual, actualmente, debe considerarse como totalmente desplazada.

El mérito de haber introducido un nuevo aspecto etiológico en esta discusión se debe a Armand TROISSEAU (1801-1887). Consideraba que los influ-

jos nerviosos desempeñaban un importante papel en la rinitis vasomotora. A este autor se debe el término de «*coryza spasmodique*», pensando, en este caso, en una neurosis del órgano nasal.

En 1869, Rudolf FERBER propuso un término técnico alemán (el llamado *Niesekrampf* = crisis estornutatoria), que no llegó a imponerse, e hizo resaltar la estrecha afinidad entre asma, fiebre del heno y jaqueca.

FIG. 16. — John ELLIOTSON (1791-1868) dio a conocer a un amplio círculo de médicos las observaciones realizadas por BOSTOCK sobre la fiebre del heno y añadió, a partir de 1830, numerosas observaciones personales a los hallazgos de BOSTOCK. (Del archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

BOSWORTH, en 1889, describió los diversos trastornos secretorios de la nariz dentro del grupo de la rinitis vasomotora, entre los que comprendía la fiebre del heno y la hidrorrea, que aparecía en forma de paroxismos, y bajo la cual comprenderíamos actualmente casos de rinopatía vasomotora. Ya con anterioridad se había ido imponiendo el concepto de rinitis vasomotora, mencionada inicialmente por Joseph HERZOG en 1882-1886. En 1884, la encontramos en los Estados Unidos y más tarde también en Francia. Pero ahora la *rinitis vasomotora periódica* se relaciona directamente con la fiebre del heno y la elaboración del propio cuadro patológico tan arduamente conseguida se pierde de nuevo.

Fue necesaria la creación de los conceptos de anafilaxia y alergia para que surgiera una nueva comprensión sobre la génesis de una parte de los casos de rinopatías. Fernand WIDAL (1862-1929) y sus colaboradores fueron quienes agruparon por primera vez, en 1919, los cuadros patológicos de asma bronquial, urticaria, fiebre del heno, etc., bajo el concepto de *coloidoclasia*. Jacques LERMOYEZ resumió los conocimientos que se tenían sobre el particular hasta el año 1920, los cuales constituyen todavía la base de nuestras concepciones. Rechazó una causa local y destacó en primer término la sensibilización enteral y parenteral.

La fiebre del heno

La enfermedad alérgica más conocida es, sin lugar a dudas, la fiebre del heno. Durante largo tiempo se discutió si se trataba de una nueva enfermedad aparecida por primera vez en el siglo XIX, o si ya había existido anteriormente junto con otras afecciones análogas de origen estacional.

En tanto que voces autorizadas defendían esta teoría de la neogénesis, autores americanos sobre todo han demostrado que ya aparecía descrita con bastante claridad en las primeras obras de medicina de la Edad Moderna. En la revisión de la literatura se encuentran descripciones de la llamada

D. CARLO

«fiebre de las rosas», la cual puede compararse a nuestra actual fiebre del heno.

Ya el propio PARACELSO había utilizado el perfume de la rosa como ejemplo de la especial reacción positiva y negativa de las materias vegetales. Si nos preguntamos porqué estas manifestaciones no se observaron con anterioridad, se podría responder que sólo a partir de las Cruzadas se empezó a cultivar las rosas en grandes cantidades y que únicamente a partir de este período pudieron relacionarse con esta flor las manifestaciones alérgicas semejantes a la fiebre del heno. Del Oriente han llegado hasta nosotros, incluso desde los primeros siglos, comunicaciones acerca de ataques de rinitis. Así, por ejemplo, RHAZES (850-923 d. de J. [?]) describe una de tales afecciones.

Una de las primeras descripciones de esta *fiebre de la rosa* la encontramos en Leonardo BOTALLO (1530-1565). En 1556, Amatus LUSITANUS (1511-1568) nos relata el caso de un monje afecto de esta enfermedad.

En muchas ocasiones se describen el *Catarrhus nasi,* la *coryza,* las *sternutationes* y el *pruritus oculorum cum succedente inflammatione,* así como la *cephalalgia et suffocationes* y también las *pustularum eruptiones,* síntomas todos ellos que aún hoy día se consideran como típicos de la fiebre del heno y estados alérgicos acompañantes.

En Johannes Pierius VALERIANUS, de Bezen, encontramos en su *Hieroglyphica* (1614) una explícita declaración de que muchos individuos sufren a causa de estas exhalaciones de las rosas.

Todo ello permite sacar la conclusión de que, incluso en siglos precedentes, ya estaba muy extendida esta enfermedad.

También se creía, además de lo expuesto, que estos aromas de las rosas podían producir incluso la muerte cuando eran inhalados por un individuo especialmente sensible (VALERIANUS). En las obras de Daniel Wilhelm VON TRILLER (1695-1782) encontramos asimismo la descripción de las acciones deletéreas del aroma de las rosas con supuestos casos de muerte, así como en las efemérides de la Kaiserlich-Leopoldinisch-Karolinischen Akademie der Naturferscher.

Por nuestra parte, estamos muy lejos de atribuir estos casos de muerte súbita al aroma de las rosas, pudiendo llegar muy bien al diagnóstico de que tales cuadros patológicos corresponden a manifestaciones semejantes a la fiebre del heno y a catarros alérgicos de origen estacional.

Gaspar THEOPHIL BIERLING, fallecido en 1693, Giuseppe LANZONI (1665-1730), Samuel LEDEL y Jacob Agustin HUENEHWOLF relatan, asimismo, distintos casos típicos, así como el propio Johann Baptist VON HELMONT (1577-1644).

Por las indicaciones de todos estos autores se puede llegar a la conclusión de que la fiebre del heno no era un dominio de los países angloamericanos, no pudiéndose negar su existencia en Italia, Francia, Alemania y, sobre todo, en Suiza, donde se han encontrado descripciones muy valiosas, en especial las de Antoine Rodolphe DUVOISIN (1680-1759), Robert BOYLE (1627-

1691), Jacob CONSTANT DE REBEQUE (1645-1732) y Johann Nikolaus BINNINGER (1628-1692).

Según la opinión de los autores de este tiempo, estas manifestaciones podían provocarlas no sólo los aromas de las rosas, sino también los de otras plantas, sobre todo, las violetas y la flor de lis. Respecto a estas enfermedades se consideran como factores desencadenantes todas las substancias de olor muy intenso, como el almizcle y el ámbar. Así, por ejemplo, Giuseppe LANZONI (1665-1730) nos habla de un sujeto con intolerancia al aroma de la flor de lis, e igual hace Daniel Wilhelm VON TRILLER con respecto a las violetas. Armand TROUSSEAU (1801-1887) experimentó varios ataques producidos por el pienso (polvo de avena).

Es a partir del año 1819 cuando se tuvieron ideas claras sobre el cuadro patológico de la fiebre del heno coincidiendo con el especial desarrollo de las praderas y jardines, y fue también entonces cuando se observó una aparición más frecuente de esta enfermedad. Fue en Inglaterra (con su llamado jardín inglés) de donde partieron las primeras publicaciones sobre este particular.

Con la aparición del trabajo de John BOSTOCK (1773-1846) se inicia un nuevo período en la historia de la fiebre del heno, puesto que a él se debe la primera descripción de esta enfermedad, así como el nombre de *hay-fever*, si bien lo había tomado de la jerga popular. Además de BOSTOCK, John ELLIOTSON (1791-1868) y John MACCULLOCH (1773-1835) comunicaron que este nombre lo oyeron por primera vez alrededor de los años 1822-1828.

Independientemente de BOSTOCK, también describió la enfermedad el francés Jules Jacques CAZENAVE.

Un año más tarde, en 1829, procedente de Inglaterra y en *London Medical Gazette*, encontramos otra publicación de William GORDON, quien emplea asimismo el término *hay-asthma*. Este autor atribuía la causa de la enfermedad a la emanación de las flores del *Anthoxanthum odoratum*, de ahí que propusiese hablar mejor de *asma de la hierba* que de *asma del heno*. Como terapéutica recomienda la hidroterapia. Este autor fue quien dio a conocer esta enfermedad a ELLIOTSON. En un principio, ELLIOTSON no prestaba atención a los enfermos con semejantes molestias, ya que, a su modo de ver, se trataba de histéricos, hasta que, como hemos dicho, debido a las publicaciones de BOSTOCK, aprendió a conocer dicho proceso. Fue el primero que de una manera clara expresó la sospecha de que las noxas patológicas tenían que ser el polen de estas hierbas.

A partir de este momento llegan, uno tras otro, los trabajos de autores ingleses, franceses y americanos. El cuadro patológico de la fiebre del heno se elabora cada vez con mayor precisión y se establecen las más diversas consideraciones sobre la terapéutica y el pronóstico de dicha afección.

En 1830, debido a un artículo de Augustus PRATER, queda aclarado que no se trata de una enfermedad específicamente inglesa. En 1831, LEFEURET considera a la fiebre del heno como una enfermedad secundaria. Seis años más tarde, Marshall HALL menciona dicha enfermedad en su obra.

Con el trabajo de Wilkinson KING (1809-1847) se produjo un retroceso, al creía que las más diversas causas podían desencadenar este *catarro* pero que, igual que el eritema solar, sólo aparecía en personas predispuestas.

William KIRKMAN (1852) y Amedés DECHAMBRE (1821-1885) fueron los primeros en manifiesto la relación entre fiebre del heno y urticaria.

Por este tiempo ya se adopta en la terminología médica el concepto de *del heno;* prueba de ello es que se encuentra ya en el diccionario de Georg August KRAUSS en 1844, apareciendo con el nombre de *chortasthma* o *coryzopyretos,* si bien ninguno de los dos términos tuvo fortuna, lo mismo que el de *catarro estival idiosincrásico* o *catarro de Bostock,* propuestos por Johann BIERMER (1827-1892).

La primera exposición de conjunto de los trabajos aparecidos hasta aquella fecha se debe a Phillip PHOEBE (1804-1880), si bien no se decidió en favor o en contra de una determinada etiología. Un trabajo igualmente vacilante lo realizó Georg STICKER (1860). Éste tomó partido en favor de la teoría bacteriana de la fiebre del heno. En 1903 apareció la monografía de William Phillips DUNBAR (1863-1922) en la que defendía la etiología polínica de la fiebre del heno y aconsejaba el suero antitóxico «Pollantin» por él preparado. De igual parecer es Alfred WOLFF-EISNER (1877-1948), aunque dudaba de los efectos del suero.

Entre las teorías basadas en las causas de la fiebre del heno, John BOSTOCK creía que desempeñaban un papel predominante los influjos meteorológicos. Los autores ingleses y los continentales estaban convencidos que la enfermedad atacaba predominantemente a los ricos, pero pronto fue desmentido por otras publicaciones.

Storm VON LEEUWEN (1882-1933) publicó unos trabajos relacionados con el asma alérgica y no tomaba en consideración a las condiciones climáticas como factores desencadenantes de las crisis de asma, sino a las condiciones climáticas impurificadas en determinadas capas atmosféricas y provistas de alérgenos. Encontró que ciertos hongos de cereales podían actuar también como alérgenos aconsejando, para evitar tales influjos nocivos, el empleo del filtro por él construido.

Junto a esta teoría, se prestó atención a la etiología bacteriológica, cuyo creador fue Hermann VON HELMHOLTZ. Como tratamiento, Carl BINZ (1832-1913) aconsejaba instilaciones nasales de quinina, tras haber confirmado, junto con su discípulo G. FARRAR PATTON, los datos de HELMHOLTZ. La teoría de HELMHOLTZ adquirió nuevo auge en 1877, cuando E. WEIBEL pudo teñir y cultivar diversos vibriones del moco nasal y análogas formaciones en las efusiones del heno. Los juicios contrarios a esta teoría de DUNBAR y WOLFF-EISNER dieron al traste con la teoría bacteriológica.

A continuación de esta teoría, otra concepción adquirió gran resonancia: era la de la fiebre del heno como neurosis refleja a continuación de afecciones nasales y paranasales, o sea, una teoría localista. Así, por ejemplo, MACDONALD comunicaba que el lenguaje popular consideraba a la nariz aqui-

leña como atributo de los enfermos de la fiebre del heno, y una frialdad de la punta de la nariz se tenía por un signo indudable de una idiosincrasia para esta enfermedad.

Entre tanto, Wilhelm HACK (1851-1877) dio a conocer el desencadenamiento de la fiebre del heno con la *teoría de los cuerpos cavernosos,* según la cual, de éstos y de los cornetes parten impulsos que podrían desencadenar los más diversos estados irritativos neurógenos (jaqueca, asma y fiebre del heno).

FIG. 17. — El clínico holandés Willen Storm VAN LEEUWEN (1882-1933) quien introdujo en Medicina el concepto de alérgenos climáticos y creó la llamada cámara climática para enfermos asmáticos (véase pág. 280). (Fotografía propiedad de la National Library of Medicine, Washington, 25, D. C.)

El punto de vista de HOCK fue defendido por J. Orlando ROE (1849-1915), así como por TROUSSEAU. En oposición a HOCK, ROE sostenía que las lesiones nasales demostrables desempeñaban la causa principal en su calidad de obstáculos mecánicos, opinión sustentada también por otros autores. A las investigaciones realizadas en el siglo XX les estaba reservado demostrar que los pólipos pueden ser no la causa, sino la consecuencia de las enfermedades alérgicas.

Autores ingleses y franceses consideraban a la fiebre del heno como una neurosis refleja, la cual podía ser desencadenada al mismo tiempo a partir de otras zonas del cuerpo especialmente sensibles. Un gran apoyo a esta teoría fue la publicación de Georg BEARD (1839-1883). Este autor, que introdujo el concepto de *neurastenia,* defendía exclusivamente el tratamiento general de esta afección nerviosa general. La esencia de la enfermedad consistía en una irritación del sistema nervioso simpático con vasoconstricción de los vasos grandes y vasodilatación de los pequeños, dando lugar a un aumento de la permeabilidad y mayor secreción de líquidos serosos.

Por aquel tiempo, en Francia se tomó en consideración la concepción de la *diátesis del enfermo de la fiebre del heno,* la cual se apoyaba en una génesis puramente endógena y, con ello, pasaron a ocupar el primer lugar las medidas roborantes generales.

Las investigaciones de Charles Harrison BLACKLEY (1820-1900) aportaron la prueba de que la causa del desencadenamiento de las crisis de fiebre del heno debía atribuirse al polen de las hierbas. Además, practicó pruebas cutáneas con polen en la piel escarificada, realizando también inhalaciones de suspensiones de polen, de suerte que puede considerársele como el precursor de los actuales métodos neumométricos y de las inhalaciones de aerosoles iniciadas por KALLÓS y PAGEL.

Poco tiempo después, Elias J. MARSH comprobaba esta investigación y des-

tacaba la especificidad del polen de las hierbas, pero fueron DUNBAR y WOLFF-EISNER quienes esclarecieron definitivamente que el polen debía considerarse como el único y exclusivo factor de la fiebre del heno.

Por su parte, los autores americanos descalificaron la teoría meteorológica y, tras haber conseguido desencadenar las mismas manifestaciones que en Europa con el polen del *ragweed,* establecían la importancia del polen de otra planta. Esta *fiebre otoñal* o *catarro otoñal,* de los amerinanos, no fue

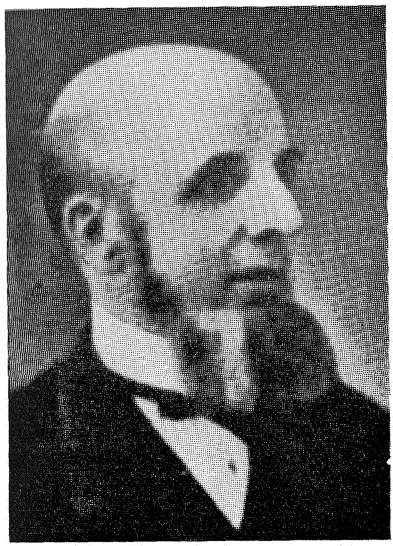


FIG. 18. — Charles BLACKLEY (1820-1900), médico escocés, homeópata, que en su monografía sobre la fiebre del heno y basándose en numerosos ensayos propios, demostró la etiología polínica de esta enfermedad.

(Fotografía propiedad de la National Library of Medicine, Washington, 25, D. C.)

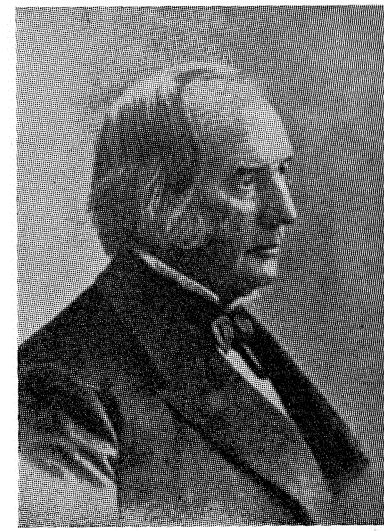


FIG. 19. — Morill WYMAN (1821-1903), de la Harvard Medical School, que en 1872 reconoció a la fiebre otoñal americana como una variedad estacional del asma del heno.

(Tomada de: FARMER, L.: History of the Clinical Recognition of Alergic States, CIBA Symposia 11, 1384, 1951.)

descubierta por primera vez por Morill WYMAN (1812-1903), puesto que ya en 1849, G. B. SWEET (1808-1854) publicaba un trabajo sobre el particular, al igual que DRAKE (1785-1852). Fue MORELL quien reconoció por primera vez que la causa era la cizaña del *ragweed* (ambrosía).

Otro problema hacía referencia a si el polen irritaba las mucosas de un modo mecánico. Esta incógnita ya había sido resuelta por DUNBAR al comprobar que las manifestaciones tóxico-alérgicas las provocaban determinados extractos (fracción albúmina). Con ello pudo refutar el concepto de la irritación mecánica de las mucosas.

En 1878 se defendió otra tesis según la cual la acción del polen debía considerarse como un efecto de hidratación. Sin embargo, DUNBAR dio un paso más hacia adelante. Buscaba una toxina polínica. En la fracción albú

mina encontró el supuesto tóxico de la fiebre del heno y, con ello, se hallaba en el verdadero camino. Sin embargo, creía que podía neutralizar esta toxina mediante la correspondiente antitoxina, introduciendo en el mercado su suero «Pollantin». Este producto fue elogiado incluso por su discípulo Karl PRAUSNITZ, quien más tarde, junto con Heinz KÜNSTER, introdujo la prueba de la transmisión pasiva que lleva su nombre. Sin embargo, WEICHART hizo graves reproches a su jefe recabando para sí la prioridad del método. En competencia con aquel suero, introdujo en el mercado un suero animal simple, no antitóxico, con el nombre de «Graminol», que extraía de los animales en el momento de los accesos de fiebre del heno. WOLFF-EISNER hizo observar que los eventuales resultados positivos se explicaban por el contenido en antihemolisinas y antiprecipitinas, y que no podía hablarse de una acción específica.

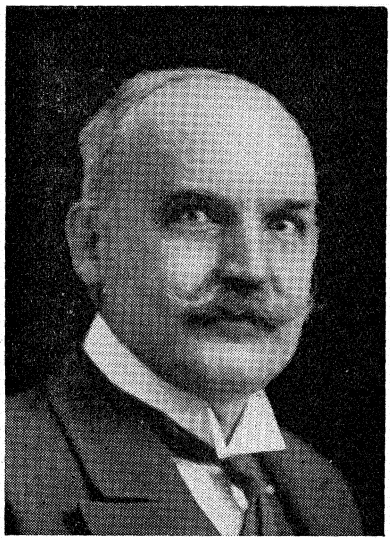


FIG. 20. — William Philipps DUNBAR (1863-1922), higienista de Hamburgo, que contribuyó a imponer definitivamente la etiología polínica de la fiebre del heno y aconsejó para el tratamiento un suero antitóxico denominado «Pollantin».
(Del Hygienischen Institut der Universität Hamburg. Director Profesor Dr. Harmsen.)

FIG. 21. — Alexandre BESREDKA (1870-1940) quien dio a conocer el primer método de la desensibilización en el año 1907.
(Tomada de la Encyclopédie par l'image Pasteur, Wellcome Collection London.)

Este mismo autor fue quien abrió de par en par las puertas a la comprensión de la enfermedad alérgica. Expresaba la sospecha de que la fiebre del heno, e incluso otras enfermedades que la acompañaban (urticaria), eran el resultado de la incorporación repetida de substancia proteica extraña. Con ello se estableció la relación entre estas enfermedades y la corriente experimental, sin hacer referencia a la alergia descubierta y descrita por

Charles RICHET (1850-1935) y Clemens VON PIRQUET (1874-1929), respectivamente.

Basándose en estos hechos se podía tomar en consideración la desensibilización específica en el sentido de la *antianafilaxia* de BESREDKA, iniciada por Leonard NOON (1878-1913) y continuada por John FREEMAN.

En contra de la invasión polínica se disponía únicamente de la huida de la región expuesta, sobre todo hacia las playas. Prueba del gran revuelo que trajo consigo fue la constitución, en 1874, en América, de la *Hay-fever Association*. También en Alemania se fundó una sociedad en la isla de Helgoland.

Junto a la terapéutica climática se aconsejaba la construcción de dispositivos protectores mecánicos que impedían la penetración del polen en la nariz. WOLFF-EISNER aconsejaba una especie de filtro nasal formado por delgados discos de algodón y placas de plata que el portador tenía que enderezar y colocar en la nariz.

Finalmente, se pretendía asimismo obtener éxitos con el endurecimiento de la mucosa nasal mediante la práctica de masajes, introduciendo en las cavidades nasales sondas o aparatos eléctricos, consiguiendo así un embotamiento de la mucosa frente al polen nocivo. Este método se remonta a Ernst SCHWENNINGER (1850-1924).

Edema de Quincke

En el año 1882, Heinrich Irenaeus QUINCKE (1842-1922) comunicó un caso de «*edema cutáneo circunscrito agudo*» que se caracterizaba por la aparición súbita y rápida desaparición de tumefacciones circunscritas de la piel y tejido celular subcutáneo. Según dicho autor, las localizaciones más frecuentes eran las extremidades y regiones periarticulares, así como el tronco y rostro. En la piel existía una sensación de tensión y, a veces, prurito. Estas tumefacciones también las sospechaba en las mucosas. Ya entonces hacía observar la frecuente asociación con urticaria, estableciendo una analogía con el eritema exudativo multiforme. Creía que un cambio en la capacidad de trasudación de la pared vascular podía conducir, bajo determinados influjos nerviosos, a un derrame de líquido seroso en los tejidos, y que cabía explicar la rápida desaparición de estas tumefacciones por un espasmo súbito de dichos vasos, designando por ello a esta enfermedad con el nombre de *angioneurosis*.

En este mismo año, QUINCKE hizo preparar a uno de sus alumnos, Eugen DINKELACKER una comunicación sobre este edema agudo. Según este último, la etiología angioneurótica residía en una irritación periódica o en oscilaciones de la excitabilidad de determinadas vías nerviosas vasculares que podían ser influidas, central o periféricamente, en individuos especialmente predispuestos. La enfermedad en sí se consideraba innocua y sólo se tenía por peligroso el edema de glotis.

En 1921, QUINCKE resumió sus experiencias en un trabajo más extenso, en el que describía de un modo especial el cuadro calificado de «*Hydrops genu*

intermittens» que consideraba como una variedad del edema circunscrito agudo.

A la primera publicación de 1882 siguió todo un torrente de trabajos aislados que Richard CASSIRER (1868-1925) y Hans DIETHELM recopilaron hasta el año 1900, mientras que en Egon BRUUN pueden encontrarse datos acerca de publicaciones correspondientes al siglo XX.

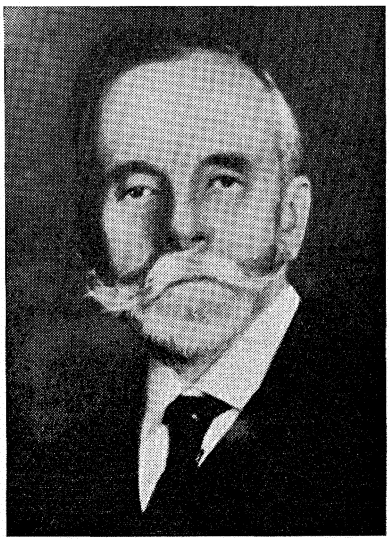


FIG. 22. — Heinrich Irenaeus QUINCKE 1842-1922), Internista en Berna y Kiel, que en 1882 describió el cuadro patológico del «edema cutáneo agudo circunscrito» que lleva actualmente su nombre. Sin embargo, no fue en modo alguno el primero que describió este síndrome.

Es en 1910 cuando, en un trabajo de P. LEREBOULLET y FAURE-BEAULIEU, aparece por primera vez relacionado el nombre de QUINCKE con el síndrome por él descrito.

Sin embargo, QUINCKE no fue quien describió este síndrome por primera vez, pues, ya en el año 1586, Marcello DONATI (1538-1602) publicó un trabajo sobre un edema transitorio consecutivo al consumo de alimentos. También encontramos datos semejantes en Jean ASTRUC (1684-1776). Asimismo es admirable la descripción que nos ha transmitido Franz Anton MAI (1742-1819), así como las distintas comunicaciones de Johann Peter FRANK (1745-1812) y Robert WILLAN (1757-1812). Este último anticipó el componente alérgico de la afección, mucho antes de haber sido creados los conceptos de alergia y anafilaxia, esbozando al mismo tiempo, y en pocas palabras, la significación del término *idiosincrasia*.

En 1802 siguió otra comunicación de Johann Ernst WICHMANN (1740-1802). En 1835, DIEZ publicó el caso de una tumefacción facial provocada por influjos psíquicos, defendiendo la orientación que hoy calificaríamos de psicosomática.

Robert James GRAVES (1796-1853) consideró al edema de Quincke como una entidad clínica evidente. A su vez, dicho autor sentó una tercera teoría sobre el origen de este edema: la doctrina de la diátesis gotosa.

Los autores posteriores, entre ellos Armand TROUSSEAU, consideraban al edema como un subgrupo de la urticaria. E igual podemos decir de Ferdinand VON HEBRA (1818-1880), Waren TAY (1843-1927) y Ernst Leberecht WAGNER (1829-1888). Moritz Heinrich ROMBERG (1795-1873) había observado en 1846 un edema en la piel de la cabeza que consideró debido a una neuralgia cérvico-occipital concomitante.

Tiempo después, en 1874, Wilhelm CUNTZ describía un caso de edema y admitía que no se trataba de un simple edema o urticaria, sino de una afección más profunda de los nervios vasomotores.

P. A. LEVIN introdujo la denominación de *Lymphangiectasia submucosa*

percurrens para este cuadro, considerando como causa de las tumefacciones la trombosis o una especie de espasmo de los vasos linfáticos. En 1876, John Laws MILTON (1820-1898) creó un nuevo término *(giant urticaria)*.

También Louis Adolphus DUHRING (1845-1913) consideró a las tumefacciones edematosas como una variación de la urticaria. G. GOLTZ, en 1880, defendió la independencia de este cuadro patológico, así como N. LAUDON.

Henry BANNISTER (1844-1920), en 1894, introdujo un nuevo término, el de *edema angioneurótico*, tomando, no obstante, indirectamente el de Quincke.

También se habló del probable papel de la herencia en esta enfermedad. Los autores más representativos sobre el particular fueron William OSLER (1849-1919) y DINKELACKER. Actualmente se cree que lo heredable es la disposición para determinadas reacciones.

Una forma especial del edema estaría representado también por el *hydrops articulorum intermittens*, sobre lo que QUINCKE llamó de nuevo la atención en su segunda publicación. Incluso aquí tuvo predecesores, pues VEILLARD en 1857, Johann Ludwig GRANDIDIER (1810-1878), Nicolle CANNONE en 1864 y Charles Hewitt MOORE (1821-1870) ya nos presentan varios casos.

Más tarde, en 1871, Wilhelm LOWNTHAL bautizó a esta afección con el nombre de *higroma prepatelar*, por una de sus localizaciones más destacadas.

Hoy en día puede sorprendernos que Hermann SCHLESINGER desaconsejase enérgicamente toda intervención quirúrgica de importancia en tales casos, pero dado el «entusiasmo» quirúrgico reinante, estaba muy en su sitio semejante advertencia.

Las estrechas relaciones entre el angioedema y la hidropesía intermitente de la rodilla con otras afecciones reconocidas como alérgicas, condujeron a OSLER, en 1914, a admitir para el edema de Quincke una génesis también anafiláctica.

La salida de líquido de los vasos sin manifestaciones inflamatorias (diosoria) y la ausencia de toda lesión anatomopatológica significativa y demostrable con los medios entonces disponibles, llevaron a Robert A. COOKE y Albert VANDERVEER (1841-1929) a la concepción de la «*true anaphylactic reaction*» del edema. Los autores comparaban el edema de Quincke con el fenómeno de Arthus. Finalmente, en 1935, BUSINCO pudo comprobar una clara y notable elevación del nivel histamínico de la sangre, asegurando el punto de vista de la etiología alérgica.

La inclusión del *hydrops intermittens* en el síndrome alérgico se debe a Joseph MILLER (1867-1937) y Phillip LEWIN (1888), en 1924, cuando los autores, en el curso de una desensibilización con peptona, observaron asimismo una clara detención de las crisis de Quincke aparecidas como manifestaciones secundarias de otros procesos alérgicos. Más adelante, en 1950, BRUUN y DRAGSTED pudieron confirmar la etiología alérgica en más del 50 por 100 de sus casos.

Jaqueca alérgica

La jaqueca ya se conoce desde la antigüedad como una enfermedad unitaria particular. No es, pues, sorprendente que encontremos en ARETEO (siglo II d. J.), a quien también se debe la primera descripción clara de un ataque de asma, una descripción bastante explícita de un ataque de jaqueca que evolucionaba periódicamente con vómitos y que cada vez se manifestaba en una parte distinta de la cabeza. GALENO (130-201) hablaba de «*hemicrania*» y observó mejor que el autor anterior la afectación de sólo una mitad de la cabeza. Creyó poder atribuir esta enfermedad a trastornos circulatorios entre los vasos sanguíneos extra e intracraneales, de suerte que, a través del Espíritu, experimentan una contracción en el cerebro y desencadenaban el cuadro patológico.

Caelius AURELIANUS atribuyó estas cefaleas a la radiación solar o a fatiga corporal.

En 1834, Samuel Augusto TISSOT publicó un tratado sobre las enfermedades nerviosas y, en él, describía la jaqueca y mencionaba por primera vez al escotoma centelleante como signo del aura.

El nombre «*migraña*», surgido de «*hemicrania*» y de donde deriva asimismo el inglés de «*megrim*», se convierte en una expresión técnica médica firmemente establecida. Las manifestaciones oculares han llegado a ser tan notorias que el escotoma central observado por Galeb H. PARRY, confiere a la enfermedad el nombre de «*blind headache*». Se sigue considerando como factores causales de la aparición periódica a los trastornos gástricos, del ciclo menstrual y a las emociones, hasta que Emil DU BOIS-RAYMOND (1818-1896) volvió a plantear el problema de la distribución de la sangre en el cerebro y, sobre todo, en las meninges.

Otros autores franceses, encabezados por Armand TROUSSEAU, comprobaron la relación entre jaqueca y asma, urticaria y eczema. Mientras este autor consideraba a este grupo como diátesis asmática a la que incluía a la gota, otros la tenían por «cefalea por ácido úrico».

Edward LIVEING sostenía la hipótesis vasomotora e insistía en la combinación con la rinopatía vasomotora y con equivalentes espásticos epilépticos.

LESNE y RICHET Jr., en 1913, llegaron a la conclusión de que los ataques de jaqueca podían ser desencadenados por vía alérgica y, en primer lugar, por alérgenos alimentarios. PAGNIEZ y VALLERY-RADOT llevaron a cabo los primeros ensayos de desensibilización, comprobando que en los enfermos de jaqueca pueden demostrarse las mismas alteraciones del cuadro hemático que WIDAL había observado durante el ataque de asma y en las crisis de fiebre del heno, y que asimilaban al shock anafiláctico humoral calificándolas de «hémeclasie» y, más tarde, de «colloidoclasie».

En 1920, PAGNIEZ y colaboradores intentaron desensibilizar a los enfermos jaquecosos mediante peptona de Witte. Estos esfuerzos fueron continuados en América por MILLER y RAULSTON, en 1923. Estos autores consiguieron mejoras en el 36 por 100 de sus enfermos y éxitos suficientes en

el 28 por 100 de los mismos. Mientras tanto, Sterm VAN LEEUWEN y ZEYDNER consiguieron aislar, en 1922, de la sangre de los enfermos con jaqueca, una substancia que provocaba la contracción del músculo liso aislado. Finalmente, VAUGHAN confirmó esta concepción alérgica mediante cutirreacciones positivas y la llamada «dieta de eliminación».

Alergia alimentaria

La alergia alimentaria es una de las más antiguas manifestaciones alérgicas conocidas. Ya Titus LUCRETIUS (109-55 a. d. J.) en su Epos «De Natura rerum» hace referencia sobre el eléboro que, de acción extremadamente tóxica para algunos animales, era tolerado por otros sin el menor trastorno. Los hipocráticos destacaban muy especialmente que algunos individuos eran sensibles al queso, y los numerosos ejemplos expuestos en obras escritas sobre la «Antipatía» y la «Idiosincrasia», hablan de lo mal que tolera un individuo sensible determinados alimentos. Partían de la tesis de que esta «antipatía» se exteriorizaba, en la mayoría de los hombres, por los síntomas de la repugnancia, de suerte que podían resistirse a ello previamente. Se culpaba a las más diversas noxas. Junto al pan y a la harina, al vino y a los huevos, la carne y la mantequilla, se hacían responsables también de ello a los medicamentos. En primer lugar estaban los crustáceos, conociéndose que estos «venenos» ingeridos con los alimentos se depositaban en la piel o en las mucosas.

Pero todo cambió con el descubrimiento de la anafilaxia. Ya en las primeras publicaciones de Charles RICHET (1850-1935) se planteaba el problema de una anafilaxia alimentaria provocada experimentalmente. Pero hasta 1906 no consiguieron Milton Joseph ROSENAU y John F. ANDERSON la obtención de un estado anafiláctico con sus ensayos mediante suero de caballo. Mediante su «congestina», aislada de determinadas medusas, RICHET pudo provocar asimismos estados anafilácticos mediante la administración oral previa y subsiguiente inyección.

Nicolas Maurice ARTHUS, Alexander BESREDKA (1870-1940) y otros autores habían utilizado alimentos en sus experimentos (leche y huevos) pero los habían administrado subcutáneamente. En 1909, BESREDKA y NOBECOURT consiguieron desencadenar manifestaciones anafilácticas mediante suero de mantequilla. En 1908, Victor H. HUTINEL (1849-1933) introdujo el concepto de *anafilaxia alimentaria*. C. FUNK utilizó posteriormente la denominación de *alergia nutritiva*. En 1911, RICHET reanudó las investigaciones con «congestina», demostrando que esta anafilaxia alimentaria era bastante frecuente y que podía provocarse también con un caldo y con leche. Ello permitió sacar la conclusión de que los alérgenos alimentarios podían originarse en el organismo por transformación.

Para los ensayos se siguieron tres caminos: 1) Se administraba el alimento y se desencadenaban las manifestaciones alérgicas mediante los alérgenos introducidos por la misma vía. 2) Tras la administración oral, seguía una inyección desencadenante por vía parenteral. 3) Se aplicaba una

inyección provocando el desencadenamiento de las manifestaciones de shock mediante la administración oral de la noxa. Más tarde se vio que no siempre era necesaria una especial especificidad del alimento.

En 1915, E. FINKELSTEIN y Arthur SCHLOSSMANN (1867-1932) describieron la idiosincrasia a la leche de vaca en lactantes y, en 1902, FISCHER había llegado a idénticos resultados. Según M. WALZER, la albúmina de la leche de vaca era responsable, como «sustancia de especie extraña», del fe-

FIG. 23. — Victor HUTINEL (1849-1933) quien ya en 1908 llamó la atención sobre la anafilaxia a la leche en los lactantes.
(Foto de la Wellcome Collection London.)

de hipersensibilidad. Mediante la administración entérica de muy pequeñas dosis creía poder obtener una inmunidad favorable contra las acciones secundarias de las reacciones séricas, preconizando el valor diagnóstico y terapéutico de este procedimiento.

Todas las demás teorías, como la de E. FINKELSTEIN y L. F. MEYER, la de E. REISS o la ulterior de FINKELSTEIN, han caído actualmente en desuso. Adalbert CZERNY (1863-1941) rechazaba asimismo una idiosincrasia a la leche de vaca como cuadro patológico independiente, y suponía que formaba parte más bien de una toxicosis alimentaria.

L. F. MEYER admitió también que la repugnancia psíquica hacia una nueva forma de alimentación podía desempeñar un papel importante. Fritz B. TALBOT publicaba en 1914 el desencadenamiento de crisis de asma por huevos, y hablaba de que un «desdoblamiento» y una «digestión» de las proteínas extrañas podía conducir a la producción de cuerpos sensibilizantes. LESNE y RICHET Jr. (1850-1935) pudieron esclarecer mejor el problema de la heredabilidad al describir una familia en la que la «intolerancia a los huevos» era, por así decirlo, endémica desde 1775. Finalmente, Albert Holmes ROWE habla en favor de la *prueba de eliminación.*

Ernst MORO (1874-1951) y Walter KELLER introdujeron la *paralergia.* Un presentimiento de esta forma especial de reacción alérgica descubierta mediante cutirreacciones lo podemos tener en la llamada *co-anafilaxia* de LAROCHE, RICHET Jr. y SAINT GIRONS, quienes, en 1919, observaron que tras el consumo de leche de vaca, podía sensibilizar también, en determinados casos, el consumo de leche de cabra y de burra.

Al igual que en la época de la descripción empírica de la idiosincrasia, las alergias alimentarias desempeñan actualmente un gran papel, el cual no se limita sólo a la Pediatría, sino que se hace también extensivo a la medicina del adulto siempre que se trate de síntomas patológicos especiales que no sean explicables por otro mecanismo.

Manifestaciones alérgicas de tubo gastrointestinal

En 1868, FALTER pudo comprobar que en un paciente que, debido a una hipersensibilidad a la leche sufría de crisis asmáticas, también aparecían trastornos gastrointestinales. Henry Lee SMITH mencionaba en 1909 que, tras el consumo de aforfón, aparecían trastornos gastrointestinales con cólicos y diarreas. Asimismo, en los trabajos de L. BARNATHA y de Guy LAROCHE, Charles RICHET Jr. y François SAINT GIRONS, se hacía referencia a los trastornos gastrointestinales que se presentaban como estados alérgicos o anafilácticos. La denominada «gran crisis anafiláctica alimentaria» estudiada por este grupo de autores en 1919, la cual se acompañaba de manifestaciones de shock, sólo es una expresión de los variados síntomas alérgicos que pueden presentarse en el tubo gastrointestinal. Alfred SCHITTENHELM y Wolfgang WEICHARDT habían hablado de una enteritis anafiláctica con heces pastosas y manifestaciones gastroenteríticas. Adolf STRUMPELL (1853-1925) había observado casos patológicos semejantes. Junto a la aparición de náuseas y vómitos, ulceraciones gástricas y trastornos diarreicos, así como estreñimiento, llama especialmente la atención el cuadro patológico de la colitis mucosa. Pieter VAN FOREST (1522-1597) fue el primero que reconoció las relaciones existentes entre la colitis mucosa y el asma. Otras manifestaciones que evolucionaban en el sentido del edema angioneurótico con tumefacciones e hipertrofias edematosas de la mucosa intestinal, ya fueron mencionadas por Heinrich Irenaeus QUINCKE (1842-1922), William OSLER (1849-1919) llamó la atención sobre la necesidad de extremar las precauciones ante los síndromes abdominales de aparición súbita por hallarse el enfermo en pleno shock anafiláctico o bajo la acción de un fragmento de shock.

La denominada «enteritis seudomembranosa» se remonta a Oskar BESCHORNER (1843-1904) que la relacionó con la bronquitis fibrinosa, considerándola como manifestación acompañante de esta afección en el tubo gastrointestinal.

En 1900, Adolf POSSELT habló de un «equivalente del asma» en la enteritis membranácea .El «catarro intestinal eosinófilo» de Karl STAUBLI (1874-1917) y la «proctitis eosinófila» de NEUBAUER y STAUBLI, no fueron otra cosa que casos de colitis mucosa. La ulterior evolución de la alergia intestinal se halla estrechamente acoplada con la de la anafilaxia alimentaria.

Eczema endógeno

El término *eczema* es viejísimo y procede del léxico de los antiguos escritores. La palabra procede del griego, significando «yo ardo» o «yo hiervo», así como una erupción que evoluciona juntamente con quemazón y prurito. Así, según AETIUS DE AMIDA (siglo VI d. J.), quien habló por primera vez de eczema, destacaba las vesículas pruriginosas llenas de líquido, especialmente después de la acción del calor. También encontramos esta expresión en PABLO DE EGINA (siglo VII d. J.), el cual entendía bajo esta denominación las pústulas no supuradas. Charles LORRY (1726-1783) también emplea-

ba este término, si bien utilizaba la palabra para designar enfermedades que sugieren más bien el carbunco, forúnculo y procesos similares .

Jean FERNEL (1497-1558), bajo el nombre de «erysipelas» no describía la erisipela actual, sino afecciones que corresponderían al eczema. Gerolamo MERCURIALIS (1530-1606) y Giovanni MANARDI (1465-1536) emplearon una nueva expresión, *lactumen,* que se localizaba preferentemente en la cabeza, calificándola asimismo de «ulcera capitis humida manantia». Con la denominación de «crusta lactea» se tradujo la expresión latina y pasó a significar las eflorescencias relacionadas con la leche o aparecidas en niños que todavía tomaban leche. Fue Robert WILAN (1757-1812) quien dio al eczema un lugar seguro en la nomenclatura dermatológica, y Thomas BATEMAN (1778-1821) lo describió en 1817. Laurent Thèodore BIETT (1781-1840), Pierre-Louis Alphée CASENAVE (1795-1877) y Henry Edward SCHEDEL siguieron el ejemplo de Pierre BAYER (1793-1867), quien clasificaba el eczema en una forma aguda y otra crónica y quien estableció finalmente la sintomatología de dicho proceso. En 1854, Alphonse DEVERGIE (1798-1879) consideró como manifestaciones típicas del eczema primario la rubicundez, la secreción serosa y el prurito.

También describió el llamado «état ponctué». Posteriormente, Erasmus Wilson (1809-1884) difundió esta concepción y, por fin, Ferdinand HEBRA (1816-1880) destacó el eczema en medio de la vasta serie de cuadros patológicos dermatológicos.

Sobre la etiología de esta afección existían las más diversas opiniones. HEBRA, de acuerdo con su concepción doctrinal, estaba convencido de la génesis exógena. Gracias a las investigaciones de Oscar M. SCHLOSS, en 1912, se vio claramente que el órgano cutáneo puede presentar, además de manifestaciones urticáricas, otras alteraciones de origen alérgico como respuesta a la introducción de antígenos. Sólo mediante la prueba de las plaquetas introducida por Joseph JADASSOHN (1863-1936), se consiguió diferenciar los casos de origen exógeno del llamado eczema endógeno. También influyó Iwan BLOCH (1872-1922). Oscar M. SCHLOSS, STRICKLER y BLACKFAN (1884-1941) lograron demostrar que aparecían siempre típicas eflorescencias eczematosas tras el consumo de determinados alimentos, sobre todo, leche, huevos y variedades de trigo.

Fue sobre todo WHITE quien demostró que los eczemas crónicos tenían con gran frecuencia una base alérgica.

Durante este mismo año también se reconoció que la albúmina extraña tenía que ser la sustancia tóxica que sería liberada en el órgano cutáneo o daría lugar, con su desintegración, a manifestaciones inflamatorias.

En consecuencia, durante el año 1916 se ensayó una desensibilización entérica, ensayada con éxito ya por SCHLOSS en 1912. En unos trabajos posteriores debidos a Ernst MORO, se destacaba que el eczema infantil era un caso típico de hipersensibilidad alérgica, demostrando que el antígeno era, en primer lugar, la albúmina de la leche y de los huevos, así como la harina, espinacas, nabos, apio, etc.

Se entró en conocimiento de que por medio de la histamina podían provocarse ronchas y manifestaciones análogas, afirmando MORO que en la crusta

lación tenía lugar en la epidermis una transformación de la histidina en histamina bajo la acción del estímulo del eczema.

Los numerosos sinónimos con que se designaba y sigue designándose al eczema endógeno indica la diversidad de pareceres acerca de este grupo patológico. En los países angloamericanos se ha impuesto la denominación de «atopic dermatitis» propuesta por COCA, habiendo pasado asimismo a Alemania. La expresión «neurodermite» propuesta por Louis Anne Jean BROCQ (1928-1956), tendía a demostrar la relación con el sistema nervioso irritado y, con ello, especialmente la mayor irritabilidad de la piel, la cual se manifestaba por un prurito intenso. El «eczema flexurarum», descrito ya por HEBRA, indicaba las zonas preferidas por el proceso. En cambio, la denominación de Raymond Jacques Adrien SABOURAUD (1846-1938), de «asthma-prurigo», revelaba las relaciones que había demostrado el eczema respecto de otras enfermedades alérgicas. Albert NEISSER (1855-1916), destacaba el engrosamiento de la piel, llamándolo «lichenoides pruriens». Tampoco debemos olvidar la denominada «diatesis exudativa» de Adalbert CZERNY (1863-1941), en el año 1905.

Todavía hay que mencionar las alteraciones eczematosas que aparecen a causa de la inhalación de polen de flores. I. CHANDLER-WALKER descubrió en 1917 un equivalente a la fiebre del heno consiguiendo demostrar la etiología de los pólenes alérgenos. Demostró, asimismo, que existía una cierta dependencia entre las manifestaciones alérgicas y el número de los antígenos inhalados. HANA y SUTON, en 1919, y DUKE, en 1925, observaron también tales erupciones cutáneas tras la inyección de polen. En 1927, SPEHN y BUCK ensayaron inyecciones progresivamente crecientes de extracto alcohólico de polen para el tratamiento del eczema, tal como lo habían practicado NOON y FREEMANN a partir de 1911 en los enfermos de fiebre del heno. La «dermatitis venenata» fue reconocida, asimismo, como fenómeno alérgico.

DONKAN, en 1916, pudo demostrar que la masticación de la hiedra venenosa («poison ivy») podía ser una medida profiláctica contra las graves manifestaciones cutáneas aparecidas tras el contacto con las mismas y tener, con ello, una posibilidad de desensibilización. STRICKLER dio, en 1918, por vía oral extractos alcohólicos de plantas y flores y creía obtener una protección contra la dermatitis venenata.

Este capítulo de la moderna Dermatología todavía no está terminado y casi diariamente se encuentran nuevas substancias que pueden provocar igualmente tales manifestaciones cutáneas alérgicas de tipo eczematoso.

Urticaria

Las más antiguas y claras descripciones de una enfermedad alérgica corresponden, sin lugar a dudas, a la urticaria.

En los hipocráticos ya encontramos detalles que permiten suponer la existencia de manifestaciones urticariales como, por ejemplo, al describir lesiones cutáneas que dan la impresión de picaduras de insectos, pero que se comparan con las picaduras de cínifes. Sin embargo, la enfermedad cutánea de-

nominada por HIPÓCRATES (460-377 a. d J.) *Epinyktis,* no debió corresponder en modo alguno a la actual urticaria, como suponían distintos dermatólogos del siglo pasado. Bajo dicho nombre describió una eflorescencia aparecida de forma súbita que se exacerbaba preferentemente por la noche (de ahí también su nombre de *enfermedad de la noche*). Pero, tal como hemos podido deducir de una descripción de CELSO (53-7 a. d. J.), existían, en primer lugar, unas formaciones vesiculosas y escoriaciones que no suelen aparecer en la urticaria. También es posible que esta enfermedad fuese un fenómeno alérgico aunque desencadenado por picaduras de insectos o mordeduras de chinches. En la actualidad, todavía se emplea en los países de lengua árabe una denominación, para esta erupción cutánea nocturna, de fonética similar: *banat al layl* (hija de la noche). También la encontramos en los autores árabes AVICENA (980-1037) y ABUL-QUASIM (1030-1106). En la Edad Media reaparecen estas denominaciones bajo la forma de *benath, bothor,* etc.

De los trabajos de CELSO se desprende que la urticaria existió con seguridad en aquellos tiempos, habiendo sido dicho autor quien primero estableció la comparación entre las eflorescencias y las ronchas provocadas por la ortiga.

También de los árabes procede la expresión *ás sera,* que significa, asi mismo, urticaria.

Más tarde, Pietro DE ARGELLATA, Giovanni Matteo DE GRADI y Johannes ACTUARIUS (siglo XIII), describían esta enfermedad de una manera más o menos clara.

Pero pronto comienzan las confusiones que se extienden, no sólo a las descripciones en sí, sino también a los nombres. Junto a la denominación *essera,* aparecieron los términos *sera* o *bothor,* pero incluso la vieja denominación griega *epinyktis* se sigue manteniendo y se traduce al latín por *pústula nocturna, pústula serotina.* Según se ha podido leer en los trabajos de Samuel HAFENREFFER (1587-1660), se confundió esta *pústula serotina* con la denominación *essera.* Esta confusión todavía se hace más completa por introducir Jean FERNEL (1497-1558) otra denominación al tomar el término hipocrático para el prurito *knemos,* posteriormente denominado *knidos* o *knidosis* y hacer del mismo una eflorescencia-urticaria. Actualmente se emplearía el nombre de *prurigo* o *prurito* para los cuadros patológicos que denomina de este modo.

Gaius PLINIUS SECUNDUS (23-79 d. d. J.) había empleado otra denominación, a saber, la de *uredo,* para delimitar los exantemas de aparición súbita y muy pruriginoso, calificando a la epinyktis de *pustulae liventes.*

Posteriormente se describió, asimismo, a la urticaria como *fiebre de porcelana,* debido a que sus eflorescencias pueden tener el aspecto de ciertos caparazones de una determinada variedad de caracol portuguesa. Del *morbus porcellaneus* se originó el *morbus porcinus* (enfermedad porcina), la cual se tradujo al francés por *maladie des porches,* como puede leerse en las obras de Jean ASTRUC (1684-1776).

Thomas SYDENHAM (1624-1689) concebía a la urticaria como un subgrupo de la erisipela. Sin embargo, este punto de vista pronto encontró fuerte

existencia. De todas formas, su concepción de la excreción de la «materia peccans» por la piel se mantuvo hasta la época moderna en la *urticaria ab ingestis*.

La actual denominación de *urticaria*, o la alemana de «*nesselsucht*», es relativamente reciente. Se la encuentra por primera vez en un artículo de Michael NERNHARD VALENTINI (1657-1729). Más tarde, Michael Friedrich HUNER describe a la urticaria como «una nueva enfermedad». En el mundo

FIG. 24. — Jean ASTRUC (1864-1776), quien hizo una de las primeras revisiones sobre las diversas formas de urticaria y dio asimismo los numerosos sinónimos de esta afección.
(Aguafuerte de J. B. Gautier-Dagoty, según un retrato de L. Vigée,

FIG. 25. — Ferdinand Ritter VON HEBRA (1816-1880), quien definió claramente los cuadros patológicos de la urticaria, del prurigo y del prurito, así como del eczema.
(Del Archivo de la CIBA-Zeitschrift.)

habla inglesa encontramos por vez primera la expresión «*nettle-rash*» en 1740, en los escritos de la condesa de Hartford. Hasta Ferdinand HEBRA (1816-1880) y Pierre RAYER (1793-1867), así como Pierre Louis CAZENAVE (1795-1821), se citan todas estas denominaciones como sinónimas.

Jean ASTRUC fue el primero que llamó la atención sobre las particularidades locales de la urticaria. Creía que las ronchas se originaban por una perturbación circulatoria en la propia piel.

A continuación se impuso el desencadenamiento de las crisis de urticaria por los alimentos, de donde no podían prevalecer otras teorías locales. En cambio, la Dermatología de entonces, como podemos leer en las obras de Rudolf Augustin VOGEL y Joseph FRANK (1771-1841), llegaba a admitir hasta veinte subgrupos de eflorescencias urticariales.

En la segunda mitad del siglo XIX reaparecieron de nuevo las teorías alérgicas. Así, Paul Gerson UNNA (1850-1929), en 1887, suponía la existencia

de una contracción de las pequeñas venas que, al interrumpir el flujo sanguíneo, conduciría a una salida de líquido seroso, y Albert NEISSER (1885-1916), en 1900, atribuía la aparición de la urticaria a una neurosis vasomotora, suponiendo que el suero y la linfa procedentes de los vasos sanguíneos explicarían la rubicundez y la formación de las ronchas. En el mismo año, PHILIPSON defendía la teoría de que las manifestaciones cutáneas eran debidas a microembolias y éstas, a su vez, a la producción de substancias tóxicas.

La urticaria no se incluyó en el síndrome alérgico hasta que Alfred WOLFF-EISNER admitió, en 1907, que la causa de la fiebre del heno, así como de la urticaria, eran las albúminas extrañas y una especial sensibilización. Las primeras pruebas experimentales sobre la génesis anafiláctica de la urticaria se deben a EUSTIS, en 1914, y a SOLLMANN y PILCHER, en 1917, los cuales provocaron con histamina unas ampollas idénticas a las eflorescencias urticáricas. La enorme dilatación de los capilares con su mayor permeabilidad existente en la urticaria, encajaba muy bien en el marco establecido en 1909 por POPIELSKI, con su hipotética substancia anafiláctica, la «vasodilatina». Henry DALE indicó más tarde que a esta substancia cabían atribuirle todos los efectos específicos de la histamina. Finalmente, en 1924, LEWIS y GRANT también pudieron demostrar que existían, sin ningún género de dudas, histamina en las ronchas urticáricas y ofrecer, con ello, la contraprueba.

La génesis nerviosa que actualmente defienden ciertos autores, fue sostenida en 1843 por Joseph FRANK. Otras descripciones de ronchas urticáricas de aparición súbita tras especiales excitaciones se deben a HARDY, FISCHER y SCHUTZ.

Últimamente se ha revivido de nuevo el tema de la génesis de la urticaria al encontrar FINK y colaboradores, en 1934, que sólo en un 20 por 100 de los casos existía una etiología alérgica, en otro 18 por 100, una génesis psicógena y, en el resto, una génesis no esclarecida.

Urticaria pigmentosa

La «*urticaria pigmentosa*», actualmente «enfermedad de células cebadas», se inicia con manifestaciones urticáricas y, al ceder éstas, quedan unas pigmentaciones pardo-rojo-amarillas que desaparecen sólo muy lentamente y afectan, sobre todo, a los niños de corta edad.

La primera descripción la hallamos en un trabajo de Eduard NETTLESHIP (1845-1913). Se trataba de un niño de dos años que padecía una urticaria crónica con manchas semejantes al Chleasma uterinum.

Cuatro años más tarde, Merrent BAKER (1839-1896) y Tilbury FOX (1836-1878) presentaron dos casos que pertenecían a este cuadro patológico, al que dieron el nombre de xantelasmoidea, es decir, parecido al xantelasma. Sin embargo, la denominación actual «urticaria pigmentosa» fue introducida por SANGSTER. Al igual que FOX y BAKER, este autor discutía el diagnóstico diferencial con la sífilis. La denominación propuesta por SANGSTER fue apoyada por Jonathan HUTCHINSON (1828-1913).

Entre la exposición de los enfermos de BAKER y FOX en 1874 y la de [illegible] en 1878, aparecieron todavía otros dos casos en la literatura. En 1877, Thomas BARLOW (1845-1945) presentó un caso análogo, pero no le dio ningún nombre especial, sino que escogió como título la denominación «Unusual Localized Eruption in a Tuberculous Child». Un año más tarde, al presentar un nuevo caso, utilizó la denominación de SANGSTER. En 1877 ya se disponía de datos microscópicos de un segmento de piel gracias a George THIN. Observó el acúmulo de células cebadas que se disponían en parte a la manera de un tumor y, en parte, abundantemente distribuidas en el corion en corrientes perivasculares. Mientras tanto, BARLOW pudo elaborar el cuadro patológico típico sobre la base de cinco casos. En 1879 encontramos los trabajos de James F. GOODHART y Albert P. MORROW en los que emplea la denominación «urticaria pigmentosa». Sin embargo, GOODHART creía era preferible el título de «urticaria Perstans», el cual fue usado también, unos años más tarde, por Philipp Joseph PICK (1834-1910). MORROW fue el primero que hizo mención de la publicación de NETTLESHIP caída en el olvido.

John CAVAFY rechazaba la relación con el lupus o el xantelasma o con el grupo delos eritemas, y sostenía la opinión de que la expresión de SANGSTER «urticaria pigmentosa» era la mejor denominación para esta enfermedad. Así quedó admitido para siempre este término.

Alergia física

La existencia de la llamada «alergia física» se ha vuelto a discutir últimamente y son numerosos los autores que dudan de que en estas manifestaciones cutáneas desencadenadas por diversos estímulos externos se trate en principio de una reacción antígeno-anticuerpo, la cual permitiría considerar, en caso afirmativo, a estos síntomas como verdaderamente alérgicos.

El concepto de «alergia física» establecido por W. W. DUKE en 1925 ha encontrado un lugar en la nomenclatura médica. No cabe duda de que una gran parte de estas manifestaciones obedecen a la liberación de histamina y sustancias H y a la formación de los alérgenos secundarios. Además, juegan aquí un papel los procesos reflejos que pueden ser desencadenados por cambios de temperatura cutánea, etc., aunque no deban considerarse como fenómenos alérgicos. DUKE estableció la clasificación en reacciones por contacto o locales y reacciones reflejas o difusas. En tanto que las primeras se limitaban a la zona cutánea alterada por el estímulo físico, en el segundo tipo aparece una generalización con manifestaciones generales urticáricas y de otra clase como taquicardia, síndrome de shock, etc. También citaba que ciertos enfermos son sensibles a la luz.

En 1923, DUKE propuso la denominación de «urticaria solar». Se basaba seguramente en las teorías del desencadenamiento del proceso anafiláctico por las «substancias H» histaminoides publicadas por Thomas LEWIS (1881-1945) y Ronald Thomas GRANT.

DUKE fue el creador de la nueva expresión pero en modo alguno el primero que habló de este fenómeno cutáneo especial. Así, el desencadenamiento

de eflorescencias urticáricas mediante el contacto y conocida por «urticaria factitia», la encontramos reseñada en anteriores publicaciones sobre afecciones urticáricas. El fenómeno conocido por «dermografismo» también era conocido en el siglo XVIII. William REBERDEN (1710-1801), Johan Ernst WICHMANN (1740-1802) y Robert WILLIAM (1757-1812) habían observado hechos parecidos. Otras observaciones de este dermografismo las encontramos también en las descripciones de Thomas BATEMAN (1778-1821), Ferdinand HEBRA (1816-1880) y Armand TROUSSEAU (1801-1887). Estas manifestaciones fueron calificadas por Heinrich KOBNER (1838-1904) de «suscriptionsmethode», por A. LEVIN de «prueba excitatoria vasomotora» y, por Paul Gerson UNNA (1850-1929) de «autograma urticárico». En 1886, DUJARDIN-BEAUMETZ (1883-1895) hablaba de una «femme autografique» con respecto a una enferma que presentaba esta predisposición. Se consideraban a estas manifestaciones como neurosis vasomotoras.

También era conocido el hecho de que la aplicación de determinadas substancias sobre la piel de individuos sensibles y predispuestos, podía provocar la aparición de ronchas urticáricas. Recordemos la descripción de Kenelme DIGBY, en 1645, en que hablaba de una prueba especial para la sensibilidad a las rosas. Posteriormente, John ELLIOTSON describió el caso de una manifestación urticárica cutánea en una enferma de fiebre del heno que entró en contacto con polen. La «urticaria sylvestris», ya conocida en aquel tiempo, se atribuía al contacto con pelos de determinadas orugas silvestres. También se usaba para este tipo de urticaria la denominación de «enfermedad de la grosella espinosa».

John Peter FRANK (1745-1821) había observado la aparición de eflorescencias urticáricas tras la acción del frío. En 1881, UNGAR publicaba un caso parecido y consideraba como factor causal a los influjos nerviosos vasomotores. William OSLER (1849-1919) publicaba la aparición de eritema y urticaria. Más tarde se han preocupado de la «urticaria a frigore» HORTON, BROWN y ROTH. Esta urticaria sirvió para el esclarecimiento de un cuadro muy importante, las denominadas «reacciones del baño». Basándose en estas observaciones y en las de KLEEBERG, se dieron a conocer en 1932 varias publicaciones, entre ellas las de GRASSL. El mismo año, Fritz BERNSTEIN estableció la tesis del desencadenamiento alérgico de la afección.

Hasta la publicación de un trabajo de S. B. WARD (1842-1915) no se incluyeron las «urticarias solares» en el grupo del edema de Quinke. Dicho autor admitía la intervención especial de una labilidad del sistema nervioso vasomotor.

Cinco años más tarde, Benjamín F. OCHS publicaba un caso en el que desde hacía nueve años aparecían ronchas siempre que el sujeto exponía a la luz solar partes del cuerpo descubiertas. Ernest BAZIN (1807-1878) estableció ya en 1895 que la luz solar podía provocar, en determinadas personas, alteraciones especiales distintas de la quemadura del sol, designando a este cuadro con el nombre de «hydroa aestivale».

ANDERSON postulaba en 1898 la existencia de una substancia fotosensibilizante en la piel de los enfermos hipersensibles, y EHRMANN encontró en 1909 la hematoporfirina en la hydroa vacciniforme.

En 1928 resultó positiva la prueba de la transmisión pasiva en un caso de urticaria a frigore y, a continuación, se erigió a la prueba de Prausnitz-Küster como reacción fundamental para la demostración de la génesis alérgica. En 1942, E. RAJKA pudo reunir otros 36 casos en los que dio al parecer resultado positivo semejante modalidad de transmisión.

Idiosincrasia medicamentosa

Al historiador le resulta difícil diferenciar las manifestaciones puramente tóxicas de determinados medicamentos, de los típicos fenómenos alérgicos.

Cuando en 1826 comunicaba Pierre RAYER (1793-1867) que cada vez que un enfermo de gripe tomaba cubeba bajo la forma de una poción aparecía urticaria, hay que pensar en un componente alérgico. En 1836, RÖMHILD llamó la atención sobre análogas manifestaciones y le dio el nombre de *urticaria balsámica.*

Es típica la descripción de Gustav BEHREND (1847-1925). El caso se refería a un cerrajero de 28 años de edad, de constitución débil y rostro pálido, describiéndose de una manera minuciosa el exantema eritematoide que apareció tras el empleo de opio y quinina.

Heinrich KÖBNER (1838-1904) interpretaba como exantema quinínico a una supuesta escarlatina, abriendo con ello el camino para la comprensión de estas eflorescencias mucho antes del establecimiento de la alergia y la anafilaxia. Otros autores hicieron durante estos años unas observaciones análogas, por ejemplo, tras el empleo de quinina, hidrato de cloral, preparados de arsénico y digital, siendo especialmente dramática la observación de François Henri HALLOPEAU (1842-1919) sobre una erupción tras la administración interna de mercurio, porque en este caso podían reproducirse a voluntad las manifestaciones cutáneas administrando nuevas dosis de la noxa.

BEHREND y KÖBNER hablaban de *arznei-exanthem* y comprobaban que la aparición era completamente independiente de la composición farmacológica y la actividad fisiológico-terapéutica de las substancias causales. De la uniformidad del cuadro de las manifestaciones cutáneas, BEHREND deducía que se trataría de determinadas reacciones específicas. En oposición a las eflorescencias yodo-brómicas, se trataba aquí de una acción «dinámica» al decir de otro autor y no de una acción química, lo cual podía reconocerse también por el hecho de que las manifestaciones aparecían con dosis pequeñísimas, se extendían por todo el cuerpo y adquirían asimismo una intensidad inusitada. Sin embargo, la prueba de que los medicamentos podían desencadenar una idiosincrasia y una alergia, sólo pudo conseguirse mucho más tarde. En 1907 llegó Alfred WOLFF-EISNER (1877-1947) a la conclusión de que los medicamentos introducidos en el organismo podían formar una nueva substancia con las proteínas orgánicas que adquirirían así propiedades antigénicas.

Robert Anderson COOKE demostró finalmente en 1919 que no todas las denominadas reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos responden a una base alérgica, sino que desempeñan su papel factores de intolerancia de determinados tejidos o sistemas orgánicos y que se impone separarlos de las

manifestaciones alérgicas. Aquí pertenece también el llamado fenómeno de Herxheimer.

Según nuestro punto de vista actual podemos decir que, si bien no están resueltos todavía todos los problemas de la alergia medicamentosa, las descripciones clínicas, especialmente de BEHREND y KÖBNER, y las investigaciones de los alérgenos albúmina-substancia química, calificadas «hapteno» por LANDSTEINER, han contribuido mucho a esclarecer un terreno que permanecía muy obscuro hasta comienzos del siglo XIX.

Enfermedad del suero

Gracias al trabajo de Friedrich BLITTERSDORF estamos informados sobre la enfermedad del suero al describir la génesis de este cuadro sobre el fondo de la doctrina de la anafilaxia.

Los trabajos de Pierre Paul Emile ROUX (1853-1933) y de Alexander Emil Jean YERSIN (1863-1943) sobre la formación de exotoxinas por los bacilos diftéricos, y los de Emil von BEHRING (1854-1917) y Shibasaburo KITASATO (1852-1931) sobre el logro de la inmunidad a la difteria y al tétanos, constituyeron el punto de partida de los esfuerzos encaminados a neutralizar, mediante antitoxinas, esta acción tóxica nociva.

KITASATO, en 1891, practicó la primera inyección de suero antitetánico. En 1892, BEHRING ya había reunido diez observaciones.

Tal como observa BLITTERSDORF y Leonard LANDOIS (1837-1902), con anterioridad ya se habían descrito reacciones séricas con motivo de transfusiones de sangre heterogéneas en la segunda o tercera transfusión, especialmente bajo la forma de manifestaciones cutáneas urticáricas y de síndromes parecidos al shock. Jean Baptiste DENIS publicó en su primer trabajo una breve reseña sobre un accidente semejante.

Aun cuando en los años que sucedieron a la primera administración terapéutica de suero, Erich WERNICKE (1859-1929) observó la aparición de urticaria, a este fenómeno no se le dio ninguna importancia y el propio BEHRING consideraba como completamente innocua la administración de suero. Sin embargo, después, Otto HEUBNER (1843-1926) y H. KOSSEL aportaron casuísticas sobre exantenas parecidos a la urticaria que aparecían 14 días después de la inyección de suero. A continuación apareció la primera comunicación sobre un cuadro patológico grave debido a W. LUBLINSKI. Se dieron tres inyecciones a intervalos de dos días. En el segundo día de la primera inyección apareció un exantema local en el sitio de la inyección, del tipo del eritema exudativo multiforme, así como fiebre y sopor.

El primer caso de muerte acaecido tras la inyección de suero fue trágico por afectar al hijo de Robert LANGERHANS (1859-1904), a quien se había administrado con fines profilácticos 1,2 c.c. del suero curativo de BEHRING. Mientras que el médico forense Fritz STRASSMANN (1858-1940) daba como causa de la muerte a la asfixia por aspiración, el propio LANGERHANS insistió en que la causa era el suero inyectado. Creía que el suero se había administrado en parte intravenosamente y había dado lugar al desencadenamiento rápido del shock anafiláctico.

En una revisión correspondiente al año 1896, Adolf GOTTSTEIN (1857-1911) encontró entre 2.228 casos un 23,3 por 100 de accidentes séricos, cayendose muchos casos en los que se produjo un colapso mortal tras la inyección de suero. GOTTSTEIN designaba por primera vez a las típicas manifestaciones patológicas con el nombre de *enfermedades séricas*. Mientras que LUDWIG sostenía la opinión de que la aparición de las complicaciones se debían al suero antitóxico, otros autores creían que debían atribuirse a otras propiedades especiales del suero hemático animal.

Axel JOHANNESSEN pudo demostrar que el agente patógeno se hallaba en el propio suero de caballo. Por lo demás, ya en 1894 Max MATTHES (1857-1930) había comprobado que en enfermos especialmente sensibles, como los tuberculosos, podía ser tóxica la albúmina y dar lugar a reacciones locales. JOHANNESSEN reconoció asimismo que la reacción no guardaba relación con la cantidad de suero inyectado.

El significado de estos fenómenos considerados como manifestaciones de hipersensibilidad no pudieron comprenderse hasta que, tras el establecimiento de la anafilaxia, ARTHUS hizo observar las posibles consecuencias que podrían tener para el hombre estos hechos. Contrariamente a RICHET, reconoció que el principio del desencadenamiento residía en la albúmina extraña. A los nueve días de la publicación de ARTHUS, PIRQUET y SCHICK remitieron sus puntos de vista sobre la enfermedad del suero quedando establecido y definido el concepto de «enfermedad sérica». Estos autores aceptaron, junto al exantema o shock, a los demás síntomas como los dolores articulares, la reacción local, etc., bajo el concepto de enfermedad sérica. Llamaron la atención sobre la importancia del período de incubación. También llegaron a establecer la teoría de la reacción antígeno-anticuerpo.

Tiempo después, en 1906, PIRQUET creó su doctrina de la alergia y entonces fue casi natural que en el mismo año se recurriese también a la antianafilaxia de BESREDKA para la profilaxis de la enfermedad del suero. Esta indicación sobre el posible empleo de las investigaciones de BESREDKA con fines profilácticos de la enfermedad sérica partió de Fred NEUFELD y L. HANDEL. En 1912, FRIEDBERGER y S. MITA crearon un aparato para la inyección lenta de suero y obtener, con ello, durante la misma el estado de antianafilaxia apetecido.

En 1933, Arthur F. COCA (1875-1945) atacó los puntos de vista de PIRQUET y SCHICK sobre la reacción antígeno-anticuerpo como fundamento de la enfermedad sérica y opuso su teoría de la alteración en parte congénita del protoplasma celular y, según la cual, no sería necesario admitir una teoría antígeno-anticuerpo. La base de su concepción era el haber comprobado que la enfermedad sérica estallaba en muchos casos después de la primera inyección y, con ello, no correspondería ya a las reglas de la anafilaxia. Según COCA, ciertas reaginas originadas antes del parto podrían dar lugar a las supuestas alteraciones celulares incluso tras la primera inyección de suero extraño, y a las consabidas manifestaciones posteriores.

El ulterior desarrollo del tratamiento y la profilaxis de la enfermedad sérica han sufrido un nuevo giro con el descubrimiento de los antihistamínicos y de los córticosteroides.

2

Fundamentos de alergia

Por H. KÄMMERER. MUNICH

Alergia, anafilaxia y atopia

Cuando por vía digestiva penetra en el organismo una substancia extraña al mismo, ésta se digiere y asimila o bien, en caso de que sea perjudicial, se expulsa o se convierte en producto innocuo. Ahora bien, si una substancia que ha ingresado de este modo llega al torrente circulatorio sin experimentar los efectos de la digestión, es decir, sin ser asimilada, se convierte en «parenteral» y puede considerarse como un cuerpo extraño. En este caso, se comporta como si hubiera penetrado por inhalación o a través de la piel o por cualquier otra puerta de entrada que no sea la vía gastrointestinal. Una vez en el torrente circulatorio, las substancias llegan directamente a las células de los tejidos y, según su naturaleza, actúan de forma nociva sobre las mismas con mayor o menor intensidad. Por su parte, el organismo inicia una reacción defensiva. Apenas si existe compuesto alguno que al ingresar por vía parenteral en el organismo no dé lugar a una reacción celular. En primer lugar, estos fenómenos intracelulares tienen la finalidad de asimilar las substancias extrañas o convertirlas en inofensivas. El resultado de este proceso depende de las relaciones que existen entre la substancia extraña y las células del organismo, en cuanto a lo referente a actividad y cantidad.

Hace 53 años, CL. VON PIRQUET escribió: Alergia es la modificada capacidad de reacción que adquiere el organismo, humano o animal, por haber sufrido una enfermedad o por estar sometido previamente a un tratamiento con substancias extrañas al organismo. Este cambio en el modo de reaccionar se manifiesta por:

1) Una modificación en la cronología de la reacción. Así, por ejemplo, los niños vacunados por primera vez contra la viruela reaccionan a los 8-10 días, mientras que los revacunados lo hacen mucho más pronto. Lo mismo sucede en la enfermedad del suero, según obedezca a una primera inyección de suero terapéutico o a inyecciones ulteriores.

2) Una modificación cuantitativa de la intensidad de la reacción.

3) Una modificación cualitativa del tipo de reacción. Todas las substancias capaces de provocar reacciones inmunitarias, o sea, que pueden originar anticuerpos, se denominan *antígenos* y, en relación con las reacciones de hipersensibilidad, anafilactógenos o alérgenos.

RICHET empleó el término «anafilaxia» (sin capacidad defensiva) en contraposición al de filaxia (acción protectora).

Ya hace años que DOERR insistió en que, tanto las llamadas idiosincrasias congénitas como los estados anafilácticos genuinos, se hallan subordinados al concepto más amplio de alergia, mientras que COCA creía, hasta hace poco, que las alergias humanas, que este autor identificaba con las idiosincrasias congénitas, designándolas con la expresión particular de *atopias*, debían separarse de la anafilaxia experimental.

Atopia. Hipersensibilidad congénita, hereditaria, incluso frente a substancias no proteicas.

Anafilaxia. Estado no hereditario, artificial o producido experimentalmente, al parecer, de modo exclusivo frente a antígenos proteicos genuinos.

COCA denominó «reaginas» a las substancias reaccionantes contenidas en el suero alérgico y en la piel en los casos de atopia, para diferenciarlas de los anticuerpos anafilácticos o cuerpos de reacción.

Dicho autor consideró, al principio, que la frecuencia de la hipersensibilidad atópica era relativamente reducida (7 por 100 en Nueva York y alrededores). En fecha más reciente también se inclina a aceptar que para que se origine una reagina atópica es necesario un estímulo antigénico, no pudiendo formarse aquélla sin la presencia de éste, al igual que sucede, por ejemplo, con las hemolisinas normales. Así, pues, actualmente, COCA también cree que la aparición de las reaginas tiene por base un proceso de sensibilización. Él mismo pudo demostrar que las inyecciones de «atopenos» (antígenos) elevan el contenido de la sangre en reaginas. Por lo tanto, si en los organismos atópicos, las reaginas sólo aparecen tras el contacto con los atopenos, o sea, son adquiridas, y por otra parte la atopia es un estado congénito hereditario, nos hallamos de nuevo ante el problema de identificar el elemento que verdaderamente se transmite por herencia. En este terreno, la característica heredada sólo puede ser la particular disposición de uno o más tejidos de «shock» para responder frente al estímulo del atopeno, primero, con la formación de reaginas y, en segundo lugar, con shock. El propio COCA afirma que lo que se transmitiría por herencia no es la hipersensibilidad en sí, sino la tendencia a la misma. Sin embargo, esto no es sino lo que ya en el año 1926 denominábamos «*diátesis alérgica*», concepto que no diverge mucho del expresado por DOERR: «Elevación patológica de la capacidad de sensibilización de los hombres». Lo que COCA hace resaltar como diferencial frente a la anafilaxia experimental, a nosotros, al igual que a DOERR, no nos parece absolutamente esencial. Sin embargo, también hay que tener en cuenta el hecho de que en los animales de experimentación existen diferencias raciales y familiares en lo que se refiere a su disposición para la anafilaxia experimental.

Tampoco las «atopias» parecen hallarse restringidas al hombre ya que, por ejemplo, la fiebre del heno de Wittich, de aparición espontánea y estacional, también se ha observado en el perro.

Más adelante, al referirnos a los anticuerpos mono- y bivalentes, volveremos a insistir sobre el problema de la atopia y analizaremos las opiniones de Hans SCHMIDT relativas a los anticuerpos «anafilácticos» y «alérgicos (atópicos)».

También fue COCA el primero en conceder el máximo valor, tanto en la anafilaxia experimental como en la atopia, al *complejo sintomático característico* de los fenómenos alérgico-anafilácticos de shock. Ante todo, este autor puso de manifiesto que estos síntomas son siempre los mismos dentro de una especie animal, incluso cuando son distintos los alérgenos causales. En la página 82 nos referiremos nuevamente a este complejo sintomático.

En primer lugar, definiremos el concepto de «*alergia*» del modo siguiente: Alergia es una reactividad específica, en parte congénita, en parte adquirida, frente a determinadas substancias (alérgenos) de índole muy diversa, que en cantidades idénticas son innocuas para el organismo normal. Esta reactividad se caracteriza por el complejo sintomático alérgico completo, parcial o rudimentario.

Además, DOERR añade, como características esenciales del estado alérgico, las siguientes:

1) Conducta del individuo distinta de la anterior, considerada normal.

2) Especificidad en relación a una nueva administración del antígeno.

3) Independencia de los síntomas clínicos respecto a otras acciones químicas y farmacológicas del antígeno.

4) En las células que reaccionan es preciso comprobar propiedades especiales, cuya materialización pueda representarse en forma de *reaginas* y éstas han de ser susceptibles de transmisión pasiva a sujetos normales.

¿Qué es un *anafilactógeno,* un *alérgeno?*

Resumiendo, podemos definirlo, en principio, como sigue:

Substancia capaz de provocar la formación de anticuerpos en el organismo y de sensibilizarle. Luego, una vez presentes aquéllas en este último, la unión específica antígeno-anticuerpo desencadena una reacción alérgica, o sea, un complejo sintomático alérgico (anafiláctico).

En el caso que se trate de una reacción aguda, intensa, se habla de «*shock alérgico*», y si se trata de síntomas parciales mínimos del complejo alérgico se habla de «*fragmentos de shock*».

Según la intensidad, duración y grado de la formación de anticuerpos, puede llegarse a la muerte, o a una enfermedad aguda o crónica, o bien al fenómeno de la «antianafilaxia» e «inmunidad». Con toda reserva, y conscientes de no poder quizás abarcar todas las manifestaciones de este tipo, definiremos el concepto de «enfermedades alérgicas» de la siguiente manera:

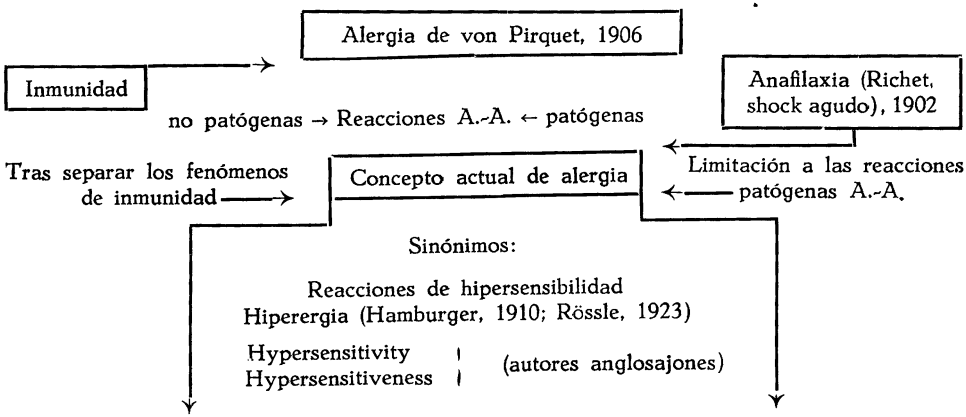
Existen una serie de estados patológicos que se caracterizan por la presentación paroxística de un complejo sintomático alérgico completo, parcial o rudimentario, en el cual destacan los fenómenos correspondientes a los capilares y a los órganos de musculatura lisa. En determinados casos es imposible demostrar la dependencia de este complejo sintomático respecto de un alérgeno (antígeno anafilactógeno) por sensibilización al mismo, mientras que en otros casos, esta dependencia sólo es probable.

Sin embargo, como hicimos ya con anterioridad, es conveniente poner de relieve de un modo decidido que:

Por ahora, únicamente se deberían etiquetar como alérgicas, aquellas enfermedades en las que se han comprobado reacciones antígeno-anticuerpo,

o en las que, por lo menos, es muy probable que hayan tenido lugar. La renuncia al concepto de «enfermedades de antígeno-anticuerpo», sólo traería vaguedad y causaría desorientación. Creemos igualmente que se debe procurar que en la terminología médica actual sólo se aplique el concepto de alergia a aquellos estados y procesos somáticos, congénitos o adquiridos, originados por reacciones antígeno-anticuerpo. Sin embargo, debe hacerse constar que también se observan complejos sintomáticos semejantes a los alérgicos producidos por substancias activas específicas, en los cuales no se comprueba ninguna reacción de anticuerpos. En este aspecto, nos parece conveniente guardar reserva por el momento frente a definiciones precipitadas.

La siguiente tabla, del anatomopatólogo suizo VON ALBERTINI, publicada en 1953, parte del concepto de alergia de VON PIRQUET y nos ofrece un cuadro sinóptico del estado actual de la doctrina alérgica:



Reacción de tipo precoz (denominado: tipo anafiláctico).

Formas de manifestarse:

a) shock anafiláctico;

b) fenómeno de Arthus (denominado anafilaxia local).

Ejemplos tomados de la patología humana: enfermedades del suero, reacciones cutáneas urticariadas, alergia a los vermes (áscaris, equinococos), asma bronquial, fiebre del heno, determinadas alergias medicamentosas (sulfamidas,penicilina).

Reacción de tipo tardío (denominado: tipo tuberculínico).

1. Alergias infecciosas, tuberculosis, enfermedad de Bang, muermo, estreptococos; infecciones por virus (vacuna, linfogranuloma inguinal, etc.); infecciones por hongos (tricofitias, epidermofitias, histoplasmosis, etc.).
2. Eczema alérgico.

Antígenos. Al principio las substancias proteicas fueron consideradas como antígenos anafilácticos genuinos, es decir, como aquellas substancias capaces de originar tanto los anticuerpos anafilácticos como el shock anafiláctico. Los primeros y clásicos experimentos en animales se realizaron, en su totalidad, con albúmina sérica, ovalbúmina, albúminas vegetales, etc.

aminoácidos aromáticos de las proteínas revisten una importancia especial en relación con la aptitud antigénica. También es importante en los casos inyectar substancias proteicas en lo posible puras. El suero sanguíneo, por ejemplo, es un antígeno «*complejo*», pues contiene albúmina, globulina y euglobulina. De todos estos componentes esta última es la que tiene el poder antigénico mayor, siempre en relación con el momento de la reinyección. Se ha comprobado que los diversos componentes proteicos poseen una especificidad rigurosa. Asimismo se habla de «competencia» de los alérgenos, pues la producción de anticuerpos debida al antígeno inyectado en un determinado lugar puede debilitarse o impedirse mediante la inyección de un segundo antígeno. De este modo, en la enfermedad del suero, con frecuencia es posible presenciar tres o cuatro erupciones sucesivas, lo cual fue designado por DOERR también como «*fenómenos de interferencia de naturaleza compleja*» consecutivas a las inyecciones de suero.

Ulteriormente se observó que sólo se comportan como anafilactógenas las substancias que son capaces de originar en el organismo la formación de *precipitinas;* otros muchos hechos hablan también en favor de la identidad entre cuerpos de reacción anafiláctica y precipitinas. Dado que los anafilactógenos deben ser hidrosolubles, las substancias proteicas que se coagulan con el calor pierden sus propiedades anafilácticas al someterlas a calentamiento, cosa que no sucede con la caseína termostable y las células bacterianas. La digestión péptica y la tripsínica, así como la hidrólisis ácida, destruyen igualmente la actividad antigénica.

Solo las proteínas de *especie extraña* y no la propia originan la formación de anticuerpos. Pero, según parece, la característica de ser de distinta especie no es decisiva para conferir la capacidad anafilactógena y, en cambio, lo es mucho más la composición química particular de la molécula. Según WELLS y OSBORNE, el factor decisivo en relación con la especificidad del antígeno es la estructura química del mismo y no su procedencia biológica; por lo tanto, todo depende de determinados grupos atómicos de la molécula proteica. Un organismo puede contener numerosos y muy diversos anafilactógenos que pueden ser idénticos a otros pertenecientes a especies muy distintas. También el estado físico (la disposición) influye en la especificidad de los anafilactógenos, aunque tengan una misma composición química. LANDSTEINER ya puso de manifiesto cómo la alquilación, la acetilación, etc., provocan en la molécula proteica substituciones de poca importancia que, por lo general, no modifican su estructura. Sin embargo, resultó que estas substituciones hacen cambiar por completo la especificidad, originándose una nueva especificidad, que depende del grupo atómico introducido. Además, únicamente son antígenos apropiados las substancias proteicas de molécula grande; las *histonas* (por ejemplo, globina) y las *protaminas* ya no lo son, ni tampoco la hemoglobina, los alfanucleoproteidos ni la gelatina ni, incluso, los aminoácidos naturales. Sin embargo, se vio que las substancias proteicas no son los únicos antígenos activos. Ya STORM VAN LEUWEN impugnó la naturaleza proteica de algunos alérgenos. JADASSOHN demostró que en el alérgeno de la ovalbúmina existe un antígeno no proteico

activo. LEWIS y GRANT comprobaron en un enfermo con idiosincrasia para el pescado, que el antígeno activo no era ninguna proteína, sino una substancia afín al ácido nucleínico.

Finalmente, se reconoció que era errónea la creencia, casi convertida en dogma, de que las substancias proteicas eran las únicas provistas de significación como anafilactógenos (antígenos). En primer lugar, se puso de manifiesto que los *lipoides* también deben tenerse en cuenta como posibles antígenos.

El antígeno de Forsmann y los haptenos. S. G. FORSMANN, en sus primeros ensayos, inyectó a conejos células renales de cobaya, comprobando que el suero de los conejos así sensibilizados disolvía los *glóbulos rojos de carnero,* es decir, que también contenía anticuerpos o lisinas contra los hematíes del carnero; esto significa que estos últimos deben contener un antígeno presente también en las células del cobaya. En nuevos experimentos se comprobó la presencia de dicho antígeno en las *células* de todos los animales estudiados y también en las plantas, designándosele con el nombre de *antígeno de Forsmann* o antígeno heterogenético.

Entonces FORSMANN inyectó eritrocitos de distintas especies a un conejo, obteniendo de este modo un suero inmunológico con anticuerpos, el cual: 1) disolvía los hematíes de la especie animal de la cual procedía y, 2) en los animales de dicha especie provocaba síntomas de shock sin necesidad de administrarles con anterioridad ningún antígeno. Asimismo, es posible sensibilizar conejos con material de una especie animal distinta de aquella cuyos hematíes se utilizan para la reinyección. Muchos experimentos contribuyeron a afirmar la existencia primaria, en las células hísticas fijas de determinadas especies animales, de un antígeno igual al que poseen los eritrocitos de otras. Este *antígeno de Forsmann* se puede evidenciar en muchas especies animales, pero en otras no; se encontró en gran cantidad en el riñón de caballo. Es estable a la cocción e inalterable por el alcohol absoluto, aunque es soluble en alcohol, con pérdida de una parte de su actividad. Cuando el antígeno de Forsmann se ha disuelto previamente en el alcohol queda incapacitado para sensibilizar, pero continúa combinándose con su anticuerpo de un modo específico. Debido a esta pérdida parcial de actividad, a la substancia modificada por la solución alcohólica se la designó con el nombre de *semiantígeno* o *hapteno* (LANDSTEINER), en oposición al *antígeno completo.*

Por su solubilidad en los medios disolventes de las grasas, se dedujo que estos semiantígenos son *lipoides.*

Sin embargo, la experiencia más interesante de esta serie fue la siguiente:

Si se reúnen «in vitro» uno de dichos lipoides de Forsmann y una substancia proteica cualquiera, incluso de la misma especie, *el lipoide recobra nuevamente la parte de actividad perdida por su disolución previa en alcohol,* con lo cual vuelve a ser apto como antígeno para la sensibilización. Entonces se dijo que la albúmina, incluso la de la misma especie, sirve de «*rail*» o de «*remolcador*» al lipoide para atraerlo a los lugares de formación de anticuerpos. Esta comprobación se ha repetido ulteriormente con todos los lipoides posibles, inclusive la *colesterina* (PALETTINI).

Así, pues, un lipoide, un cuerpo no albuminoideo, puede convertirse en antígeno mediante su combinación con proteínas. KLOPSTOCK puso de manifiesto que, adicionando un lipoide a una dosis de suero no letal en sí e inyectándola luego a un cobaya, puede producirle un shock mortal, siempre que dicho animal hubiera sido sensibilizado anteriormente, activa o pasivamente, con una mezcla de suero y lipoide. DOERR demostró al respecto que todas las células, en su membrana, contienen lipoides que, en estado puro, se comportan como semiantígenos, pero unidos a una proteína actúan como antígenos completos. Estos lipoides, en su situación natural, se hallan copulados con proteínas celulares. Es posible que una gran parte de los antígenos responsables de los estados anafilácticos en el hombre, y de cuya naturaleza proteica estábamos convencidos hasta ahora, no sean, en realidad, proteínas (véanse las antiguas investigaciones, pág. 48). JADASSOHN, basándose en sus propias experiencias, afirma que las substancias desencadenantes de las reacciones en los hombres suero-sensibles no son compuestos proteicos. Dicho autor, en sujetos sensibilizados por vía intracutánea, por ejemplo, con suero de cobaya, al inyectar luego un dializado sérico, obtenía una intensificación de la reacción intracutánea. Este fenómeno constituye una prueba de que el antígeno se encontraba en el dializado libre de proteínas. De igual forma, con dializados de apio y de clara de huevo, pudo atestiguar una actividad alérgica en los idiosincrásicos correspondientes. Con ayuda de la prueba de Prausnitz-Küstner también consiguió demostrar la existencia de anticuerpos específicos frente a estos dializados. Cabe, pues, preguntarse si otras substancias químicas de estructura conocida, tales como medicamentos, por ejemplo, no pueden comportarse del mismo modo que estos lipoides. OBERMAYER y PICK, y especialmente LANDSTEINER y colaboradores, pusieron de manifiesto que los productos de la combinación de substancias químicas definidas con proteínas, representan antígenos químicamente específicos. SAMSON consiguió convertir animales de experimentación en anafilácticos frente al piramidón puro, sensibilizándoles previamente con una mezcla de sangre propia y piramidón. Los derivados de diazonium, tales como el atoxil (LANDSTEINER), producen anticuerpos específicos en el organismo animal al actuar bajo reacción alcalina sobre el suero sanguíneo de la misma especie.

La reinyección de atoxil diazolizado provoca el shock en animales sensibilizados de este modo, por ejemplo cobayas. KLOPSTOCK y SELTER lograron sensibilizar cobayas aplicando atoxil diazolizado por vía subcutánea sin adición de ninguna otra substancia, de modo que al reinyectar intracutánea o subcutáneamente dicho producto, se originaban reacciones locales típicamente anafilácticas.

Sin embargo, por otra parte, la actividad de las distintas substancias químicas difiere muchas veces según la *especie animal*. Los polisacáridos bacterianos pueden actuar en el hombre como antígenos completos, mientras que en los conejos sólo lo hacen como haptenos, o sea, en combinación con la proteína bacteriana (HEIDELBERGER). Los lipoides, para poder actuar como antígenos, necesitan complementarse mediante la proteína.

En el hombre es posible provocar una sensibilización directa, o sea, sin unión a una proteína, en especial con todas las substancias de molécula pequeña, tales como la *primina* (de la prímula) y el *ursol* (parafenilendiamina), colorante de las pieles. LANDSTEINER comprobó esta posibilidad también con el dinitroclorobenzol en el desarrollo de la dermitis de contacto.

BLOCH y STEINER-WOURLISCH consiguieron convertir a cierto número de sujetos en prímulo-idiosincrásicos, aplicándoles extractos de prímula obtenidos mediante extracción de las hojas frescas de prímula con éter en ebullición. Todavía no se ha dilucidado del todo si, cuando después de la sensibilización se administra de nuevo un hapteno de índole no proteica, para producir el shock también debe de combinarse éste con una proteína de la misma especie. Como ya se indicó, existen substancias químicas con las cuales se puede sensibilizar, pero no provocar el shock. Sin embargo, parece que es posible producirlo sin necesidad de la unión de la substancia desencadenante con una proteína. LANDSTEINER y VAN DER SCHEER introdujeron un músculo de un animal sensibilizado con proteínas azoicas, según el método de Dale, en un baño totalmente exento de proteínas y le añadieron dicha substancia azocolorante, libre de proteínas, obteniendo una reacción anafiláctica.

JADASSOHN y colaboradores también utilizaron el método de Schultz-Dale para estudiar la acción de los antígenos de índole no proteica, o sea, de los *haptenos de Landsteiner*, y con el mismo confirmaron la naturaleza antigénica de dichas substancias. Dividieron los haptenos en subgrupos, a saber: 1) los que sólo reaccionan con el anticuerpo «in vitro»; 2) los que también poseen actividad «in vitro», pero sólo como neutralizantes, no como desencadenantes de reacciones, y 3) los que también originan reacciones. JADASSOHN no considera demostrado que sea necesaria la albúmina de la misma especie para completar el hapteno y convertirlo en antígeno completo.

Por otra parte, según los resultados obtenidos por LANDSTEINER y colaboradores, también es muy probable que determinadas substancias actúen antigénicamente, o sea, que puedan sensibilizar incluso sin hallarse combinadas químicamente con una proteína. El caudal de nuestros conocimientos relativos a las propiedades antigénicas de algunas substancias de molécula pequeña no unidas a una proteína siguió creciendo gracias a las nuevas experiencias de LOISELEUR. Según ellas, *basta sólo que una substancia sea hidrosoluble para que, al ponerse en contacto con la sangre, el suero adquiera propiedades de anticuerpo*. Así, LOISELEUR obtuvo anticuerpos, por ejemplo, frente al fenol, piramidón, a la morfina y a otras muchas substancias. Parece ser, pues, que basta la mera coincidencia de dichas substancias en estado disuelto para que con globulinas, aquéllas adquieran una capacidad específica para copularse con la substancia antigénica. En los últimos años, las propiedades antigénicas de los *polisacáridos bacterianos* y también sus acciones tóxicas primarias han despertado un gran interés en cuanto a sus relaciones con la patogenia de las enfermedades humanas y animales. Además de los trabajos americanos de HEIDELBERGER, RIMINGTON, MENKIN, etc., en especial hemos de agradecer las notables aportaciones de O. WESTPHAL (Alemania) sobre las que volveremos a insistir. A. SCHWARZMANN ha señalado que, com-

Tratando los haptenos polisacáridos con proteínas o bien con substancias activas desde el punto de vista inmunológico pero que aumentan la superficie, se puede obtener una reacción antigénica completa. Los últimos resultados de HEIDELBERGER y cols., demuestran que en el hombre también son activos los polisacáridos puros no completados del modo mencionado. Ello explica que las inyecciones de polisacáridos puros obtenidos de ciertas cepas de neumococos, protejan contra las infecciones por estos gérmenes mediante la formación de anticuerpos específicos.

Así, pues, llegamos a un resultado de máxima importancia para la clínica: *En la sensibilización con haptenos, la especificidad del anticuerpo no viene determinada por la parte proteica, sino por la molécula ligada a aquélla:* arsina, piridina, quinolina, etc., cuya ingestión es, pues, suficiente por sí sola para producir una reacción anafiláctica. LANDSTEINER, entre otros autores, demostró que en el hombre (y no en los conejos, por ejemplo), algunos productos químicos de composición sencilla pueden originar anticuerpos sin necesidad de combinarse con una proteína. Finalmente, LOISELEUR indica que cualquier substancia soluble en agua puede actuar como antígeno.

La prueba anafiláctica en el cobaya. La base fundamental para la comprensión de la alergia es la experiencia de anafilaxia, que se ha convertido en clásica. Inicialmente se llevó a efecto, sobre todo, en el cobaya, animal especialmente apropiado para ella y utilizando sólo proteínas de distinta especie. Si se «prepara» o se «sensibiliza» un cobaya mediante una o más inyecciones previas del antígeno, por ejemplo, suero de caballo, y se le *reinyecta éste* después de un espacio de tiempo apropiado, que para el cobaya es de unos 14 días, se puede estudiar el shock (seguido o no de muerte), o sea, la *reacción general* (a menudo sólo se presenta shock parcial) o bien el *comportamiento de los órganos vivos aislados* (por ejemplo, trozos de intestino, útero, etcétera).

Para producir la sensibilización no es indispensable en todos los casos la administración *parenteral* del antígeno. Este hecho tiene suma importancia en lo que respecta a las relaciones que existen entre la anafilaxia experimental y las enfermedades alérgicas. Así, pues, también se han podido sensibilizar cobayas, por ejemplo, mediante la administración *enteral* de proteínas de distinta especie (NEKLUDOW y NEKLUDOWA) y provocar el shock por nuevo aporte del antígeno. La administración de bilis por vía oral facilita el paso de las substancias antigénicas a través de la mucosa intestinal del cobaya (ARLOING, NOEL, MARTIN y SPASSITSCH). La administración oral de dosis muy grandes de suero de caballo puede producir anafilaxia. SEKOLOW, por ejemplo, observó en niños el paso de proteínas no disociadas a través de la pared intestinal y, acto seguido, síntomas anafilácticos. Probablemente ello explica muchos procesos dermatológicos exudativos no raros, como eczemas y otros similares.

En cobayas se ha logrado provocar *asma inspiratoria* por sensibilización inhalatoria y nueva inhalación del antígeno en lugar de reinyección (RATNER, ALEXANDER, BECKE, HOLMES).

WESSELY, inyectando suero de caballo en la *córnea* de conejos, ha provocado características reacciones de hipersensibilidad a pesar de la ausencia de vasos en esta estructura. En relación con dichos ensayos, se dedujo que es muy probable que en el origen de la *queratitis parenquimatosa* intervengan de un modo importante los procesos alérgicos.

Teniendo en cuenta las diferencias que presenta el shock anafiláctico en las distintas especies animales, sobre lo cual volvemos a insistir, se ha dado el siguiente esquema de aplicación general:

Síntomas de shock. *Síntomas nerviosos generales.* Excitación (saltos, agitación). Convulsiones, somnolencia, coma, shock grave.

Sistema nervioso central. Probablemente no juega un papel especial (en el cobaya). La muerte también es posible después de excluirlo. HASHIMOTO concede importancia a la sensibilización del centro de la termorregulación. Según recientes estudios de MARBAIS, en los estados anafilácticos e inmunitarios se modifica la excitabilidad eléctrica de los nervios. En un animal sensibilizado, la excitabilidad farádica del nervio ciático disminuye aproximadamente al cabo de 9 días, cuando éste es alcanzado por el antígeno.

Sistema nervioso vegetativo. Irritación de las fibras nerviosas *parasimpáticas* de la musculatura lisa (ARNOLDI y LESCHKE), o bien síntomas de irritación de todo el *sistema nervioso vegetativo.*

Una parte importante de los procesos alérgicos reactivos se desarrolla en el sistema nervioso vegetativo y, análogamente, el cambio funcional de éste provoca, como ya es sabido, resultados terapéuticos importantes. Conviene recordar las notables investigaciones químicas de A. STOLL y discípulos sobre el tartrato de ergotamina.

Musculatura. Gran debilidad muscular, aumento de la excitabilidad de la musculatura lisa (W. H. SCHULTZ-DALE).

Circulación. Cianosis, hipotensión, vasodilatación abdominal, parálisis de los aparatos vasomotores periféricos, acción directa sobre el endotelio capilar. MCMASTER y KRUSE estudiaron las reacciones vasculares en las orejas y patas de ratones durante el shock anafiláctico, observando que al entrar el suero extraño en la corriente sanguínea de los animales sensibilizados, se presentan rápidamente constricciones locales y generalizadas en las arterias y venas, pero ninguna constricción ni vasodilatación capilar. A los pocos minutos vuelve a presentarse una vasodilatación.

Aparato respiratorio. Disnea, asma, *enfisema con dilatación alveolar pulmonar* con estasis capilar y hemorragias, espasmos de la musculatura lisa bronquial.

Tracto gastrointestinal. Náuseas y movimientos de masticación, vómitos, defecación y micción, diarreas hemorrágicas, enteritis anafiláctica. (LUDANY y KOVATS manifiestan que, tras una retracción inicial de las vellosidades intestinales, tiene lugar una supresión absoluta de su automatismo, con isquemia de la mucosa intestinal.)

Hígado. Aumento de la secreción. Repleción sanguínea, espasmos musculares de los troncos venosos en el territorio de la vena hepática (MAUTNER y PICK). Autointoxicación del hígado (MANWARING).

Estudios metabólicos. Elevación del metabolismo total (LESCHKE). Aumento de la eliminación de nitrógeno. Aumento de la nitrogenemia. Aumento de la colesterinemia (FORNET). SCHITTENHELM, EHRHARDT y WARNAT, en sus experiencias en animales, obtuvieron resultados notables que tienen una significación coincidente con los de las investigaciones de KYLINS en el asma humana. En el conejo en estado de shock anafiláctico encontraron una *elevada concentración del potasio en la sangre,* cuyos valores más altos se pudieron comprobar en las venas porta y hepática. Según estos autores, en los estados anafilácticos, *los graves síntomas del shock dependen evidentemente de una intensa alteración del equilibrio electrolítico,* lo cual coincide absolutamente con el concepto de KRAUS, ZONDEK, DRESEL y LEWY,

... otros, acerca de la recíproca dependencia entre el patrimonio electrolítico y el sistema ... vegetativo. CATERUCCIA comprobó que al cabo de un tiempo de haber tenido lugar ... anafiláctico no mortal la sangre muestra *una patente reducción de calcio*. La *hipo-* ... se debe seguramente a la emigración del calcio de la sangre a los tejidos. HOFFSTAEDT ... en las enfermedades alérgicas una frecuente alteración del nivel de calcio en sangre, ... muy a menudo en una disminución del mismo y raramente en elevación. En el ... actual, las observaciones referentes al calcio todavía no concuerdan.

Según los resultados de SCHLEINZER, en los sujetos alérgicos el aporte del antígeno, ... por inhalación, disminuye transitoriamente el consumo de oxígeno, eliminación ... y el volumen respiratorio, y estas modificaciones se presentan ya a los pocos mi- ... del comienzo de la inhalación. (Luego, el consumo de oxígeno y el volumen respiratorio ... en a aumentar, a menudo en más del doble de su valor de comienzo, pero no ocurre ... con la disminución del CO_2. La temperatura corporal también disminuye.) Al *descenso* ... inicial le sigue, pues, una *elevación metabólica*.

En el ataque asmático del hombre y en el shock sérico o histamínico del cobaya las ... de diastasa en el suero sanguíneo están elevadas. La explicación patogénica de este ... puede cifrarse en que los conductos pancreáticos están supeditados al vago ... (HEIMANN, WIDMER y KAMMER).

A menudo el *metabolismo hídrico* se encuentra alterado al principio y al final de las ... alérgicas y muy particularmente en el asma bronquial (véase VEIL). En los estados ... edematosos, como es por ejemplo el edema de Quincke, a menudo puede abocarse ... considerables retenciones hídricas.

Glucemia. Según los resultados de los autores franceses (véase LA BARRE y HARTOG), ... los perros, tras el shock anafiláctico, sobreviene una *hiperglucemia*, posiblemente a tra- ... de una intensificación de la *secreción adrenalínica* y de una irritación del simpático. ... (KAMIOTO también encontró un aumento de la glucemia en la anafilaxia sérica del conejo.) ... (AUS LENINGRAD ha observado, por ejemplo, en casos de eczema y urticaria, un compor- ... disociado entre la curva de glucemia diaria y la de sobrecarga tras las inyecciones ... de citrato de colina (Neurotropán).

Al igual que las infecciones, los procesos alérgicos abacterianos también hacen descen- ... el hierro sérico (K. H. SCHÄFER). La reducción del nivel de hierro sérico no es paralela ... la formación de anticuerpos específicos, sino a la reacción antígeno-anticuerpo, y proba- ... se debe a la acción de la histamina.

Calor orgánico. Disminución de la temperatura. (Parálisis de la energía de com- ... intracelular.) Según la cantidad de antígeno, la temperatura puede sufrir contraria- ... una elevación.

La elevación o disminución de la temperatura orgánica que se observa en conexión con ... aporte parenteral de proteínas, en especial tras las reinyecciones, se halla supeditada en ... extremo a las oscilaciones en la producción de calor, es decir, a una *mayor* o *menor* ... *de los procesos de combustión* que tienen lugar en el organismo animal. La dis- ... de la energía de combustión, el descenso en los procesos oxidativos del organismo ... totalidad, se halla íntimamente relacionado con todos los síntomas que caracterizan ... *shock anafiláctico crónico*» y representan otro distintivo especial de este estado ... LOENING).

En este aspecto, interesan mencionarse los experimentos de FRIEDBERGER, quien, según las ... y nuevas administraciones del antígeno, lograba provocar ora una caída de la tempe- ..., ora fiebre. Este autor intentó demostrar que *con cualquier antígeno se puede remedar ... experimentalmente un cuadro infeccioso cíclico, típico, mortal*, según las dosis elegidas y ... intervalos de las inyecciones y, en especial, mediante la afluencia ininterrumpida de ... cantidades de antígeno. DOERR impugnó vivamente la suposición de que estos ... fiebre provocada constituyeran una reproducción genuina de las enfermeda- ... infecciosas cíclicas. No se trataría más que de oscilaciones febriles, a las cuales la ... sensibilización de los animales de prueba pondría, al parecer, punto final. De todas formas, ... ensayos de FRIEDBERGER revisten mucha importancia porque *muestran de cuán diversos*

modos pueden transcurrir los cuadros patológicos anafilácticos, especialmente en caso de aporte frecuente del antígeno. Por ello poseen una gran importancia para la *interpretación del curso de determinados cuadros patológicos alérgicos.* Recordemos, por ejemplo, el reumatismo **articular.**

Sangre. Abolición o disminución de la coagulabilidad. Descenso de la alcalinidad, leucopenia (polinucleares), reducción del número de plaquetas, eosinofilia, enlentecimiento de la velocidad de sedimentación globular, reducción del contenido hídrico y aumento de las proteínas totales. Aumento del nitrógeno restante. En el perro, aumento de la linfa e incoagulabilidad de la misma.

En relación con la *leucopenia,* característica del estado de shock, hay que mencionar las investigaciones de BICKEL y FROMMEL, quienes estudiaron detalladamente la leucopenia del shock, pudiendo comprobarse también en el corazón y hasta en los grandes troncos vasculares. Los leucocitos emigran hacia los órganos de shock, tales como pulmones, hígado y bazo. En los pulmones, por ejemplo, se encuentran 10.000-15.000 leucocitos y, en el hígado, 20.000-30.000. La finalidad de esta emigración es la participación de los leucocitos en la lucha contra la noxa anafiláctica. ¿Altera también el antiguo específico, en los individuos sensibilizados, los glóbulos blancos suspendidos libremente en la sangre? HAAHTI estudió en cobayas sero-anafilácticos el comportamiento de los granulocitos neutrófilos bajo la acción del antígeno, utilizando para ello el campo obscuro. Las cantidades elevadas de antígeno (suero) perjudicaron tanto a los animales normérgicos como a los alérgicos, mientras que las cantidades reducidas fueron inactivas en ambos. Tampoco en los alérgicos tuvo lugar una citólisis. Otros autores han descrito la aparición de *leucocitolisinas* en la reacción anafiláctica. Por lo que respecta a las *recientes e importantes investigaciones de* MOESCHLIN, véase el capítulo de HITTMAIR «Problemas hematológicos en la alergia».

Reserva alcalina. La reacción antígeno-anticuerpo tiene influencia sobre el pH del plasma y su *reserva alcalina;* este hecho, tan importante para la comprensión de los síntomas del shock, ha sido una de las cuestiones más estudiadas en los últimos años. MENDÉLÉÉF señala que, en los organismos normales, el pH del plasma se mantiene casi constante, pero que la inyección de una substancia extraña altera el equilibrio físico-químico de la sangre, con lo cual aparecen oscilaciones del pH. En el shock anafiláctico tendría lugar un *desplazamiento hacia el lado ácido.* EGGSTEIN, HIRSCH y LIESK, determinando la capacidad del CO_2 del plasma, comprobaron en perros en estado de shock *una acidosis de instauración rápida y progresiva* que en los animales supervivientes se compensa aproximadamente al cabo de seis horas.

ZUNZ y LA BARRE estudiaron muy detenidamente la influencia del shock anafiláctico sobre el *estado físico del plasma.* Encontraron aumento de los hematíes, incremento de la viscosidad de la sangre total, ligera *disminución de la tensión superficial* y un discreto *aumento del valor refractométrico del plasma.* Estos autores confirman también las afirmaciones de MENDÉLÉÉF, HIRSCH y MILLIAM, al encontrar que, en el shock, el pH de la sangre se desplaza hacia el lado ácido. Según BIGWOOD, en el shock anafiláctico, la reacción de la sangre arterial y venosa se desplaza hacia el lado ácido; la intensidad de este fenómeno es máxima a los 15 minutos. La acidosis por shock no es consecutiva a la alteración respiratoria presente durante el mismo, sino todo lo contrario. No obstante, según los resultados de numerosas investigaciones, parece ser que durante el estado alérgico que precede al shock, existe una *alcalosis.* Véase al respecto el apartado sobre «Equilibrio ácido-base y metabolismo mineral».

Otras importantes *características* de la anafilaxia experimental clásica son:

1. *Transmisión pasiva:* La hipersensibilidad se puede transferir de modo pasivo transfundiendo el suero de un animal tratado previamente con el antígeno, o sea, sensibilizado, a un segundo animal que no lo haya sido. Por lo tanto, en la sangre del primer animal debe existir una substancia de reacción transmisible, esto es, el *anticuerpo,* circulando libremente. Si al segundo ani-

mal se le inyecta unas 24 horas después de la administración del antisuero el antígeno correspondiente, se origina el shock anafiláctico.

2. *Capacidad de desensibilización* al repetir la administración del antígeno cuando la dosis aplicada no provoca la muerte (véase Anafilaxia, página 42).

Según SLEWIJK, FRIEDBERGER y HARTOCH, al concurrir el antígeno y el anticuerpo, tanto «in vitro» como «in vivo», o sea, en el momento del shock, tiene lugar una *desaparición* demostrable *del complemento*. Sin embargo, los ensayos de OLAF THOMSEN pusieron de manifiesto que *la desaparición del complemento no es constante, ni en el shock por anafilaxia pasiva*. DOERR impugna la hipótesis de FRIEDBERGER acerca de la destrucción del antígeno por el complemento más el amboceptor. VEIL y BUCHHOLZ y DEUTSCH y WEISS, particularmente, han señalado también la *desaparición del complemento* en los procesos alérgicos del hombre. La *determinación del título del complemento* puede servir, en algunos casos, para diagnosticar los procesos alérgicos.

Órganos de shock. Las diferencias entre las características del shock en las distintas especies animales se deben, principalmente, a que sus «órganos de shock» no son los mismos. En el cobaya se espasmodiza la musculatura bronquial lisa y, en el conejo, las arterias pulmonares. Esto significa que el *tejido de shock* es el mismo, o sea, la musculatura lisa de todo el organismo y, por tanto, las diferencias estriban en la localización particular de las fibras musculares lisas afectadas. W. H. SCHULTZ ya indicó que la musculatura lisa, en especial la del cobaya, bien sea del intestino, del útero, de la vejiga o de la aorta, reacciona con contracción al adicionar suero, pero no con la adición de plasma. Los órganos de los animales anafilácticos reaccionan más intensamente con el suero homólogo. DALE continuó investigando estos fenómenos y, en sus estudios, comprobó que el *útero* (virginal) *del cobaya anafiláctico reacciona con una fuerte contracción* cuando se le adiciona la proteína empleada para la sensibilización del animal, mientras que el útero normal no reacciona. Al entrar en contacto con el antígeno, el útero anafiláctico pierde su hipersensibilidad, si bien es posible obtener una nueva sensibilización del mismo mediante un prolongado contacto con suero que contenga anticuerpos. También responden del mismo modo al aporte de antígeno los trozos de pulmón de animales anafilácticos perfundidos con solución Ringer. El procedimiento experimental de DALE representa una de las más rigurosas y profundas demostraciones del estado anafiláctico. Está destinado a resolver algunas cuestiones todavía por dilucidar y debería emplearse ampliamente.

A través de los estudios de HALPERN, BIOZZI y BENECERRAF (Inst. Pasteur, París) sobre el papel que desempeñan los *factores irritantes y traumáticos* en la *localización* de los anticuerpos en los órganos de shock, se dedujo que los anticuerpos que se hacen circular por un determinado territorio que previamente ha sufrido un trauma o un estímulo irritante, químico o infeccioso, se encuentran luego fijados en gran cantidad.

Cuando los antígenos introducidos por vía subcutánea o intravenosa experimentan una difusión general por el organismo, se fijan en las células de distintos órganos (ACKROYD).

El conejo muere durante el shock por *paro cardíaco,* aunque DRINKER y BRONFENBRENNER creen que la causa primaria del mismo es un *espasmo de las arterias pulmonares.* Sin embargo, teniendo en cuenta que en el shock se producen, con seguridad, muchos espasmos arteriales en otros territorios, dada la rapidez con que aparece el paro cardíaco del conejo, hay que pensar en un *espasmo coronario.* Sólo mencionaremos las observaciones relativas al shock anafiláctico del *ratón* debido a que tienen interés en relación con la significación de las *suprarrenales* y también con el problema de la histamina. R. WEISER y cols. llegaron, a través de sus ensayos en ratones, al convencimiento de que la *extirpación de las suprarrenales* actúa intensificando el shock anafiláctico, lo cual guarda estrecha relación con los favorables efectos de la *cortisona y ACTH* observados en el shock alérgico humano. MOLNUT demostró en ratas, de un modo evidente, la *importancia que posee la hipófisis.* De sus protocolos experimentales sólo mencionaremos que de 49 ratas hipofisectomizadas y sensibilizadas, 24 murieron en el shock consecutivo a la reinyección, lo que no ocurrió en ninguna de las 39 ratas de control (no hipofisectomizadas). También nos recuerda ello el conocido efecto favorable del ACTH en el hombre.

RACKEMANN señaló que la forma de shock anafiláctico, tipo cobaya, es la más frecuente en el hombre. Dicho autor, basándose en numerosas autopsias, creyó además poder demostrar que *en el shock anafiláctico del cobaya* no es el espasmo bronquial extenso el que conduce a la asfixia, sino la *intensificación de la secreción bronquial y su transformación en un moco muy pegajoso* que, a modo de tapón, obstruiría especialmente los bronquios finos. Sin duda, en el *asma grave humana, se puede demostrar, asimismo, un moco extraordinariamente viscoso,* debido al cual no raramente se asfixian los enfermos.

DOERR no comparte el parecer de RACKEMANN referente a que en el shock alérgico humano se encuentra preponderantemente la forma de tipo cobaya. Nuestra experiencia clínica en alergia nos permite añadir a las ideas manifestadas por DOERR que, *en el hombre, especie altamente diferenciada, la localización principal de la reacción alérgica viene determinada por la constitución orgánica o bien por la superioridad o inferioridad primaria de los diversos órganos o tejidos de shock.*

El hígado como órgano de shock. Ya hemos indicado que el *perro,* en contraposición con el cobaya y el conejo, posee un órgano de shock completamente diferente, que es *el hígado.* En el acceso anafiláctico se encuentra en este animal congestión hepática y estasis sanguíneo en las vísceras abdominales (WEIL). El tejido de shock sería, según DOERR, *el endotelio de los capilares del hígado.*

FISCHLER y DENECKE procedieron de un modo algo distinto: sensibilizaron intravenosamente con ovalbúmina a sus animales (perros) cuyo hígado había sido excluido previamente mediante la fístula de Eck. A las tres semanas practicaban la reinyección, con lo que los animales no sufrían shock alguno. En cambio, si los animales habían sido sensibilizados antes de practicárseles la fístula de Eck y ésta se llevaba a cabo durante el tiempo comprendido entre sensibilización y reinyección, se presentaba el shock, aunque no muy acusado (véase MANWARING); consistía principalmente en descenso de la cifra de leucocitos y de la temperatura. El hígado posee, pues, una evidente importancia en la sensibilización, hecho que

... y DENECKE ratificaron plenamente con la colocación de la fístula de Eck invertida ... completa de la totalidad de sangre de la vena cava inferior a la porta con ... en un punto proximal de la vena cava). Si tras esta operación se sensibiliza al ... por medio de inyecciones practicadas en la pata trasera, es decir, que el antígeno, ... así, se lleva directamente al hígado, con la reinyección los animales presentan ... regular un shock particularmente grave. Este shock no es tan intenso si la sensi... se efectúa a partir de las patas delanteras, o sea, cuando el antígeno no alcanza ... al hígado. FISCHLER cree que la nueva cantidad de proteína introducida con la ... es desintegrada. MANWARING considera que tampoco en el cobaya son los pul... el órgano de shock más importante, sino el hígado. MILLS, DRAGSTEDT y MEAD tam... valoran en gran manera la significación del hígado en el shock anafiláctico, en especial ... conducto biliar principal se halla ligado. RAVDINS demostró que, en caso de ligadura ... vías biliares, el hígado tiene un elevado contenido en histamina. Los autores suponen ... este aumento en histamina es el principal responsable de la intensa reacción de shock.

Los experimentos realizados por TSCHERNIKOW en hígados aislados, procedentes de ... sensibilizados con suero de caballo, también tienen importancia para el conocimiento ... la patología del hígado y de la génesis de muchas alteraciones de las funciones hepáticas. TSCHERNIKOW deduce que la inhibición de la formación de glucosa tiene su origen en ... parálisis del sistema simpático debida al shock anafiláctico. Llama la atención que tanto ... las enfermedades anafilácticas como en las afecciones parenquimatosas hepáticas, el con... de la sangre en complemento está reducido. PAUL y PELY suponen que el hígado ... una importancia decisiva en el mantenimiento de la estructura coloide sanguínea.

Si bien no existe ninguna duda acerca de la importante función del hígado en la anafi... aun no se ha aclarado el mecanismo de esta función, especialmente en relación a la ... o no de tóxicos. En el capítulo dedicado a la *histamina* se hará referencia nueva... a los estudios realizados sobre el hígado.

Según DALE y LAIDLAW, los endotelios de los capilares no necesitan la intervención ... las *fibras nerviosas* para la provocación del shock, pues de sus investigaciones deducen ... la histamina y otros tóxicos shockantes actuarían directamente sobre el endotelio capilar.

Carácter y asiento de la reacción anafiláctica. Cuando los antígenos y los anticuerpos entran en contacto en el interior del organismo, se origina la *reacción anafiláctica,* surgiendo con ello tres cuestiones primordiales, a saber: 1) ¿Esta reacción ocurre en la sangre circulante, es decir, es *humoral*? 2) ¿Se halla ligada a los tejidos fijos? y 3) ¿Se origina además un *tóxico soluble,* en el sentido químico, que ocasiona los síntomas de shock, o es innecesaria e indemostrable semejante teoría? ¿Es más bien un proceso de carácter físico-celular? FRIEDBERGER defendió el primer parecer y supone que el proceso es *puramente humoral.* El antígeno administrado ulteriormente reaccionaría con los anticuerpos circulantes en los humores uniéndose además con el complemento, con lo cual se originaría un producto tóxico de desintegración, o sea, la *anafilotoxina.*

La suposición de la existencia de un tóxico en el sentido químico, se basó en las investigaciones de SCHITTENHELM y WEICHARDT, quienes, en 1912, estudiaron la acción de las proteínas y de sus productos de disociación al ser introducidas parenteralmente. Dichos autores compararon los productos de disociación de elevada molécula, difícilmente dializables y causantes de obnubilación y descenso de temperatura, con aquellos otros de molécula menos complicada, dializables y productores de convulsiones. Los cuerpos ricos en diamino-ácidos son tóxicos *(histonas y protaminas),* siendo, por el contrario, innocuos aquéllos ricos en monoaminoácidos. Las *aminas tóxicas* pueden provenir de aminoácidos no tóxicos. Si se digieren órganos frescos de la misma especie con soluciones de pepsina, innocua en sí, resultan productos de desintegración, tóxicos, que producen síntomas de tipo anafiláctico. SCHITTENHELM y WEICHARDT expusieron, en 1912, la opinión de que el concepto de anafi-

laxia había perdido su carácter particular al identificarlo con la digestión parenteral. También ABDERHALDEN ha dado a conocer experiencias en las que ha conseguido producir síntomas anafilácticos empleando polipéptidos obtenidos sintéticamente.

El incremento de nuestros conocimientos ha dado origen a una serie de corrientes de opinión en favor de que las células y tejidos juegan un papel decisivo en la aparición del shock. En este aspecto hay que considerar, en primer lugar, los capilares, los vasos precapilares y la musculatura lisa. DOERR es uno de los principales representantes de esta tendencia. La orientación de los conceptos en el sentido del origen celular de estos fenómenos se basa especialmente en las observaciones recogidas en la anafilaxia pasiva del cobaya. Una vez administrados el antígeno y el anticuerpo, el shock anafiláctico no se presenta inmediatamente, sino después de un cierto período de latencia (12-24 horas). Este hecho invita a pensar que este intervalo es el tiempo que requiere el anticuerpo incorporado pasivamente para unirse a los elementos hísticos fijos, endotelios capilares o células de los tejidos.

Los ensayos de parabiosis de BESREDKA demostraron, también de un modo muy convincente, que la reacción anafiláctica debe suceder en las células fijas de los tejidos.

Aun cuando esta unión sucede en muchas células hísticas fijas, no todas ellas son capaces de producir síntomas de shock. Éste es originado únicamente por aquellas células de la especie animal correspondiente, cuya alteración se consigue de un modo particularmente fácil, con lo que se provocan fenómenos consecutivos especiales. Estos tejidos, que muestran una disposición especial a responder a la reacción antígeno-anticuerpo, se denominan también «tejido de shock». Así, pues, en el cobaya debería considerarse la musculatura bronquial como el tejido de shock más importante. Su contracción tiene como consecuencia la muerte del cobaya por asfixia. Los partidarios de la teoría celular, en especial DOERR, tampoco consideran demostrada, en contraposición a FRIEDBERGER, la teoría que admite la formación de un tóxico, el cual sería siempre el mismo y correspondería a la anafilotoxina, procedente de la desintegración parenteral de las proteínas más diversas. DOERR expone el siguiente criterio: «Se desconoce si existe un tóxico anafiláctico y su existencia no debe aducirse en ninguna argumentación, toda vez que no ha sido demostrado». Frente a esta teoría, propone la siguiente: «La reacción que se origina entre el anticuerpo fijo a las células y el antígeno administrado actúa, siempre en idéntica forma, sobre determinados elementos hísticos, sin tener importancia la composición química del antígeno correspondiente».

Endotelios capilares y retículoendotelios. Al profundizar en el estudio del proceso anafiláctico resalta, cada vez de un modo más evidente, que los endotelios capilares y los retículoendotelios constituyen las estructuras donde tiene lugar primordialmente la «actio» y la «reactio» de la anafilaxia. Sin embargo, la receptibilidad de los endotelios varía según la especie animal y el órgano; así, según MANWARING, en los perros, los capilares del hígado son las estructuras que poseen una mayor sensibilidad en este aspecto. El estímulo antigénico estimula los endotelios a formar el anticuerpo. Los experimentos de MOLDOVAN y ZOLOG arrojan cierta luz sobre el mecanismo de este fenómeno. Dichos autores inyectan tinta china a cobayas sensibilizados logrando, con ello, influir de un modo antagónico el shock anafiláctico. Las partículas de carbón se depositan, sobre todo, en los endotelios capilares y los autores suponen que los endotelios irritados por la fagocitosis de las mismas, liberan a la sangre una substancia desensibilizante que inhibe el shock. Estos autores pudieron demostrar la aparición de substancias de este tipo en la sangre de los animales de experimentación. De las *pruebas de acumulación* de Hans MEYER, que consiguió impedir la aparición del shock anafiláctico en cobayas sensibilizados activamente contra el suero del caballo, con la inyección intravenosa de coloides susceptibles de ser retenidos por un fenómeno vital, o sea, que pueden bloquear los retículoendotelios (por ejemplo, tinta china y azul

...ño), se dedujo que dichos sistemas constituirían la estructura en que se ...arrollan, principalmente, los fenómenos anafilácticos. Sin embargo, tam... parece ser cierto que un bloqueo previo de estos elementos hísticos impi... la formación de cuerpos anafilácticos de reacción. Invirtiendo los térmi... se pudo demostrar asimismo la importancia de los retículoendotelios en ...anafilaxia. Durante el shock anafiláctico tiene lugar, como era de esperar ...on los ensayos de MEYER, un bloqueo endotelial de las substancias colo... que se pueden atesorar por un mecanismo vital. En los perros nor...les, las células captaron de un 68,9 por 100 a un 94 por 100 de rojo ...ago, mientras que el shock sólo lo sufrieron en un 17,3 por 100 a un ...or 100.

También MUSANTE, SCHITTENHELM y EHRHARDT llevaron a cabo expe...entos de sensibilización de cobayas, conejos y perros con suero de caballo. ...na semana antes de la reinyección, los animales recibieron por vía intrave..., tinta china o una solución de carmín y sosa. MUSANTE les administró ...do férrico sacarado, azul o rojo de tripano, con objeto de provocar una ...umulación de estas substancias en el sistema retículoendotelial. Los animales ...ron reinyectados tres o cuatro semanas después de la primera inyección. ...stos experimentos sirvieron para demostrar, asimismo, *la importancia que ...ene el retículoendotelio en la anafilaxia, ya que su repleción con substancias ...olorantes impedía con frecuencia el desencadenamiento del shock. La extir...ación del bazo* (el bazo es particularmente rico en retículoendotelio) *acentua...ba todavía más dicho efecto.*

La presencia de urticaria y otros exantemas alérgicos parece hallar tam...bién una explicación plausible en *una especial hipersensibilidad regional de los endotelios capilares.* SAMSON describe, por ejemplo, un caso de idiosincrasia al ...veramón, en el que a las 4 horas de ingerir el producto se presentaba enroje...cimiento e hinchazón de la mitad derecha de la cara. Según dicho autor, la ...sensibilidad local de los endotelios vasculares hace comprensible la estrecha ...dependencia respecto a determinados órganos de los síntomas de hipersen...sibilidad.

DOERR se explica el shock alérgico y el anafiláctico, así como los estados ...de crisis alérgica, mediante un proceso de *lisis endotelial,* o sea, como una ...irritación y parálisis de los endotelios correspondientes que, en ciertas circuns...tancias, llega a la muerte de los mismos. Una substancia puede actuar antigé...nicamente sólo cuando puede penetrar en las células productoras de anti...cuerpos, los cuales se hallan ante todo a nivel de los *retículoendotelios.* Del ...mismo modo, hay que comprender también la idea de un «rail», aplicable a los ...semiantígenos.

Así, pues, el mecanismo genuino y principal de todos los procesos anafi...lácticos idiosincrásicos, se desarrolla principalmente en los *capilares,* en los *vasos precapilares* y a nivel de la *musculatura lisa.* Los capilares modifican su calibre, se vuelven permeables y el endotelio experimenta un cambio súbito en su actividad secretora. Debido a la mayor permeabilidad endotelial se ori...ginan fenómenos de edema agudo. Posteriormente, DOERR cayó también en la presentación de un funcionalismo morboso secundario de las células lesio-

nadas, el cual podría consistir en la súbita cesión de *una substancia de efectos semejantes a los de la histamina.* (En las págs. 59 y 60 se encuentran detalles sobre las substancias histamínicas). DOERR explicaba la fácil reversibilidad de los trastornos anafilácticos y su carácter transitorio a través del hecho de que los procesos patológicos correspondientes ocurren en las capas limítrofes —membranas— (teoría de la membrana de DOERR) de las células, basando estas ideas, sobre todo, en los estudios de ROESSLE sobre paramecios.

Al encontrarse la molécula del antígeno con la del anticuerpo fijo a las células tiene lugar, según DOERR, una *descarga eléctrica que alteraría, en mayor o menor grado, el estado de los coloides de las capas limitantes.* Se produce deshidratación, desimbibición, fenómenos que corresponden aproximadamente de una manera cualitativa (no cuantitativa) a los de la *precipitación «in vitro»*, el estado de imbibición de los coloides de las superficies limitantes disminuye, reduciéndose con ello el grado de permeabilidad de la membrana celular. Estas modificaciones físicas originan probablemente *alteraciones biopatológicas* directas en las células respectivas, que pueden provocar incluso la muerte de éstas. Sin embargo, estas alteraciones primarias de la membrana celular desencadenan además otros fenómenos. Según HEIM, la menor permeabilidad de la membrana celular tiene como consecuencia *una acusada tendencia de la concentración de acetilcolina a aumentar.* Por otra parte, cuanto más intensa es la tendencia de la acetilcolina a concentrarse, más marcada es su acción sobre las células del órgano efector. Se produce, pues, un *efecto vagal.*

Sin embargo, y a pesar de todo lo dicho, el mecanismo de producción de los síntomas de shock todavía no está totalmente aclarado. Como es sabido, LEWIS y otros expusieron la idea de que, al ponerse en contacto el antígeno con la célula sensibilizada, ésta liberaría la substancia -H y sería únicamente esta substancia la que, al actuar sobre las células endoteliales, provocaría los síntomas de shock. MOON (Filadelfia), basándose en la evolución aguda del shock cree, más bien, en una acción directa del antígeno sobre la célula endotelial y desestima la teoría de la substancia -H. En cambio, otros opinan que precisamente la rapidez con que se desarrolla el cuadro sólo se puede explicar de un modo correcto suponiendo una acción irritativa sobre el sistema nervioso. Si el estímulo causante del shock no es muy intenso, sigue una rápida y total regresión de los síntomas, pero si aquél es importante, como sucede, por ejemplo, en los casos en que la substancia responsable se aplica directamente y en elevada concentración, en los tejidos respectivos se produce una *inflamación alérgica* (no específica). Esta inflamación local que aparece en el animal anafiláctico, se denomina, como es sabido, *fenómeno de Arthus.* Histológicamente se encuentran las lesiones correspondientes a «inflamación hiperérgica» (ROESSLE), estudiada detalladamente por GERLACH y que, según dicho autor, representa el calibrador más fino de la hipersensibilidad.

¿Interpretación química proteolítica o físico-coloidal? Si bien podemos afirmar que en lo que se refiere a la localización del proceso anafiláctico, en las células de los tejidos impera actualmente una gran concordancia, todavía

persisten divergencias de opinión respecto a si el responsable de la acción sobre las células fijas de los tejidos es un tóxico preformado o no. Los partidarios de la anafilotoxina consideran a los procesos que tienen lugar en la anafilaxia como una reacción proteína-antiproteína, que transcurriría en las células de los tejidos y en la cual probablemente se originarían productos tóxicos de desintegración a consecuencia de la *acción proteolítica del complemento*. Estos tóxicos provocarían contracciones de la musculatura lisa, influirían sobre los capilares y ciertos centros nerviosos y darían lugar a alteraciones metabólicas en los capilares hepáticos. Por el contrario, DOERR, entre otros, niega decididamente que existan razones suficientes que autoricen a aceptar la existencia de un tóxico genuino. En el caso de que la reacción entre antígeno y anticuerpo sucediere, al igual que la del precipitógeno y la precipitina en las células fijas de los tejidos, bastaría un *hecho físico* para explicar la aparición de una alteración celular. Según las ideas de DOERR, en la sensibilización, *la estructura celular sufre una modificación físico-química*. Después de la reinyección, en las células de los órganos de shock se desarrollan cambios que quizás son parecidos a los que se presentan en los procesos de coagulación y a la absorción de ciertas substancias antigénicas en la superficie celular.

Según WIDAL, el shock anafiláctico consiste en una *alteración del equilibrio coloidal* y, por tanto, habla de *coloidoclasia*. Primero se afectaría la sangre y luego también los tejidos: Hemoclasia y coloidoclasia celular. Para WIDAL tendría lugar una floculación coloidal en micelas. Sin embargo, tanto las teorías químicas como las de la adsorción, han sido hechazadas, pues estas floculaciones deberían haberse demostrado «in vitro».

Así, pues, frente a la interpretación *químico-proteolítica*, se alza la *coloidofísica*, que disfruta cada vez de un mayor número de partidarios.

Estos cambios físicos de las células en cuestión provocan, probablemente, *alteraciones* biopatológicas directas *de las funciones celulares;* durante los mismos se liberan substancias químicas tales como la *histamina*, aunque también debe tenerse en cuenta la *heparina* y la *acetilcolina*. Entre otras substancias originadas en el shock anafiláctico y susceptibles de influir en el cuadro del shock, merecen nombrarse la *peptona*. los *fermentos proteolíticos* y las denominadas *slow-reacting substance* (KELLAWAY). Según HEIM, la reducida permeabilidad de la membrana tiene como consecuencia la aparición de una acusada tendencia de la acetilcolina a concentrarse. Cuanto más elevada es dicha concentración, tanto más intensa resulta la acción de la acetilcolina sobre la célula efectora, es decir, se produce una *acción vagal*. DANIELOPOLU defiende la idea de que la *acetilcolina juega el papel principal* y estima que esta substancia tiene más importancia que la histamina, la cual sería una manifestación secundaria del proceso. La acetilcolina constituiría el «primum movens» del shock anafiláctico. En el shock se produciría una *hiperformación de colina* en los tejidos, desde donde ésta pasaría a la sangre a causa de su concentración excesivamente elevada, originándose una *acetilcolinemia* que estimularía la secreción de adrenalina. DANIELOPOLU considera *la hiperproducción de histamina como un factor secundario*, ya que todo órgano en estado

funcional, da lugar a productos metabólicos, la histamina entre ellos. Recientemente, se han realizado numerosos e importantes experimentos que apoyan de nuevo una hipótesis que acepta la puesta en libertad de una histamina preexistente ya en las células en forma combinada.

La acción de la colina y de la histamina se acentúa asimismo, según ALBUS y HEIM, gracias a que en los estados alérgicos se halla reducida la actividad de la *colinesterasa* y la de la *histaminasa*. DALE cree que la acción de la acetilcolina se extingue rápidamente porque es destruida por un proceso fermentativo. La histamina liberada en la reacción antígeno-anticuerpo, inhibe la colesterinasa, la cual sintetiza colina a partir del ácido acético. *El máximo grado de inhibición de la colinesterasa* se halla en los *estudios exudativos* de las enfermedades, es decir, en el estadio de la alteración aguda de la permeabilidad de EPPINGER. La inhibición más extensa de la colinesterasa coincide, asimismo, con una relativa disminución de la albúmina y aumento de la globulina en los estadios de inflamación aguda. Tanto la colinesterasa como la albúmina se forman en el hígado, cuyas alteraciones parenquimatosas se acompañan de una reducción en la formación de colinesterasa. STÜTTGEN sostiene que la inhibición de la colinesterasa sérica en el shock anafiláctico es debida a los efectos de la movilización de la histamina desde las células a la sangre. La histamina es desaminada a través de un mecanismo de oxidación por la histaminasa y despojada con ello de su actividad biológica.

Posiblemente tenga interés recordar que ya en 1926, en la primera edición de nuestro libro, escribíamos en la página 25: «Dado que la colina equivale a un tóxico de pronunciada actividad parasimpática, no es nada improbable que en ciertas circunstancias actúe también como un tóxico shockante y, cuando menos a causa de su acción vagal, podría acentuar la predisposición alérgica». Además, citábamos un trabajo de KLEE y GROSSMANN, referente a las acciones de la colina, según el cual, en dos enfermos propensos a sufrir jaqueca, se provocó mediante la inyección de colina una crisis típica de migraña, e indicábamos que es preciso pensar en la importancia de la colina en lo que respecta a ciertos fenómenos alérgicos.

LEWIS comprobó ya en 1927, que en la urticaria facticia, por ejemplo, y en la alergia al frío, la liberación de histamina es la causa de los síntomas, deduciendo que todas las lesiones e irritaciones celulares y, entre otras también las producidas por los rayos ultravioletas, tienen como consecuencia una secreción de histamina.

Así, pues, las principales substancias que se originan en la reacción antígeno-anticuerpo, son la *acetilcolina* y la *histamina,* pero la irritación de las células correspondientes provoca, además, la formación de otras substancias, tales como la *leucotaxina,* que es un polipéptido que se forma en los exudados inflamatorios y aumenta la permeabilidad facilitando, como indica su nombre, el paso de los leucocitos a través de las paredes de los capilares. Además, a partir de las células lesionadas, se puede formar un factor estimulante de la leucocitosis, el LPF (Factor promotor de leucocitos), que es un polipéptido difusible y termostable. En la proteólisis que tiene lugar en los focos inflamatorios, se origina una substancia llamada *necrosina,* tóxica para las células normales, y otra, la *pirexina,* que provoca la fiebre; se forma, por último, un

factor productor de eosinofilia y otro leucopenizante. Es evidente que, además de la acetilcolina y de la histamina, todas estas substancias pueden imprimir sello en los fenómenos consecutivos a la reacción antígeno-anticuerpo y es *del todo punto cierto que las diversas enfermedades alérgico-anafilácticas no deben ser consideradas simplemente como una intoxicación histamínica.* DOERR consideró que esta teoría era totalmente errónea, pues, según su opinión, está comprobado que el estado designado como inmunidad puede ser, tanto en el cobaya como en el perro, una inmunidad frente a la histamina.

Toxicos de shock (independientes de la sensibilización anafiláctica). Todavía no es posible decidir con seguridad si la anafilaxia experimental típica está determinada por una anafilotoxina química o bien por procesos celulares físicos. No obstante, debemos mencionar unos fenómenos similares a los alérgicos, los cuales es dudoso que puedan identificarse todos con la anafilaxia experimental. Existe, pues, la posibilidad de que los síntomas del shock, los síntomas del complejo alérgico, también puedan ser provocados por otros medios aparte del mecanismo anafiláctico experimental típico; estos medios seguramente son tóxicos químicos que, por ello, merecerían nuestra atención, independientemente de la importancia que puedan poseer en la anafilaxia verdadera. *En la desintegración de las substancias proteicas se originan realmente productos tóxicos capaces de desarrollar una acción que podría denominarse «anafilactoide».* Estos productos han sido denominados también *«tóxicos de shock»*. Recordemos nuevamente las investigaciones de SCHITTENHELM y WEICHHARDT, ya expuestas antes (pág. 55), sobre los productos tóxicos de la desintegración proteica.

Los polipéptidos y aminoácidos son atóxicos. Sólo pueden desarrollar una acción tóxica los productos de disociación de los aminoácidos.

Dentro de los fenómenos de desintegración hay que considerar:

Desaminación (separación de NH_3) por oxidación, por reducción, por hidrólisis.	Decarboxilación (el grupo carboxilo se elimina como CO_2).

Cuando la decarboxilación y la desaminación actúan conjuntamente, se originan aminas.

A partir de la fenilamina: feniletilamina.

A partir de la tirosina: tiramina.

A partir de la histidina: histamina (β-imidazoliletilamina).

A partir del triptófano: indoletilamina, etc.

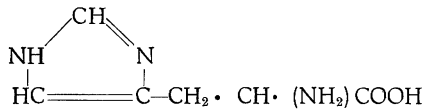
En esta lista hay monoaminas (por ejemplo, la tiramina) y diaminas (como la histidina).

Las aminas más activas son las diaminas cíclicas (estructura anular y una cadena lateral con dos átomos de C) siendo la histamina la más importante de entre ellas. La *intoxicación histamínica es comparable, casi punto por punto, a los síntomas de la anafilaxia,* siendo BIEDL y KRAUS, los primeros que la relacionaron con el ataque anafiláctico.

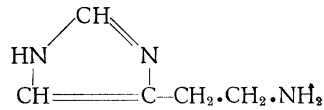
Estos productos de disociación, y en especial su acción sobre la presión sanguínea y la musculatura lisa, han atraído la atención de los más diversos campos de investigación.

También se producen fenómenos autolíticos en la *destrucción estéril de los tejidos,* y el conocimiento de ello invita a considerar al shock traumático desde nuevos puntos de vista. Según BAYLISS, en el shock traumático hay que tener en cuenta a la histamina como substancia lesiva. La histidina, substancia predecesora de la histamina, entra en la composición de la mayoría de las proteínas. La histamina pasa a la sangre a partir de los tejidos lesionados. En todo caso, la histamina determina el mismo estado que aparece también en el shock traumático (HOOKER). Dada la importancia que, según todas las apariencias, parece corresponder a la histamina y substancias similares en los fenómenos alérgicos, es necesario profundizar más en los resultados obtenidos en las investigaciones efectuadas sobre esta importante substancia.

HISTAMINA. Se origina a partir del aminoácido histidina por separación del grupo carboxílico.



histidina



β-imidazoliletilamina = histamina

La actividad biológica de la histamina se puede resumir en el esquema siguiente:

Cobaya	Conejo	Perro
Espasmo bronquial, prurito.	Espasmo de las arteriolas pulmonares.	Espasmo de los vasos hepáticos; disminución de la presión sanguínea.

2. Contracción intestinal.
3. Antagonismo respecto a la atropina y a la cafeína.
4. No provoca disminución de la coagulabilidad de la sangre.
5. Prurito, enrojecimiento, formación de habones en la piel humana.
6. Contracción uterina.
7. La tolerancia de las distintas especies animales frente a la histamina es paralela a su sensibilidad a las reacciones anafilácticas.
8. Estímulo de las secreciones.
9. Aumento de la permeabilidad del endotelio capilar.
10. Acción sobre las terminaciones del sistema nervioso vegetativo (autónomo más simpático).

A primera vista, una actividad tan ampliamente coincidente *parece demostrar la identidad de la anafilaxia con la acción histamínica,* o bien sugiere que la hipotética anafilotoxina es idéntica a la histamina. Sin embargo, según DOERR, en contra de ello existen las siguientes razones:

1. La histamina sólo disminuye en grado escaso la coagulabilidad sanguínea y a veces la eleva.

2 No se conduce de una manera totalmente idéntica en la producción de la fiebre (LASCHKE).

3 En el cobaya, entre el shock anafiláctico y el histamínico existen analogías parciales, pero en modo alguno identidad absoluta.

4 SMITH comprobó que la quinina intensificaba el shock anafiláctico en el conejo y en el cobaya; con ella, la dosis mínima letal se reduce a una tercera o décima parte de la necesaria en los testigos. Sin embargo, el umbral de sensibilidad a la histamina no se eleva.

5 Los cobayas mueren frente a mayores o menores dosis de antígeno, según el grado de hipersensibilidad individual. En cambio, una cantidad determinada de proteína antigénica siempre originará la misma cantidad de histamina. El que los animales poco sensibles tuvieran, como se ha pretendido, menor cantidad de fermento, no podría justificar el hecho de que al aumentar la cantidad de albúmina antigénica administrada podamos intensificar el shock.

6 La repentina transformación de la proteína celular en histamina, no es posible sin destrucción celular.

7 BERGER y LANG estudiaron el efecto histológico de las inyecciones de histamina, no encontrándolo idéntico, sino, por el contrario, fundamentalmente distinto al producido por la reacción idiosincrásica.

En todo caso, la investigación no ha aportado ninguna demostración convincente de la hipótesis histamínica de la reacción idiosincrásica.

FRIEBEL, en especial, ha estudiado detalladamente en el asma las diferencias existentes entre los casos de génesis alérgica y las producidas por la histamina, pudiendo demostrar que en el asma alérgica la disfunción secretora bronquial constituye el síntoma esencial, mientras que en el asma histamínica del cobaya lo es la contracción bronquial (por lo demás, también provocable por la acetilcolina). SOEHRING considera muy razonable pensar que la responsabilidad del desencadenamiento de la reacción alérgica debe atribuirse a una suma de diversas substancias del propio organismo procedentes, sobre todo, de los productos de disociación del metabolismo proteico, originados durante el curso de la reacción antígeno-anticuerpo.

Según las más recientes investigaciones, cada vez existe menor duda respecto al concepto de que la acción alérgico-anafiláctica de shock es motivada por una *lesión* importante *de las células fijas de los tejidos*. Recordemos las endoteliosis de DOERR (véase pág. 57). ¿Podrían liberarse substancias semejantes a la histamina, no ya por disociación fermentativa de un antígeno proteico, sino tal vez por *alteración* o incluso muerte de las células fijas de los tejidos? Últimamente, LEWIS ha considerado tal posibilidad como muy probable. Dicho autor sostiene y pretende haber demostrado en numerosos trabajos, que los habones originados por la irritación *mecánica* de la piel (urticaria facticia) son debidos a la *liberación de substancias del tipo de la histamina,* como consecuencia de una alteración celular. También cree que en la acción anafiláctica, a consecuencia de una lesión celular primaria, se liberan *substancias semejantes a la histamina,* las cuales desarrollarían sus efectos característicos en la musculatura lisa y en las células endoteliales. Según HASE, en la reacción cutánea positiva frente a las substancias proteicas, la proteína sólo actúa como estímulo y el habón está originado por un producto intermedio de tipo histamínico. BEST y cols. demostraron que la histamina se encuentra en muchos órganos en forma combinada y en cantidad considerable, sin que se

conozcan bien las moléculas conjugadas con ella. Su liberación desencadena los intensos efectos mencionados. También hay que hacer hincapié en que los denominados antihistamínicos no actúan únicamente como antagónicos de la histamina.

LEWIS y HARMER publicaron, en 1927, un trabajo en el que describían la obtención, por medio de un peine, de más de 100 habones en pacientes con predisposición para la urticaria facticia. De este modo producían una reacción general, consistente en enrojecimiento de la cara y elevación de la temperatura en la mucosa de las mejillas, parecida a la que se origina tras la inyección subcutánea de 0,3 mg de histamina. La máxima elevación de la temperatura fue de 1,1°.

Aun cuando la histamina no sea el único factor desencadenante de los síntomas del shock alérgico, hay que aceptar, cuando menos, que su característica acción sobre las células condiciona una parte esencial de los síntomas alérgicos. Las investigaciones de BARTOSCH, FELDBERG y NAGEL ponen de manifiesto que, en el edema de pulmón alérgico experimental, el contenido en histamina del líquido que perfunde el pulmón se eleva desde 22 mg aproximadamente al cuádruple, para después del shock descender a 2-4 mg. Tanto en el hombre como en la experimentación animal, se puede demostrar durante el curso del shock alérgico el paso de histamina desde las células de la sangre al plasma.

Entre otros agentes irritantes y lesivos para las células y totalmente inespecíficos, que provocan la liberación de histamina y otras substancias similares y que pueden penetrar en los tejidos, se han mencionado la adrenalina, la colina, el simpatol y la digitoxina. La secreción de histamina parece hallarse en relación con ciertos procesos oxidativos. También provocan fenómenos similares numerosos medios irritantes de la piel, tales como el aceite de mostaza, la cantaridina y el aceite de terpentina. Asimismo tiene interés el hecho de que, mediante la invasión de mayores cantidades de histamina, se produce una intensa secreción de adrenalina en las suprarrenales, la cual tiene efectos antialérgicos. Para la disociación de la histamina el organismo dispone de un fermento, la *diaminooxidasa* o *histaminasa,* que actúa con relativa lentitud, o sea, que su actividad fermentativa es poco rápida. La histaminasa se ha empleado, también clínicamente, como medicamento, bajo la denominación de *torantil,* pero su eficacia es escasa.

Los estudios relativos al contenido en histamina de la sangre y tejidos de los enfermos alérgicos, no han dado por resultado la comprobación de un aumento de la misma en todos los casos. También pueden provocarse inundaciones de histamina por la acción directa de veneno de abeja o de serpiente, con su acción correspondiente sobre las células y órganos, de modo que en tales casos cabría esperar la presentación de reacciones anafilácticas. ALIN (Estocolmo), estudió unas 130 cepas bacterianas en relación con la formación de histamina por parte de las mismas, y unas 200 en lo que se refiere a la inactivación histamínica. Se comprobó la formación de histamina en bacilos gram negativos tales como escherichia coli, proteus, salmonelas, grupo shigella, mientras que la capacidad de inactivar la histamina se descubrió en

las pseudomonas y, en proporción reducida, en algunas formas de escherichia coli. No fue posible aislar histaminasa de estas bacterias. De entre las numerosas «*aminas-biógenas*», SOEHRING destaca, en especial, la *enteranina* o *serotonina*, idéntica a la 5-oxitriptamina. En los últimos tiempos se han efectuado numerosos estudios sobre esta substancia activa del organismo; ha sido encontrada en las plaquetas y a lo largo del tracto gastrointestinal y SOEHRING ha intentado demostrar la importancia de su *intervención* en los estados de reacción alérgica.

FELDBERG y KELLAWAY se han referido aún a otras substancias que se liberan en el shock y que derivan probablemente de la lecitina; han sido denominadas *Slow-Reacting-Substance*. Ulteriormente se ha descubierto que diversos compuestos químicos muy diferentes poseen la propiedad común de liberar histamina de los tejidos de los mamíferos sin provocar grandes cambios estructurales.

La serotoxina. Respecto al problema de si el factor responsable de los trastornos anafilácticos es un tóxico o un fenómeno físico-celular, tiene asimismo interés la observación de que, también «in vitro», es posible obtener una acción tóxica a partir del antígeno y del anticuerpo anafiláctico correspondiente (o sea, de la precipitina y del precipitógeno). Este fenómeno se explicaría, según FRIEDBERGER y seguidores, admitiendo la formación de una anafilotoxina soluble. Sin embargo, hay que tener en cuenta que DOERR y BERGER, empleando el interferómetro, no pudieron demostrar, en el tubo de ensayo, la aparición de ningún fenómeno químico en la reacción entre precipitina y precipitógeno. Si simplemente se deja envejecer suero de caballo (evitando su alteración por contaminación bacteriana) o se agita con tierra de infusorios, caolín o fibrina, se origina en el mismo una «capacidad» vasoconstrictora, como puede demostrarse fácilmente con el dispositivo experimental, de LÄWEN-TRENDELENBURG (HAUDOWSKY y PICK).

Otros autores que aceptan la existencia de procesos físicos y químicos combinados creen que, mediante la floculación, se separarían los antifermentos, con lo cual se produciría una disociación proteica, con productos finales tóxicos. El suero suministraría las proteínas, puesto que entre las substancias que originan floculación también hay que tener en cuenta algunos elementos no proteicos. Sin embargo, recordando que KRUIF y GERMAN hallaron una disminución del nitrógeno amínico alifático, coincidiendo con el proceso de adquisición de propiedades tóxicas, debe considerarse cuando menos dudoso y, desde luego, no demostrado, que ocurra esta desintegración proteica.

Relaciones entre anafilaxia y coagulación sanguínea. Otros autores tales como NOVY y CUNNINGHAM, también sostienen que la serotoxina es un tóxico químico, no un estado físico. Sin embargo, según CUNNINGHAM, la denominada intoxicación por anafilotoxina (serotoxina) no guarda ninguna relación con la anafilaxia verdadera. Ésta se halla ligada a la permanencia en la célula de los anticuerpos proteicos específicos. La acción de la anafilotoxina (serotoxina) se produciría al inyectar por vía intravenosa las substancias más diversas. Además, hay que hacer constar que, en este caso, el

tóxico no proviene de las substancias proteicas inyectadas, sino del *plasma sanguíneo* del animal de experimentación inyectado. Parece ser que los *procesos de coagulación* tienen importancia en muchas de estas acciones tóxicas. El plasma sanguíneo del estadio que precede a la coagulación es siempre tóxico.

La *protrombina,* elemento equiparable a la pieza de unión del complemento, desempeña, evidentemente, un papel esencial en el *shock anafiláctico.* La *germanina* y el *salvarsán* producen una alteración irreversible de la protrombina. La sangre de conejo puesta en contacto con germanina, no se coagula. La protrombina se altera de tal modo por la germanina, que *pierde sus propiedades complementarias.* La germanina podría impedir la aparición del shock, puesto que el desencadenamiento del mismo dependería de la liberación de protrombina (v. FALKENHAUSEN).

Trataremos de un modo breve del proceso de la coagulación sanguínea, tan sumamente complicado pese a los conocimientos actuales sobre el mismo, y nos limitaremos a estudiarlo únicamente en sus aspectos relacionados con los fenómenos anafilácticos. Todo el proceso de la coagulación es, como dice Hans SCHMIDT, «una hilera y amalgama de reacciones en cadena, muchas de las cuales no se conocen todavía con claridad. Muchas substancias (los «factores») participantes en las reacciones de la coagulación son, precisamente, elementos inactivos que necesitan ser activados por profermentos para convertirse en fermentos. En determinadas circunstancias, por ejemplo, a causa de una herida, ciertos productos de los trombocitos y células de los tejidos inician la formación de trombina, dando lugar, de ese modo, al proceso de la coagulación y al cierre de la herida. Cuando sobreviene un proceso morboso en los endotelios vasculares (heridas, etc.) se produce una modificación de las condiciones de las superficies limitantes que provoca la aglutinación de los trombocitos, fenómeno que puede ir seguido de trombosis o de accidentes embólicos. Algunos factores patológicos, tales como las toxinas bacterianas, así como la histamina, pueden disminuir la capacidad de resistencia de la pared capilar. Tan pronto como aparece una coagulación sanguínea, ya sea intra- o extravascular, las substancias de los trombocitos y de las células hísticas, desencadenan la mencionada reacción en cadena de la coagulación que conduce a la formación de fibrina, aproximadamente con el siguiente orden: Activación de la *tromboquinasa;* formación de *trombina,* fermento específico de la coagulación; *coagulación* del fibrinógeno (formación de fibrina); retracción de la fibrina; *fibrinólisis.* Los *trombocitos* poseen *enzimas* activadoras de la protrombina y se hallan dotados de una tendencia especial a la *aglutinación.* En relación con el tema que tratamos, ante todo es digno de atención el hecho de que en el *shock anafiláctico* y en el *fenómeno de Arthus* (anafilaxia hística), tiene lugar una reducción del número de trombocitos. Además, también es importante el que en la sangre oxalatada de los individuos alérgicos aparezca en poco tiempo un *incremento de la aglutinación de los trombocitos* y de su capacidad de adhesión cuando se adiciona al plasma oxalatado una cantidad pequeña, pero suficiente, de alérgeno. Todavía no se ha aclarado la naturaleza de

este proceso, ya que, hasta el momento actual, ha sido imposible demostrar la presencia de anticuerpos en los trombocitos. También las toxinas del tétanos, los venenos de abeja y de serpiente, y los tóxicos de la gangrena gaseosa y de los estreptococos de la escarlatina, pueden provocar la aglutinación de las plaquetas. La tromboquinasa se encuentra, sobre todo, en los tejidos pulmonar y cerebral y es de naturaleza compleja. Sin embargo, todavía no se conoce totalmente el proceso exacto que se desarrolla en la activación de la tromboquinasa.

Como es sabido, para impedir «in vitro» la coagulación sanguínea, se emplean ciertos electrólitos, oxalato, citrato y fluoruro de sodio, que se combinan con el calcio necesario para la coagulación. Con objeto de disminuir «in vivo» la tendencia a la coagulación, se emplean la heparina, la dicumarina, el tromexano, etc. El elemento precursor de la trombina, la *protrombina,* es una glucoproteína hidrosoluble y estable que es sintetizada, según las experiencias de LASCH y ROSA, en las mitocondrias de las células hepáticas. Partiendo de los cuatro factores participantes en el proceso de la coagulación: fibrinógeno, protrombina, tromboquinasa y calcio, QUICK elaboró su conocido procedimiento para determinar la cantidad de protrombina que existe en el plasma (véanse los tratados de Análisis clínicos).

Tan pronto como el fibrinógeno (sol) se transforma en fibrina (gel) sobreviene la coagulación. La heparina, uno de los factores que poseen actividad antitrombínica, se forma en las *células cebadas* de los tejidos, encontrándose en el citoplasma de las mismas. La *fibrinolisina* o plasmina es una *proteasa sérica* que normalmente se halla en forma de profibrinolisina inactiva. De los tejidos se puede extraer una fibroquinasa que puede activar «in vitro» a la profibrinolisina. Las *estrepto-* y *estafiloquinasas* de procedencia bacteriana, actúan de la misma manera. Ante la estreptoquinasa, la fibrina se solubiliza, pero no así el pus, el cual únicamente se disuelve frente a la *estreptodornasa* (desoxirribonucleasa) que proviene del estreptococo -A. La estreptoquinasa se diferencia de la estafiloquinasa en su acción enzimática.

También tiene importancia para nosotros el hecho de que *los procesos anafilácticos,* especialmente cuando las reacciones antígeno-anticuerpo transcurren en el *sistema vascular,* se acompañan de formación de fibrinolisina.

La tuberculina y la anafilaxia experimental verdadera. Así, pues, ¿qué clase de relaciones con la anafilaxia experimental guardan los fenómenos que se observan en las experiencias con tuberculina en el hombre y en el animal? ¿Es acaso la tuberculina un antígeno? Primeramente hay que señalar que, según LÖWENSTEIN y PICK, la tuberculina antigua de KOCH *no da ninguna de las reacciones de las proteínas,* se halla *libre de biuret* y, por su carácter, es similar a los polipéptidos. Tampoco se trata de *ningún precipitógeno.* Pero precisamente los experimentos que realizó Roberto KOCH en cobayas con la tuberculina, fueron los primeros en los cuales el descubridor de la misma utilizó el nombre hipersensibilidad. Ya en el año 1891, los experimentos iniciales de KOCH demostraron que un cobaya tuberculoso reacciona de una manera distinta a como reacciona un cobaya frente a la inoculación

y, precisamente, que la respuesta es en el sentido de una sensibilidad elevada y más o menos localizada. No obstante, la infección no es lo mismo que la inyección de tuberculina. Consta que en los hombres y en los animales sanos, no tuberculosos, la tuberculina no actúa como anafilactógeno. En cambio, las personas y animales infectados por el germen tuberculoso, ante una nueva contaminación presentan los conocidos fenómenos consecutivos, locales y generales, de grado intenso, que demuestran la peculiar modificación que ha sufrido la capacidad de reacción de la piel y del foco.

En animales alérgicos (inoculación previa en los testículos con bacilos obtenidos del hombre y del conejo; 21 días más tarde, reinfección intravenosa o intratraqueal con bacilos de Koch bovinos y humanos, vivos o muertos) se observan, en la mayoría de los casos, al cabo de 48 horas y siempre dentro de los 8 primeros días, modificaciones roentgenológicas que casi siempre consisten en un *gran infiltrado* y que a menudo, especialmente cuando se han empleado bacilos poco virulentos, son capaces de regresar ampliamente. En otros casos, se aprecia la formación de cavernas y diseminaciones broncógenas del proceso. En cambio, tras la primoinfección, las modificaciones roentgenológicas aparecen lo más pronto después de 9 días y se presentan generalmente con el cuadro de una tuberculosis diseminada, con tendencia a la progresión y a la confluencia. En estos estadios posteriores se originan, por autoalergización, grandes infiltrados. Así, pues, con estos estudios se comprueban las observaciones clínicas relativas a que *la existencia previa de una tuberculosis condiciona una alergia frente a la nueva infección, la cual debe ser considerada como una protección contra la destrucción del organismo.* Ya es sabido que LYDTIN, entre otros, impugnó la posible importancia de la *alergia en la evolución de la tuberculosis,* haciendo depender el curso de la enfermedad, única y exclusivamente, de la resistencia natural.

Debemos indicar que la denominada *tuberculina antigua,* en estado bruto, contiene polisacáridos de los bacilos tuberculosos, cosa que no sucede con la tuberculina purificada (G. I.) «Hoechst». La tuberculina pura y el polisacárido obtenido de los bacilos de Koch, representan *dos antígenos distintos.* Como ya se ha señalado, la tuberculina antigua fue la primera substancia con la que el propio KOCH *provocó una reacción de hipersensibilidad.* Este mismo autor demostró el hecho actualmente conocido por todo el mundo de que, en los enfermos con tuberculosis activa, la tuberculina produce una *reacción cutánea* más o menos intensa, al ser inyectada por vía cutánea o intracutáneamente (fenómeno de Arthus, véase pág. 89). En *inyección subcutánea* provoca una *reacción focal, fiebre y síntomas generales.* Además, se ha demostrado que en el sentido discutido en la página 70, variando las condiciones de experimentación, puede obtenerse la *anafilaxia* o bien la *alergia* (en sentido estricto, véase pág. 70).

1. En la *prueba de Schultz-Dale,* con la solución de tuberculina se puede provocar la contracción específica del útero aislado, no sólo en los cobayas infectados con bacilos tuberculosos, sino también en cobayas normales pero sensibilizados con proteínas de los bacilos de Koch; este fenómeno puede comprobarse incluso en experiencias de transmisión pasiva, o sea,

trata del mismo fenómeno de la *anafilaxia experimental clásica,* descrito la pág. 49.

Si se practica una reacción cutánea o intracutánea con *tuberculina* una persona o animal contaminados de tuberculosis o, según FREUND, también en un animal sensibilizado mediante una gran cantidad de bacilos Koch muertos, se origina una reacción hística específica, *pero de aparición tia* (un fenómeno de Arthus), que no se presenta en el individuo normal. la hipersensibilidad *no se transfiere ni humoral ni pasivamente* y, por anto, al igual que la fiebre del heno, responde a una alergia específica el sentido estricto, por ejemplo, de COCA, Hans SCHMIDT, etc.). F. SEIel y cols. han demostrado que el verdadero antígeno de la tuberculina es substancia *albuminoidea,* una proteína, la cual puede separarse de los latos de carbono (polisacáridos) existentes igualmente en la bacteria.

Más recientemente se han adquirido nuevos conocimientos importantes lativos a la acción de las substancias que constituyen el bacilo de Koch en particular, su *cápsula.* En primer lugar, LEWIS y LOOMIS han demostra- que los cobayas tuberculosos poseen mayor capacidad para la formaón de anticuerpos frente a los antígenos más diversos que los no tubercu-, o sea, que los antígenos de los bacilos de Koch poseen una especie acción activadora de los otros antígenos. Esto indujo a FREUND a emlear bacilos tuberculosos muertos (y otras bacterias ácido-resistentes) en spensión en parafina, como *coadyuvantes de algunos antígenos proteicos.* De este modo, este autor originó, frente a un alérgeno como la ovalbúmi-, una *capacidad de acción retardada* comparable a la reacción típica tuerculínica. Se observó, incluso, que la sola administración del extracto capular del bacilo de Koch basta para conseguir el mismo efecto. FREUND y laboradores han aventurado la hipótesis de que las substancias contenilas en los bacilos ácido-resistentes promueven, en el organismo, la *formaón de células epitelioides* que constituirían, a su vez, las estructuras en e se producen los anticuerpos. Según STERNBERG y SAENZ, entre otros, es probable que el *aceite de parafina* extraiga la substancia activa de los bacilos ido-resistentes que, ni la parafina ni los bacilos de Koch muertos, poseen r sí solos.

Una vez comprobado que los cobayas tuberculosos, colocados en estado de shock alérgico ligero mediante la tuberculina, mostraban síntomas de *hemolisis,* se dedujo que la *tuberculina modifica el volumen globular de los animales alérgicos a la misma* (no normales), acrecentándose el volumen medio de los hematíes, hasta que sobreviene la hemólisis. En *la serie blanca* ocurre una acción muy similar. Por otra parte, parece ser que en los últimos cultivos envejecidos de casi todas las bacterias patógenas, se hallan substancias de acción leucocitaria. FAVOUR y cols. han demostrado que, tanto los glóbulos rojos como los leucocitos y los linfocitos, son sensibles a la tuberculina, ya que es evidente que ésta es absorbida por los mismos. Este hecho se confirmó al comprobar CHASE y cols. que la *alergia tuberculínica* es transmisible por las células poseedoras de anticuerpos.

Hans SCHMIDT, basándose en el efecto citotóxico específico que ejerce la tuberculina sobre los leucocitos y los cultivos de tejidos procedentes de animales alérgicos a la misma, considera demostrado que la descendencia celular obtenida en cultivos de tejidos, a partir de células animales que en el organismo vivo habían entrado en reacción con antígenos bacterianos, poseen también, en el ulterior *cultivo «in vitro», capacidad para reaccionar con el mismo antígeno, por lo menos durante unas cuantas generaciones celulares.* Probablemente, el antígeno adquirido «in vivo» se conserva en las células sembradas en el cultivo de tejidos, de tal modo que ciertas moléculas proteicas de las células de las nuevas generaciones, adquieren también la función de anticuerpo.

Durante todo el tiempo que las nuevas células engendradas continúan poseyendo esta «proteína-anticuerpo», son aptas para reaccionar alérgicamente frente al antígeno administrado.

Únicamente los bacilos de Koch vivos de la misma especie (o sea, por ejemplo, del tipo humano en el hombre), son capaces de provocar inmunidad frente a la tuberculosis y, según los estudios realizados por SELTER, entre otros, sólo confiere una protección activa, la existencia actual de una tuberculosis activa por débil y latente que sea.

De todo lo dicho puede concluirse que sólo los sujetos afectos de tuberculosis muestran alergia frente a un *determinado* alérgeno, la tuberculina, aunque ésta no puede considerarse como antígeno en el sentido de la anafilaxia experimental y, por lo tanto, se plantea la cuestión de si la alergia de los tuberculosos se halla dirigida específica y exclusivamente contra la tuberculina, o bien también a otras substancias contenidas en el bacilo tuberculoso. De los estudios de SELTER, resulta que en los tuberculosos también existe una alergia frente a otras substancias bacterianas, como por ejemplo, frente a una *proteína de los colibacilos.*

Si se provoca simultáneamente una reacción cutánea frente a la proteína de los bacilos de Koch, y otra frente a los colibacilos, al cabo de 24 horas se puede observar que no existe ninguna diferencia entre ambas; a menudo, la reacción frente a la proteína colibacilar es incluso más intensa. No obstante, ulteriormente se evidencia una cierta diferencia, ya que la reacción frente a los bacilos de Koch evoluciona con mayor lentitud. Estas experiencias producen, pues, la impresión de que, *en un determinado estadio, la enfermedad tuberculosa condiciona una elevación inespecífica de la alergia cutánea.* La tuberculina no parece desempeñar en este fenómeno ningún papel esencial distinto al de los otros alérgenos bacterianos. No obstante, la tuberculina contiene, evidentemente, substancias que poseen una *intensa acción alergénica general,* hecho que la mayoría de los autores, como más adelante veremos, han aprovechado para el tratamiento alérgico inespecífico del asma.

El anticuerpo anafiláctico. La acción del antígeno sobre las células hísticas libres y aún más sobre las fijas, y especialmente las de los endotelios capilares y del retículoendotelio, origina el llamado *anticuerpo* anafi-

...ctico o *cuerpo de reacción*. Según las ideas modernas, los anticuerpos se ...n de considerar como *globulinas modificadas* que se forman del mismo ...odo que las globulinas séricas normales y que, al igual que éstas, se hallan ...metidas al metabolismo proteico y se destruyen también como aquéllas. Actual...nte sabemos con certeza, sobre todo gracias a las recientes investigacio...s químico-inmunológicas de E. A. KABATS, que los anticuerpos son globu...nas séricas modificadas por la *estructura específica del antígeno*. En relación ...n el proceso que se desarrolla en la formación de los anticuerpos se han ...mitido dos teorías. Según BREINL y HAUROWITZ, entre otros, el anticuerpo ...e introduce en la célula hasta el sitio en que tiene lugar la síntesis globu...ica, alterando allí dicho proceso y modificando la globulina, de tal modo ...e ésta conserva indefinidamente una afinidad para el antígeno. Los núcleos ...lulares parecen ser el punto central de la síntesis proteica (CASPERSSON, ...41). HAUROWITZ (1953), inyectando a conejos por vía intravenosa proteí...as previamente marcadas con yodo, encontró la mayor parte de este antígeno ...n los microsomas del hígado de los mismos. Pocos minutos después de la ...yección, el antígeno se haya concentrado en las mitocondrias y en los ...cleos. Es posible que los anticuerpos se formen principalmente en estos ...lementos. Es evidente que en la formación de los anticuerpos participan ...versos tipos de células y distintos órganos y tejidos. Importantes estudios ...fectuados con antígenos marcados radiactivamente y anticuerpos cargados ...e fluoresceína, han mostrado la presencia de los antígenos inyectados en las *células fagocitarias* de los tejidos, tales como las células estrelladas de Kupffer, las *células del retículo* del *tejido linfático y esplénico*, así como en los *linfocitos maduros*, pero no en los leucocitos polinucleares. Los antígenos proteicos permanecen mucho más tiempo dentro de las células del retículo de lo que se suponía generalmente (véase MCMASTER). Según HAUROWITZ, dado que todas las células producen proteínas, todas se hallan capacitadas para dar lugar a anticuerpos, siempre que retengan el antígeno y puedan almacenarlo sin destruirlo. Las *proteínas no disueltas del tejido conectivo* y de la *musculatura lisa*, reaccionan igualmente de un modo específico con el antígeno y encierran, probablemente, proteínas sin tipo seroglobulínico. En principio, todavía es difícil explicar las reacciones del anticuerpo soluble ligado. Sin embargo, cabe suponer que el tejido conjuntivo y la musculatura lisa poseen la capacidad de retener anticuerpos solubles del tipo seroglobulínico. El anticuerpo puede unirse con el antígeno gracias a que éste, mediante su intrusión en la globulina respectiva, daría lugar a una agrupación molecular que posibilitaría la unión química específica entre antígeno y anticuerpo.

Al unirse el anticuerpo con el antígeno homólogo, cuando éste está disuelto en forma molecular o coloidal, sobreviene una *precipitación*, mientras que con los antígenos corpusculares celulares tiene lugar una *aglutinación*. Si a pesar de la unión de antígeno y anticuerpo no sucede ninguno de estos dos fenómenos, existe la posibilidad de que el anticuerpo sea *incompleto*.

Hans SCHMIDT opina que los conceptos de anticuerpo *univalente* o *bivalente* en el sentido actual, no deben identificarse con los de anticuerpos *in-*

completos o *completos*. Es muy importante limitar el concepto de anticuerpos incompletos en el sentido de que son aquellos que en medio salino serológico, no *precipitan* nunca bajo condiciones habituales (véase en página 87 más detalles sobre anticuerpos incompletos).

Sin embargo, BURNET acepta una acción antigénica indirecta no dirigida hacia la globulina, sino provocadora de una *mutación de las enzimas* que intervienen en la *síntesis de la globulina*, es decir, en la estructuración de la misma. Con ello, se adaptaría la globulina al antígeno («como la llave a la cerradura», según EHRLICH) y, tras el desarrollo de este proceso, deja de ser necesario, explicándose así la rápida e intensa formación de anticuerpos que, a menudo, tiene lugar tras la aplicación secundaria de dosis pequeñas de antígeno. En contraposición con los antígenos proteicos puros, los polisacáridos antigénicos del neumococo se muestran sumamente resistentes frente a las enzimas naturales que disocian los hidratos de carbono, siendo menos fácilmente destruidos en el cuerpo humano que, por ejemplo, las toxinas o toxoides. Puesto que dicho antígeno no es destruido, la producción de anticuerpos contra el mismo persiste en grado muy intenso durante meses, en contraste con lo que ocurre con la producción de anticuerpos condicionada por los antígenos proteicos (HEIDELBERGER).

HEIDELBERGER y cols., al igual que SCHÖNHEIMER y cols., han comprobado, mediante ensayos con isótopos, que los anticuerpos, lo mismo que las globulinas normales, se mantienen aproximadamente unos 14 días con vida. La experiencia ha demostrado que a menudo se van formando anticuerpos durante decenios y de ello se ha deducido que los antígenos poseen una larga supervivencia. Sin embargo, se ignora, como se ha indicado, si las células portadoras del anticuerpo son capacen por sí mismas de reproducirlo (o sea, sin antígenos). Mientras PAULING, por ejemplo, acepta una larga permanencia del antígeno, LIBBY y MADISON, basándose en experiencias realizadas con virus del mosaico del tabaco marcado con P reactivo, creen que el antígeno se destruye rápidamente. No obstante, aquí se puede objetar de nuevo que los diversos antígenos se pueden comportar de modos distintos. En todas las especies animales sensibilizadas activamente, el anticuerpo alcanza de forma paulatina un valor máximo para luego volver a decrecer. La duración de este período de desaparición paulatina es muy distinta en las diversas especies animales. En los cobayas sensibilizados con suero de caballo puede conservarse el estado de anafilaxia durante años, de modo que DOERR acepta, en este caso, una *producción de anticuerpos autónoma*, una *reposición permanente de las inmunoglobulinas destruidas*. La capacidad para formar tales globulinas modificadas específicamente, una vez iniciada, es transferida probablemente a las células que proceden de aquellas otras que estuvieron en contacto con el antígeno. De este modo, queda explicada la duración durante toda la vida, tan frecuente, de una inmunidad. Esta supuesta capacidad de ciertas células para formar anticuerpos en ausencia del antígeno específico, también puede explicarse porque los estímulos *inespecíficos* pueden originar, bajo ciertas condiciones, un aumento de la producción o liberación de los anticuerpos (la llamada «reacción anamnésica»).

Según los conceptos actuales, *el punto de origen de las globulinas,* y con ello también de los anticuerpos, se ha de buscar en primer lugar en el sistema reticuloendotelial, en las células del retículo y en las células plasmáticas, preferentemente en las del hígado. Sin embargo, parece ser que el bazo ocupa un lugar preeminente en cuanto a la formación de anticuerpos cuando el antígeno penetra en la sangre circulante, mientras que cuando éste se introduce en los tejidos, los ganglios linfáticos adquieren mayor importancia. Las células plasmáticas, a las que se asigna principalmente la función de producir anticuerpos, fagocitan moléculas relativamente grandes de antígeno. Al principio, los anticuerpos se hallan unidos a las células, pero como ya hemos mencionado, luego pueden ser cedidos a la circulación. En los humores orgánicos, sobre todo en *el suero, los anticuerpos no pueden ser demostrados mediante la precipitación con el antígeno específico,* pero sí pueden serlo bajo determinadas condiciones, por medio de la *fijación del complemento* o por aumento de la viscosidad. Además, también pueden comprobarse en los elementos corpusculares por *aglutinación,* mediante la anafilactización pasiva o a través de la reacción de Prausnitz-Küstner y, finalmente, mediante pruebas cutáneas, la reacción oftálmica y otras semejantes. Según Hans SCHMIDT, no se puede dudar de la identidad del anticuerpo anafiláctico con la precipitina. Probablemente el complemento no participa de un modo esencial en las reacciones alérgicas.

El lugar en que se desarrolla la reacción antígeno-anticuerpo actualmente puede estudiarse de un modo exacto gracias a las globulinas marcadas con *rádium.* Se ha comprobado que en el transcurso del shock anafiláctico, éstas se fijan definitivamente en los tejidos que son asiento de las reacciones patológicas más acusadas (WARREN y DIXON, 1948). La reacción antígeno-anticuerpo provoca en la célula, ante todo, una alteración de su metabolismo hidrocarbonado. Los *anticuerpos fijados (fijos, sesiles)* primariamente en *las células,* pasan luego, en parte, a la sangre, posiblemente a causa de estímulos del sistema nervioso vegetativo. Los experimentos de LANDSTEINER y cols. son de la máxima importancia en el problema referente a la eventual influencia que los estímulos nerviosos ejercen sobre la producción de anticuerpos, ya que lograron producir estos elementos en *cultivos de tejidos.* En esta experiencia no se puede sospechar la presencia de un influjo nervioso. Sin embargo, parece ser que, en experiencias efectuadas en animales enteros, el aumento en la *producción de hormona suprarrenal* provoca una elevación del título de anticuerpos en el suero de los animales sensibilizados, de modo que, en este caso, debería aceptarse un influjo del sistema nervioso por la vía diencéfalo-hipófisis-corteza suprarrenal. En relación con el *peso molecular* de la globulina-anticuerpo se han calculado valores muy distintos para las diversas especies animales, los cuales oscilan, por ejemplo, entre 160.000 y 900.000. En estas consideraciones sobre el peso molecular del anticuerpo, tiene interés el hecho de que los anticuerpos incompletos, que también deben tenerse en cuenta, sólo poseen un peso molecular, aproximadamente, de 50.000. En la eritroblastosis esto tiene una consecuencia funesta para el feto, ya que los anticuerpos incompletos antieritrocitarios, tan peli-

grosos para el feto, pueden atravesar, gracias a sus dimensiones, las membranas placentarias. Si se pudiera elevar su peso molecular, por ejemplo, a 900.000, serían retenidos por la membrana placentaria y, por consiguiente, convertidos en inofensivos.

Actualmente, también se habla con frecuencia, haciendo referencia al peso molecular, de anticuerpos «pequeños» y anticuerpos «grandes», ya que, según su distinto volumen, también se comportan de muy diversa manera en su medio.

Es necesario insistir en que la característica esencial de las globulinas-anticuerpo es *la capacidad, consecuencia de su configuración molecular especial, de unirse de una manera específica, única y exclusivamente, con el antígeno apropiado,* ajustándose uno al otro, según la conocida expresión de EHRLICH «como la llave a la cerradura». En las infecciones, en las sensibilizaciones y en la inmunización activa, *las globulinas del plasma aumentan de un modo considerable,* según resulta en particular de las investigaciones de electroforesis. De las tres fracciones globulínicas (α, β, γ), precisamente es la última *(euglobulina),* la portadora de la acción anticuerpo, la que se incrementa al máximo. Son muy notables e instructivos los casos descritos por BRUTON, GRANT y WALLACE, en los cuales faltan totalmente las gammaglobulinas en el suero. WALLACE describió el caso de una joven de 18 años, con leucopenia y esplenomegalia, que había sufrido 7 neumonías y otras infecciones diversas. En los repetidos exámenes a que se sometió esta enferma no se logró encontrar nunca gammablobulina, y al intentar provocar en ella una inmunización activa, no se formó ningún anticuerpo. Se trataba seguramente de un defecto congénito. La enferma había nacido antes de término. También PRASAD y KOZA han informado sobre un caso de *agammaglobulinemia;* en el mismo se comprobaron infecciones bacterianas frecuentes, ausencia de anticuerpos adquiridos y de isohemoaglutininas, ineficacia de la terapéutica antibiótica, pero, en cambio, respuesta favorable a las inyecciones profilácticas de gammaglobulina, y hepatomegalia. En ilustrativa contraposición, existen dos casos (hermanos) descritos por BENNHOLD y cols., que presentaban *carencia* absoluta de *albúmina* en el plasma y ningún síntoma morboso digno de atención.

Según FAGRAEUS, las experiencias de cultivo de tejidos indican que la producción de anticuerpos «in vitro» está relacionada con el número de *plasmocitos* del tejido. Parece ser que la célula más activa en la formación de anticuerpos es el *plasmocito inmaduro* (KEUNING y SLIKKE opinan de igual modo).

También las investigaciones de MOESCHLIN y DEMIRAL demuestran que la producción de anticuerpos tiene lugar preponderantemente en las células plasmáticas.

MIESCHER, STRAESSLE y NEUKOMM han estudiado la naturaleza de la reacción antígeno-anticuerpo en la sangre de animales de experimentación sensibilizados por medio de un antígeno marcado radiactivamente. La comparación de la radiactividad de los componentes celulares de la sangre con la de las distintas fracciones proteicas permite sospechar, según COHN, que

Elementos del tejido conectivo que participan en las reacciones de inmunidad
(según TAGLIAFERRO)

I. *Células preferentemente fijas*

A. Fibroblastos y células endoteliales.

1. * Células del retículo de los órganos reticulares.
2. * Células marginales de los órganos reticulosinusales y de las formaciones sinusoides del hígado, suprarrenales e hipófisis.
3. * Células adventiciales (pericitos indiferenciados de Maximowa).
4. + Histiocitos del tejido conectivo corriente de la lámina prosperia y del tejido conjuntivo intersticial de diversos órganos, por ejemplo, macrófagos de la piel, células del estroma del intestino, células septales del pulmón y fagocitos gliales del cerebro.

II. *Células libres*

A. + Macrófagos inflamatorios.

B. + Poliblastos intermediarios (células de transición entre los leucocitos desprovistos de granulaciones y los macrófagos inflamatorios).

C. Leucocitos sin granulaciones.

1. Monocitos (células de transición de Ehrlich y grandes mononucleares)
2. Linfocitos (con inclusión de los hemocitoblastos del tejido mieloide inclusive).
3. Células plasmáticas.

D. Leucocitos con granulaciones.

1. Heterófilos (granulaciones características para la especie, por ejemplo, neutrófilos, pseudoeosinófilos).
2. Eosinófilos.
3. Basófilos.

SRE en sentido estricto (Aschoff)

SRE en sentido amplio (Aschoff)

Sistema macrofágico (Metschnikoff)

Sistema linfoide macrofágico (Tagliaferro y Mulligan)

Micrófagos (Metschnikoff)

* = Se ha demostrado que poseen gran capacidad para formar mesénquima.
\+ = Su capacidad para formar mesénquima es limitada.
SRE = Sistema reticuloendotelial.

el complejo antígeno-anticuerpo desaparece rápidamente de la sangre por *fijarse en los leucocitos y trombocitos.* En este proceso las células sufren alteraciones, lo cual explica la citopenia que se presenta en el shock anafiláctico.

La tabla de TAGLIAFERRO (pág. 75) ofrece una idea de conjunto de las células que participan en las reacciones alérgicas o de inmunidad. Hay que reconocer que el sistema de los fagocitos y de los macrófagos, expuesto ya en 1899 por METSCHNIKOFF, participa ampliamente en la formación de anticuerpos. TAGLIAFERRO inyectó papilla de bazo de ratas a cobayas y, 50 días después, comprobó la presencia, en el suero de dichos animales, de un poder lítico y aglutinante dirigidos contra las células de las ratas.

M. W. CLASE (1953-1954) ha demostrado que las *células viables* de los exudados inflamatorios del bazo o de los ganglios linfáticos de cobayas alérgicos, son capaces de *transmitir a los cobayas normales* una *reactividad alérgica,* cutánea o general, inmediata o retardada, contra las substancias proteicas o productos químicos sencillos. Únicamente las células *viables* son capaces de transferir la alergia; no lo pueden hacer las células alteradas o los extractos celulares. CHASE hace resaltar que él no pertenece a la escuela de los *linfómanos,* pero señala que la *intensidad de la acción de las mezclas de células transfundidas, muestra un paralelismo con su contenido en linfocitos.* Los estudios de WESSLEN (1952) evidenciaron, asimismo, que los *linfocitos viables* serían los transmisores de la reactividad alérgica. Por otra parte, parece que es seguro que las suspensiones celulares transmitidas no contienen anticuerpos *preformados* en cantidad suficiente ni antígenos, y CHASE piensa en la posible intervención de un *mecanismo enzimático* en la formación de los anticuerpos, si bien admite un sistema combinado.

Así, pues, los anticuerpos circulantes en la sangre están, en parte, disueltos en el plasma sanguíneo y, en parte, fagocitados por células dotadas de movimientos (principalmente linfocitos). Se diferencian cuatro tipos de manifestaciones alérgicas:

1. Tipo anafiláctico.
2. Tipo de la fiebre del heno.
3. Tipo eczematoso.
4. Tipo tuberculínico.

Las diferentes propiedades biológicas de los anticuerpos corresponden a sus distintas cualidades físicas, tales como peso molecular, difusibilidad y termostabilidad.

Sin embargo, CHASE cree que la diferenciación de la reactividad alérgica en cuatro tipos no se puede llevar a cabo de un modo categórico. Según KALLÓS y KALLÓS-DEFFNER, basta establecer dos tipos: 1) de reacción inmediata (tipo anafiláctico y de la fiebre del heno) y, 2) tipo de reacción retardada (tipo tuberculínico y eczematoso), ya que las diferencias no serían fundamentales y se deberían principalmente a la cualidad del alérgeno. HEIDELBERGER y cols. han señalado que un mismo antígeno provoca una producción de anticuerpos con propiedades físicas y biológicas distintas en las diferentes

especies animales e incluso en diversos animales de la misma especie, cuando se inyecta por diferentes vías (subcutánea, intramuscular o intravenosa) o cuando se administra a distintas dosis. CHASE comprobó que los dos tipos de reactividad alérgica aumentan, según las circunstancias, en relación a la preponderancia de la reactividad «inmediata» o «retardada», lo cual depende, ante todo, de las propiedades físicas y químicas del alérgeno y de la vía elegida para su administración.

La orientación francesa (GRABAR), opuesta al concepto de que los anticuerpos se originan en los plasmocitos de la medula ósea, defiende la teoría de que es en los linfocitos donde hay que buscar su lugar de formación. Se sospecha que el aumento del título de los anticuerpos se halla relacionado con la destrucción de los linfocitos por linfocitólisis. A pesar de ello, continúa siendo correcta la hipótesis de que el aumento de las células plasmáticas da lugar a la formación de anticuerpos, ya que, en este caso, se trata de la *secreción* de unas células vivas, mientras que en los linfocitos tiene lugar una liberación del producto por *citólisis*. Según GRABAR, por ahora no es posible diferenciar los anticuerpos de las seroglobulinas «normales». Se supone que la aparición, modo de formación y propiedades de los anticuerpos son equiparables a los de las globulinas.

Es necesario indicar, además, algo acerca de la *especificidad* del anticuerpo originado por un determinado antígeno específico. Debe tenerse en cuenta que a menudo, en su configuración estereoquímica, el antígeno posee numerosos grupos atómicos activos *(cadenas laterales)*, que son distintos unos de otros, de modo que los anticuerpos formados a causa de estos distintos enlaces son, asimismo, diferentes entre sí. De este modo, *con la administración de un solo antígeno puro pueden originarse,* bajo determinadas condiciones, *distintos anticuerpos,* los cuales no coinciden de un modo completo en su configuración estereoquímica y, con ello, en sus posibilidades de copulación. A un mecanismo de este tipo se deben, evidentemente, las denominadas *reacciones asociadas,* en especial frente a antígenos parecidos; así, por ejemplo, las reacciones asociadas que aparecen en sujetos sensibles al polen, frente a la harina y a otros alimentos, etc. No obstante, a pesar de estas reacciones asociadas, las reacciones antígeno-anticuerpo son extraordinariamente específicas.

AUTOANTICUERPOS. Fueron CAVELTI, CASTAIGNE y RATHERIE los primeros en demostrar que es posible obtener experimentalmente en los conejos, anticuerpos frente a un *tejido orgánico de la misma especie,* cuando se digieren suspensiones de un órgano cualquiera (por ejemplo, papilla de riñón de un animal de la misma especie), junto con bacilos muertos (por ejemplo, bacilos de Koch), con lo que se modifica, evidentemente, la proteína de este órgano, de tal modo que adquiere propiedades antigénicas para la propia especie animal.

Según Hans SCHMIDT, bajo la denominación de autoanticuerpos, se deben entender aquellos anticuerpos que se hallan orientados de una manera específica contra las *células del propio organismo;* asimismo puede hablarse de *anticuerpos orgánicos.* Se trata, pues, de determinados elementos celulares de

naturaleza probablemente lipoide, o sea, por ejemplo, *anticuerpos lipoides*. Así, pues, se observan *acciones orgánicas específicas* con el suero de otras especies *(anticuerpos orgánicos heterólogos)* o de la misma especie *(anticuerpos orgánicos homólogos)*. Únicamente se puede hablar de anticuerpos-autoorgánicos cuando se forman en el mismo organismo. Una célula de un organismo o sus componentes sólo puede actuar antigénicamente frente al propio organismo cuando su substancia *se modifica mediante una acción nociva, química o física,* convirtiéndose, por así decirlo, en *extraña al organismo* o bien a *la sangre*.

Las consecuencias de la transformación de una substancia en cuerpo extraño, no consisten sólo en la formación de anticuerpos, sino en fenómenos de *fagocitosis,* que se estimula mediante estos últimos (opsoninas, tropinas, lisinas, etc.). La alteración celular y, con ello, la producción de substancias extrañas a la sangre, tiene lugar en el transcurso de la vida por causas muy diversas, tales como infecciones, acciones físicas y traumáticas (congelación, calentamiento, quemaduras, lesiones químicas y fermentativas, procesos patológicos regresivos, tales como el envejecimiento, tumores y otras enfermedades crónicas).

Para comprobar la presencia de anticuerpos se han elaborado hasta el momento actual algunos métodos que se aplican del siguiente modo:

1. Se ponen en presencia de *partículas sólidas,* por ejemplo, *partículas de coloidón o células sanguíneas,* extractos disueltos de células hísticas. La solución problema se deja actuar sobre las células sanguíneas, pudiéndose observar entonces, si posee anticuerpos, la aglutinación de *partículas de coloidón* o de *las células sanguíneas*.

2. El conocido método de la *reacción de fijación de complemento,* empleando antígenos de células orgánicas disueltos o en suspensión. Se han comprobado autoanticuerpos en diversos estados patológicos crónicos del hombre. Sin embargo, es necesario actuar con un criterio muy ponderado, pues las técnicas desarrolladas hasta el momento no son aún, exceptuando tal vez el *test de Coombs,* procedimientos sistemáticos y requieren un adiestramiento especial. Hasta ahora se han encontrado autoanticuerpos en la *glomerulonefritis, el reumatismo* y en *las enfermedades hepáticas*. Cabe esperar su comprobación, además, en otras enfermedades en las que se supone la existencia de alteraciones orgánicas del tipo mencionado más arriba y, entre otras, también en los tumores malignos. H. SCHMIDT indica la posibilidad de que el desgaste celular normal que acompaña al envejecimiento lleve asociada también la producción de autoanticuerpos. Es digno de mención el hecho de que HILL y CRUICKSHANK consiguieron demostrar un *antígeno común en el retículo de los vasos sanguíneos,* antígeno que, desde el punto de vista histoquímico, corresponde a un mucopolisacárido. Se tiene la impresión de que la substancia activa primaria ataca principalmente a las células del tejido conjuntivo mesenquimatoso. De las substancias reticulares y colágenas de estas células del tejido conectivo se liberan los antígenos que provocan la formación de autoanticuerpos. Es probable que los anticuerpos estreptocócicos sean decisivos en las enfermedades reumáticas agudas y los *autoanti-*

que lo sean en *las formas alergizantes crónicas de las enfermedades reumáticas y vasculares.* GEAR y ZONTENDYK también aceptan la formación de autoanticuerpos como consecuencia de *alteraciones celulares provocadas por antibióticos.* Según SCHMIDT, por el momento no es improbable que los autoanticuerpos de aparición espontánea no dirigidos contra las células, sino contra los antígenos disueltos en la sangre, *posean una significación patogénica especial.* No ocurre lo mismo con los autoanticuerpos dirigidos contra las células, sobre todo las sanguíneas (véase *anemias hemolíticas, test de Coombs*). Véase también la acción de los autoanticuerpos frente a los leucocitos y a los trombocitos.

VORLAENDER también ha demostrado la existencia de autoanticuerpos en las hepatitis y en ciertas enfermedades articulares. Para ponerlos de manifiesto, según el método de su autor, se trituran órganos humanos frescos y se desmenuzan con arena de cuarzo hasta obtener una papilla lo más homogénea posible, que se lava con agua destilada para dejarla libre de sangre. Seguidamente se deseca en el vacío a temperaturas muy bajas (liofilización). A partir de este material orgánico desecado se preparan suspensiones, por lo general, al tanto por 100 en solución de suero salino fisiológico, las cuales, en relación a las necesidades que requiere cada experiencia, y según se emplee la fracción lipoproteica o la de carbohidratos, se diluyen aún más con acetona o éter-alcohol. Utilizando dichos extractos como antígeno, se pone en práctica la técnica usual de fijación del complemento (con glóbulos hemáticos de carnero, complemento de cobaya y suero del paciente), a distintas diluciones. Igualmente, el autor, para comprobar la presencia del autoanticuerpo, también utiliza el método de Boyden: Aglutinación de los glóbulos sanguíneos cargados con antígenos, los cuales habían sido tratados previamente con ácido tánico.

También existen los *métodos de coloración de Cannon y Marshall* y la *reacción de hemoaglutinación de Middlebrook y Dubos.*

Según los estudios de VORLAENDER, el anticuerpo fijador del complemento se orienta específicamente contra el antígeno homólogo y parece ser preponderantemente una substancia antiproteica. No sólo el tejido orgánico enfermo puede actuar como autoantígeno, sino también el sano. Éste tiene el carácter de un hapteno. Bajo la influencia de estímulos infecciosos, posiblemente tiene lugar en el órgano una *formación de substancia proteica patológica,* aunque esto solamente ocurre en el caso de que exista una alteración parenquimatosa inflamatoria, por ejemplo, por estreptococos, bacilos de Koch o virus. Por lo demás, VORLAENDER ha llegado a la conclusión de que sus ensayos no han logrado demostrar la posible *significación patogénica del autoanticuerpo* en clínica humana en lo que se refiere a las alteraciones inflamatorias del parénquima hepático y del renal, si bien la experimentación animal permite afirmar la aparición de alteraciones parenquimatosas a causa de dichas reacciones antígeno-anticuerpo (antígeno hístico con el correspondiente autoanticuerpo).

Según HENNEMANN, es seguro que en las *anemias hemolíticas adquiridas, factores séricos eritrocíticos específicos,* poseen *importancia patogenética* y constituyen el origen de la mayoría de anemias hemolíticas adquiridas. En la práctica, los autoanticuerpos más importantes son los *autoanticuerpos completos,* activos a la temperatura corporal y demostrables mediante el test de *Coombs.* En los síndromes hemolíticos sintomáticos se alcanzan (HENNEMANN) notables mejorías con ACTH, incluso con negativización del test

de Coombs. En las formas *evolutivas idiopáticas* y de mal pronóstico todavía se prefiere la *esplenectomía*. SCHEIFFARTH y BERG han estudiado 115 casos con *alteraciones parenquimatosas hepáticas* empleando la reacción de colodión-precipitina de CANNON y MARSHALL. En las diversas enfermedades hepáticas, sólo se puede demostrar un aumento del título de la misma cuando el cuadro clínico de la enfermedad del parénquima hepático se halla totalmente desarrollado. Esta reacción no es utilizable al comienzo evolutivo de los procesos patológicos. Por ello, los anticuerpos no se pueden considerar factores patogenéticos, sino únicamente manifestaciones humorales secundarias del proceso patológico. SCHEIFFARTH y cols. han encontrado «anticuerpos antiorgánicos» especialmente en las *enfermedades parenquimatosas del hígado* y en las *linfogranulomatosis*. Tienen una gran *especificidad*, pudiéndose utilizar para el diagnóstico y, a menudo, su presentación transcurre en forma de fases. Su demostración no proporciona ninguna orientación acerca de la etiología del proceso y aunque el antígeno se libere de las células parenquimatosas enfermas, no por ello se puede afirmar que ciertos estímulos eventuales han transformado las células parenquimatosas en antígenos.

Anafilaxia pasiva. En el experimento clásico de la anafilaxia en el cobaya, empleando antígeno proteico, se encuentran en el plasma sanguíneo abundantes anticuerpos, denominados *anticuerpos «libres»*, cuyo lugar de origen se ha de buscar, sin duda, en las células de los tejidos. Inyectando a un animal de experimentación, que no ha sido tratado previamente, suero de un animal sensibilizado con una substancia proteica, se le proporcionan al mismo tiempo *anticuerpos anafilácticos*. Una segunda inyección de antígeno específico a estos animales *puede provocarle*, una vez transcurrido un *período de incubación* de unas 24 horas, un *shock inmediato*, puesto que en el organismo se reúnen el antígeno y el anticuerpo. A este fenómeno se le ha denominado *anafilaxia pasiva*. Pero teniendo en cuenta que se necesita un determinado *tiempo de incubación*, resulta evidente que la reacción entre anticuerpos y antígeno no se realiza en la sangre, sino en las *células fijas de los tejidos*.

Además, es conveniente mencionar los siguientes resultados, importantes para la anafilaxia, a los que se ha llegado en la investigación de estos problemas. Debido a que cuando el anticuerpo se suministra pasivamente, como ya se expuso, lo que se inyecta es una *globulina*, que se desintegra paulatinamente, el estado de anafilaxia pasiva tiene una persistencia limitada. En los cobayas el anticuerpo desaparece a los 60-70 días, cuando procede de animales de la misma especie (=anafilaxia homóloga pasiva) y al cabo de 6-7 días si el anticuerpo pertenece a una especie distinta (=anafilaxia heteróloga pasiva; véase más adelante, en la página 88, algunos datos relativos a la supervivencia de los anticuerpos). No obstante, la existencia de receptores *«incompatibles»*, tiene una gran trascendencia práctica; esto significa que es posible sensibilizar pasivamente una determinada especie animal con anticuerpos procedentes de animales de otra especie, también determinada. Así, pues, por ejemplo, es fácil sensibilizar pasivamente los cobayas

cuando los anticuerpos proceden de conejos, pero no en caso de que procedan de ganado vacuno. Probablemente, en estos casos, *la estructura de la inmunoglobulina es tan distinta* que no es posible su fijación en el tejido de shock de la otra especie animal. El período de latencia, de 24 horas por término medio, que precede a la aparición de la anafilaxia pasiva del cobaya, no se observa en todas las especies animales. Una vez establecida la anafilaxia pasiva, este estado se fija tan sólidamente a los órganos que, por ejemplo, se puede hacer pasar durante horas una solución Ringer a través de los vasos del cobaya, sin que el útero del animal pierda, en la prueba de Schultz-Dale (véase pág. 68), su contractibilidad específica. Por lo tanto, de ello se puede inferir que el anticuerpo se ligó a las células fijas convirtiéndose en «sesil», «permanente en la célula». Además, se dispone de otras observaciones que hablan en favor de dicha permanencia celular. En un cobaya sensibilizado activamente con suero de caballo, los anticuerpos específicos ya desaparecen de la sangre a los 63 días (hecho comprobado con experiencias de transmisión pasiva), mientras que los animales continúan, al menos durante un año, reaccionando a la reinyección de suero de caballo, con shock agudo y su útero aislado se contrae al enfrentarlo con dicho suero. Ya hace tiempo que E. FRIEDBERGER supuso que la reacción anafiláctica constituye una *precipitación «in vivo»*, o sea, que tal como ya hemos expuesto, *la precipitación y la reacción anafiláctica serían idénticas*. Parecen apoyar esta idea diversas observaciones de anafilaxia pasiva, verificadas al neutralizar el mismo suero inmunológico y, tanto en los órganos preparados pasivamente (útero), como en la prueba de la precipitina. KABAT también pudo demostrar la existencia de una concordancia cualitativa entre la anafilaxia y la precipitación. Según H. SCHMIDT, no se puede dudar de la identidad del anticuerpo anafiláctico con las precipitinas; sin embargo, DOERR objeta que tales concordancias no comportan la certeza de que la reacción anafiláctica sea una *«precipitación «in vivo»*.

Anafilaxia inversa. En las experiencias de anafilaxia pasiva también es posible obtener un resultado positivo cuando el animal de experimentación recibe primero la inyección de antígeno y luego la de anticuerpo. En tales casos, al obtener resultados positivos, se habla de *anafilaxia inversa*. Sin embargo, en esta experiencia también es necesario que transcurra un tiempo de latencia aunque sólo sea de 4-7 horas (véanse asimismo las excepciones en los cobayas con diátesis alérgica especial. E. A. VOSS ha logrado provocar, también en el hombre, una *enfermedad del suero producida pasivamente*, aplicando las inyecciones en orden inverso. Este autor inyectaba suero de caballo por vía subcutánea a un hombre y, después de un espacio de tiempo que oscilaba entre 8 horas y muchos días, le administraba suero de un paciente convaleciente de enfermedad del suero, que contenía, por lo tanto, anticuerpos frente al suero de caballo. Según la proporción que en estas pruebas guardaban las dosis de una y otra inyección, se provocaba una reacción local en el lugar de la inyección o bien un shock general. En relación con todo ello tiene una importancia primordial el hecho de que la reacción se limite a la zona de la inyección del antígeno o bien se

propague más allá de ésta. Así, pues, el antígeno es retenido en estas experiencias gracias a su unión a las células hísticas sesiles, como hace el anticuerpo en la prueba no inversa. Estos hechos se comprenden si se tiene en cuenta que los antígenos anafilácticos típicos también son proteínas de elevada molécula. DOERR ha deducido conclusiones de la máxima importancia de las observaciones de anafilaxia inversa. Este autor cree que *se debería renunciar al concepto actual de sensibilización,* bajo el cual se comprende tanto la producción activa como el aporte pasivo de los anticuerpos; *un animal debe considerarse sensibilizado cuando contiene antígenos en cantidad suficiente y en estado apropiado para dar lugar a una reacción anafiláctica al administrar el anticuerpo correspondiente.* ¿Qué es lo que debe entenderse, pues, por *desensibilización? La desensibilización es la neutralización del componente de la reacción existente ya en el organismo, sea antígeno o sea anticuerpo, mediante sus antagonistas inmunológicos y la supresión consecutiva de la reactividad anafiláctica.* Partiendo de este punto de vista, DOERR considera errónea la creencia de que los tejidos se vuelven hipersensibles al entrar en contacto con el anticuerpo. Los tejidos de los animales normales tienen la misma sensibilidad que los que han sido sensibilizados. Cuando en el organismo se reúnen el antígeno y el anticuerpo, se desencadena la reacción alérgica *únicamente debida a la presencia de ambos componentes* y por su aptitud para reaccionar entre sí (idea defendida por E. OPIE, en 1924). Una de las conclusiones más importantes para la práctica clínica y que, según DOERR, se puede deducir de la existencia en la anafilaxia pasiva de un período de latencia, es que la aparición y la intensidad de la reacción anafiláctica no están determinadas por la cantidad de *anticuerpos* presentes en la *circulación sanguínea.* Evidentemente, en este sentido es decisivo el anticuerpo fijado en *los órganos de shock.* De un importante experimento realizado por KELLAWAY y COWELL, se desprende la pobreza de nuestros conocimientos respecto al carácter y comportamiento de los anticuerpos. Dichos autores comprobaron que *tras la inyección de suero normal, propio de la especie, el anticuerpo de un cobaya sensibilizado desaparece y, con ello, la capacidad de shock del animal queda suspendida durante algunas horas, surgiendo después nuevamente con la antigua intensidad.* Todavía no se conoce una explicación que aclare de un modo evidente dicho fenómeno.

La reacción de Prausnitz-Küstner y la teoría de la atopia de Coca. En muchas *alergias humanas típicas,* tales como la fiebre del heno, la alergia al pescado, etc., *no puede reproducirse el experimento de la anafilaxia pasiva del cobaya.* En otras palabras, no se puede demostrar ningún anticuerpo en el suero de estos enfermos de alergia, si bien ello se consigue con un rodeo experimental en el que se recurre a la piel de personas normales. *Si a una persona normal se le inyecta por vía intracutánea, por ejemplo, suero de un sujeto afecto de alergia al polen y, horas más tarde, se vuelve a inyectar en el mismo sitio extracto de polen,* en este punto surge una acusada reacción alérgica en forma de habón, que no se presenta nunca con suero normal (reacción de Prausnitz-Küstner). Véase más adelante, en la página 92, la técnica exacta de esta experiencia. En el suero de los sujetos alérgicos al

pueden existen, sin duda alguna, substancias reaccionantes cuya reacción con el antígeno, sin embargo, sólo se puede demostrar en las células del órgano de shock, o sea, de la piel. PRAUSNITZ y KÜSTNER ya dudaban de si el suero específico contiene anticuerpos anafilácticos típicos, toda vez que no consiguieron producir precipitinas ni provocar la fijación del complemento con el suero de un sujeto con idiosincrasia al pescado, al enfrentarle el antígeno específico, cosa que lograron, en cambio, en la experimentación con el suero de un animal sensibilizado en la forma típica. Los anticuerpos del tipo de la fiebre del heno» son también, al parecer, termolábiles y no atraviesan la placenta.

CAMPBELL y colaboradores han demostrado que en la transmisión pasiva de los anticuerpos (reaginas) en la prueba de Prausnitz-Küstner, éstos se hallan ligados principalmente, si bien no de una manera exclusiva, a la fracción de las α-globulinas y no a la fracción de las γ-globulinas, con lo cual se confirman los resultados de COOKE, LOVELESS, CANN y otros autores.

Ya expusimos anteriormente que COCA no identificaba las *«idiosincrasias» humanas hereditarias* con la anafilaxia experimental clásica; las denominaba *«atopias»*, y las substancias del suero alérgico que reaccionan en la piel con el antígeno, *«reaginas»*, para diferenciarlas de los anticuerpos anafilácticos o substancias de reacción.

La teoría primitiva de COCA, el cual separaba así, pues, de un modo riguroso la alergia hereditaria inherente al anlaje de la anafilaxia experimental, fue completada mediante la demostración de que es posible separar los anticuerpos *bivalentes* de los *univalentes*, con lo que queda aclarada en parte su naturaleza. En tanto que el Ac. completo bivalente dispone de dos grupos haptóforos, uno para el antígeno y otro para la célula del órgano correspondiente, el Ac. incompleto, bloqueante y univalente, sólo posee un grupo haptóforo dirigido al antígeno. En este punto, es necesario citar la concepción de Hans SCHMIDT, el cual pretende armonizar la teoría de COCA, que no aclara todos los casos ni es aceptada por muchos autores, con los resultados obtenidos en los estudios sobre los anticuerpos incompletos.

Seguidamente vamos a exponer, en forma resumida, la teoría de Hans SCHMIDT:

Anticuerpo anafiláctico. Reacción de Prausnitz-Küstner negativa; precipitación; fijación del complemento; transmisibilidad placentaria; relativamente termostable; no da reacción cutánea inmediata, aunque sí tardía.

Anticuerpo alérgico (atópico). Reacción de Prausnitz-Küstner positiva; no origina precipitación; tampoco reacción de fijación del complemento; no se transmite por vía transplacentaria; relativamente termostable; reacción cutánea inmediata, positiva; reacción intracutánea inmediata.

Ejemplo: El anticuerpo en la fiebre del heno:

El paciente afecto de fiebre del heno posee un anticuerpo que se etiqueta de reagina es capaz de:

a) Reaccionar con el alérgeno en las mucosas y en la piel, desencadenando así una reacción eritematosa típica (reacciones cutánea y oftálmica, positivas);

b) Neutralizar el alérgeno en determinada relación cuantitativa, lo cual posibilita una titulación de la reagina;

c) Transmitir pasivamente la capacidad de reaccionar con el alérgeno (reacción de Prausnitz-Küstner positiva). Dicha aptitud desaparece calentando a 56°. Sometida a la acción del calor, la reagina conserva su capacidad de copulación. El enfermo de fiebre del heno posee en cantidad mayor o menor un segundo anticuerpo, el cual tiene la propiedad de bloquear o de inhibir las mencionadas reacciones reagínicas y conserva esta particularidad aún después del calentamiento por encima de 56-60°. Cuando el sujeto afecto de fiebre del heno recibe parenteralmente el alérgeno, forma tanto reaginas como anticuerpos, y se comporta como una persona normal, no sensible al polen. El paciente alérgico aumenta sus reaginas, pero también adquiere o aumenta los anticuerpos bloqueantes y termostables. Estos últimos son capaces de convertir, pasivamente, al cobaya en anafiláctico y pueden precipitar «in vitro» con el alérgeno y fijar el complemento. La posesión de este anticuerpo, en cantidad suficiente, evita las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Véase, además, en página 85 «Anticuerpos bloqueantes».

El «*anticuerpo alérgico*» (reagina) es, pues, en el sentido discutido con anterioridad, un anticuerpo incompleto, univalente, bloqueante; mientras que el anticuerpo anafiláctico es completo, bivalente y precipitante.

Probablemente, en el transcurso de una inmunización, se forman siempre ambas clases de anticuerpos. En la sensibilización experimental clásica típica, el alérgeno se administra *parenteralmente,* sobreviniendo entonces una formación preponderante de *precipitinas,* las cuales se consideran como el peldaño más elevado en el desarrollo del anticuerpo bivalente completo. Sin embargo, respecto a la aparición del anticuerpo *incompleto bloqueante,* sólo se sabe que su formación depende de la vía de administración del antígeno (por ejemplo, cutánea, subcutánea, venosa, enteral, etc.), del lugar de la formación de los anticuerpos (piel, ganglios linfáticos, bazo), del tipo y cantidad del antígeno, especie animal, dosis, etc. Así, pues, el mismo antígeno, al ser administrado experimentalmente, puede producir, en condiciones distintas, anticuerpos de diferentes clases. Teniendo en cuenta estos hechos, puede concluirse que la *anafilaxia* se desarrolla cuando el animal forma precipitinas específicas, después de la administración *parenteral* de un substrato antigénico completo. El animal se vuelve anafiláctico (o sea, sin defensas en el sentido primitivo) no sólo frente a la reinyección del mismo antígeno completo, sino también frente a la reinyección de un complejo hapténico, existente en aquél.

La *alergia* se adquiere por el hombre (al parecer en el animal se observa raramente), de un modo espontáneo, no experimental, por mecanismos naturales. Generalmente se basa en el contacto del antígeno (alérgeno), con la *piel* y *mucosas* o con las *vías respiratorias* o *digestivas.* Según parece, por este mecanismo sólo se sensibilizan individuos *particularmente predispuestos* (a menudo con diátesis alérgica evidentemente hereditaria). Los anticuerpos así originados, diferenciables de los precipitantes, se etiquetan, en su mayoría aún hoy, de *reaginas.* El contacto espontáneo, reiterado, desencadena un complejo sintomático alérgico característico.

Las «*atopias*» no están *en absoluto limitadas al hombre,* pues, como ya se indicó, la fiebre del heno estacional, de aparición espontánea, se ha comprobado también en los *perros* (WITTICH). L. BENTOLIA y S. RABASE también observaron asma bronquial típica en dichos animales. En el recuento hemático comprobaron una eosinofilia del 11 por 100, que no se aparta de la

normal en los perros. En la autopsia, junto a sectores de pulmón normal, también aparecían otros que presentaban un manifiesto enfisema, con rotura de los tabiques alveolares. Los bronquios se hallaban obturados por moco. No pudo demostrarse infiltración eosinofílica.

¿Por qué no pueden sensibilizarse los perros espontáneamente, frente a una exposición análoga? Por otra parte, también se puede comprobar que *en el hombre no es posible provocar una anafilaxia verdadera mediante la inyección de antígenos*. También es, por lo menos, improbable que la presencia de precipitinas, lisinas y la positividad de la reacción de fijación del complemento se halle limitada a la anafilaxia experimental clásica y no suceda en la atopia. También aquí se trata de *diferencias sólo de grado y cuantitativas* y según hemos observado, en los Estados Unidos (WITTICH), la reacción antígeno-anticuerpo se divide en dos estadios: Estadio 1: reacción alérgica cutánea; Estadio 2: formación de precipitinas, aglutininas, lisinas y aparición de la reacción de fijación del complemento.

No profundizaremos más en la controversia relativa al antagonismo entre atopia y anafilaxia, pero conviene exponer el parecer de DOERR, quien fundamentándose en el conocimiento de la fijación de los cuerpos de reacción efectuadas preponderadamente por las células fijas de los tejidos y la dependencia del shock respecto a estas últimas, y teniendo en cuenta también los estudios sobre los antígenos lipoides, semiantígenos, haptenos, etc., sostiene la opinión, que cada vez parece más autorizada, de que *las alergias humanas (atopias) y la anafilaxia experimental, en principio, tienen una misma esencia*. WITTICH, el alergólogo americano ya mencionado, cree que las distintas denominaciones de *alergia, atopia y anafilaxia*, en sentido amplio, pueden emplearse indistintamente para señalar un estado de hipersensibilidad, ya sea en el hombre o en las especies animales más inferiores.

DOERR se refirió al *falso principio de* COCA, y otros autores, en particular americanos, acusan a éste de «*querer englobar en un sistema mediante subdivisiones, la profusión de cuadros clínicos encontrados*», contraponiendo como única tendencia razonable «*una labor consecuente para comprender lo común de todos los síntomas clínicos a través de su agrupamiento alrededor del fenómeno de la anafilaxia*».

Anticuerpos bloqueantes. En relación con nuestras posibilidades terapéuticas, tiene interés conocer los hechos, expuestos ya por STORM VAN LEEUWEN, referentes a que el suero de los sujetos alérgicos, además de los anticuerpos sensibilizantes, productores del shock, contienen también substancias *neutralizantes que impiden* la aparición del mismo, o sea, por ejemplo, frenadoras de la reacción cutánea. STORM VAN LEEUWEN habló de «*anti-alérgenos*», COOKE (1935), de anticuerpos «*bloqueantes*» que, seguramente, no poseen *dos grupos haptóforos como los anticuerpos productores del shock (uno para el antígeno y otro para las células), sino únicamente uno (para el antígeno)*. Este concepto se comprende fácilmente, si se tiene en cuenta que, mediante el acúmulo eventual de dichos anticuerpos bloqueantes, cosa que podría originarse mediante la administración continuada del antígeno, se podría explicar el estado de protección del paciente, el cual se puede poner

de manifiesto a menudo tras la «*desensibilización*». Sin embargo, esto no parecía ya tan cierto después de haberse demostrado que la presencia de anticuerpos en la sangre no significa estado refractario o antialérgico. ALEXANDER señaló, especialmente, que en los pacientes tratados puede no presentarse una mejoría clínica, o viceversa, a pesar de la presencia de un título elevado de anticuerpos en sangre. Así, pues, la mejoría clínica por las inyecciones repetidas (desensibilización), no se debe a la formación de anticuerpos neutralizantes. En esta cuestión reinaba cierta confusión toda vez que únicamente los anticuerpos completos, bivalentes, sensibilizantes, dan en presencia del antígeno una reacción de precipitación la cual, en cambio, debería ser impedida por medio de los anticuerpos bloqueantes, univalentes.

Con todo, COOKE y cols. sustentaban, recientemente, la opinión de que la insensibilidad lograda por la desensibilización, por ejemplo, con extracto de polen, obedece al desarrollo activo y al aumento de anticuerpos en sangre. En efecto, estos autores pudieron transmitir la inmunidad mediante la transfusión de suero de los pacientes tratados con polen a otros que no lo habían sido. No obstante, esta substancia protectora no sería idéntica a las reaginas que, en los sujetos normales, producen, conjuntamente con el antígeno, una reacción cutánea positiva. De este modo, se llegó a sospechar que en el individuo tratado, la posibilidad o no de obtener con suero una reacción cutánea, depende de que preponderen en cantidad las «reaginas» o los «anticuerpos bloqueantes». *Así, pues, debe existir, sospecha* COOKE, *un anticuerpo protector bloqueante,* no sensibilizante (o sea productor de reacciones con el antígeno) y, además, termostable.

Según las recientes investigaciones y conceptos (H. SCHMIDT), los anticuerpos que en un medio salino producen, en unión del antígeno, *precipitación* o *aglutinación,* se designan también como *bivalentes, completos* o *integros.* No obstante, existen también anticuerpos que se combinan con el antígeno en medios salinos sin desencadenar precipitación o aglutinación e inhiben, por su presencia en el mismo medio en el que coexisten los anticuerpos bivalentes, las reacciones de estos últimos con el antígeno. Tiene interés para la clínica y la terapéutica de los estados alérgicos, el hecho de que en toda alergización o inmunización natural o artificial, *se encuentran anticuerpos de idéntica especificidad de diversas clases* y unas veces mayor cantidad de anticuerpos *completos* mientras que en otras hay predominio de los *incompletos.* Los anticuerpos completos únicamente parecen hallarse presentes en exclusiva en alergias particularmente graves; en general, siempre se acompañan de otros incompletos.

DOERR cita el concepto de anticuerpo «bloqueante» (o «inmunizante») propio, como ejemplo característico de la confusión que existe en la nomenclatura utilizada en la investigación de la alergia. Dicho autor opina que *bajo el vocablo «inmunización» no deben seguir entendiéndose únicamente las medidas defensivas que se desarrollan frente a las infecciones e intoxicaciones, sino que toda penetración de antígeno capaz de originar una producción de anticuerpos debería designarse, en términos generales, como «inmunización».* También puede lograrse una desaparición total del estado anafiláctico, o sea, una inmunidad, al tratar a los animales de experimentación con dosis grandes y reiteradas de antígenos o bien con dosis pequeñas pero continuadas durante un largo período de tiempo. Al profun-

dizar en el estudio de estos animales, a menudo se descubre, según los autores americanos, una gran cantidad de anticuerpos, precisamente sensibilizantes, no bloqueantes (inmunizantes). Aún más, extrayendo una cierta cantidad de suero de un animal tratado previamente con un antígeno determinado y convertido en refractario (inmune) frente al mismo e inyectándolo a un animal normal, éste adquiere al cabo de 24 horas un estado de anafilaxia pasiva, respondiendo a la administración del mencionado antígeno con síntomas de shock. Así, pues, no fue la inmunidad lo que se transmitió del primer animal, sino su anticuerpo anafiláctico, específico. De este modo, DOERR llega a la conclusión de que «la hipótesis sustentada en el estudio de la anafilaxia, respecto a que junto a un anticuerpo «sensibilizante» exista otro «inmunizante», ha perdido en poco tiempo los pocos partidarios con que contaba».

Ulteriormente, también Hans SCHMIDT acepta la posibilidad de que un antígeno originalmente *completo* se transforme en otro *incompleto*. HEIDELBERGER y cols., así como otros autores, han señalado que los anticuerpos incompletos (en América llamados también *low grade)* aparecen además espontáneamente y se *combinan* al antígeno, pero no *precipitan,* y que en toda terapéutica inmunizante se presentan, bien en gran cantidad, bien en reducida proporción. Esta clase de anticuerpos se fija a los puntos libres de la molécula antigénica, hacia los que tienen afinidad, en tanto que los anticuerpos completos precipitan con el antígeno. A los del primer tipo, que no intervienen en la precipitación, se les denominó «univalentes». Finalmente, MARRACK distingue cuatro clases de anticuerpos:

1. *Anticuerpos completos.* Gran afinidad hacia el antígeno. Precipitación o aglutinación.

2. *Anticuerpos incompletos.* Con gran afinidad hacia el antígeno. No provocan precipitación. Inhiben la precipitación de los anticuerpos completos («bloquean»).

3. *Anticuerpos incompletos* con precipitación *parcial.*

4. *Anticuerpos incompletos* con *afinidad reducida* hacia el antígeno: no provocan precipitación (ni aglutinación); no obstante, la prueba de Coombs es positiva.

Otros conceptos sobre las reaginas. Se ha comprobado que cuando se trata de sujetos normales o, por ejemplo, de pacientes afectos de fiebre del heno tratados con antígeno polínico en inyección, no se originan anticuerpos *exclusivamente* precipitantes, sino que, *en todos los casos, se forman ambos tipos* de anticuerpos. La naturaleza de los *coadyuvantes,* etc., utilizados depende del tipo de administración. Existen diversas diferencias entre la inyección subcutánea y la intravenosa con o sin coadyuvantes; también tiene importancia la *especie animal. El valor de los coadyuvantes* se demuestra con la observación de que al inyectar a caballos albúmina sérica humana (i. m.) *sin adición de alumbre,* se originan anticuerpos precipitantes; mientras que *con la adición de alumbre,* los anticuerpos no son precipitantes. En *la enfermedad del suero,* en analogía con la fiebre del heno, también pueden presentarse dos tipos de anticuerpos: reaginas y anticuerpos anafilácticos que precipitan. *Resumiendo,* puede decirse que *en toda inmunización se originan tantos anticuerpos completos, precipitantes, como incompletos no*

precipitantes, no existiendo, sin embargo, ninguna correlación entre el título de precipitinas y el de no precipitinas. Según los resultados de DIAMOND, al principio, sólo se forman anticuerpos completos y únicamente mediante el aporte prolongado y elevado del antígeno, se originan también anticuerpos incompletos que, al final, son los que predominan. Hans SCHMIDT califica de confusos los términos de anticuerpos «completos» e «incompletos», puesto que no sabemos nada acerca de lo que le falta a un anticuerpo incompleto para convertirse en completo. Según MARRACK, las reaginas no se diferencian de los otros anticuerpos por su condición de incompletos. *Los anticuerpos bloqueantes también son incompletos,* pero en contraposición a las reaginas son capaces de *unirse fuertemente a las células correspondientes y permanecer en el lugar de la inyección,* mientras que los anticuerpos bloqueantes se *difunden* a gran distancia.

Así, pues, teniendo en cuenta la divergencia de los resultados a que han llegado los distintos investigadores, debe concluirse, que todavía no existe claridad completa en relación al problema del *unitarismo* o *dualismo* de los anticuerpos de la sangre y que, fundamentalmente, aún no estamos bien documentados acerca de la naturaleza y de la susceptibilidad de los anticuerpos a ser influidos, como se trasluce de los ensayos efectuados por KELLAWAY y COWELL, entre otros, mencionados en la página 82. Los recientes estudios de KABATS inducen a suponer *la existencia de numerosos tipos de anticuerpos,* dos de los cuales tienen una mayor importancia para la alergia: *el anticuerpo precipitante (aglutinante) bivalente y el no precipitante (no aglutinante), univalente o bloqueante.* Mientras el sujeto se encuentra en estado alérgico se hallan en su sangre anticuerpos bivalentes. *En cambio, si el aporte de antígeno (por ejemplo, por vía cutánea) se realiza de un modo continuo, entonces aumentan paulatinamente los anticuerpos univalentes bloqueantes, en lugar de los bivalentes, originándose, por fin, el estado denominado por los autores americanos de «hiposensibilización», es decir, en vez de alergia, inmunidad.* La neutralización de los anticuerpos bivalentes mediante el antígeno se denomina «*desensibilización*». Es necesario mencionar el hecho de que otros autores han intentado demostrar que el aumento de anticuerpos no es efectivo ni decisivo para la desensibilización (ni para la inmunidad), sino que consistiría en un fenómeno secundario (véase también página 86).

Posteriormente se llegó a la conclusión de que los anticuerpos de inmunidad (precipitinas, lisinas, aglutininas, opsoninas, etc.) y los anticuerpos alérgicos no son fundamentalmente distintos, sino que obedecen al mismo mecanismo de producción en las células del sistema retículoendotelial. Se trata, pues, probablemente, de una misma substancia que despliega en el suero acciones muy distintas según sea el objeto de su acción: la albúmina disuelta, bacterias, eritrocitos, leucocitos, alérgenos, etc. Ya ha sido indicado que se trata de seroglobulinas de estructura complicada y que las modificaciones de la configuración estereoquímica de su gran molécula condicionan diferencias patentes en la especificidad y en las propiedades inmunológicas. También puede alterarse su configuración molecular mediante influjos físicos relativamente débiles, por ejemplo, calentamiento a 70°, de modo que, a través de una inactivación o desnaturalización provocada de este modo, se pueden modificar sus propiedades serológicas, aun cuando el número y tipo de sus aminoácidos permanezcan sin cambios. Por otra parte, incluso un antígeno común puede dar lugar a

diversos anticuerpos. En la Naturaleza nunca se encuentra un antígeno simple. Los antígenos naturales son todos ellos compuestos de complejos más o menos elevados.

Los sujetos afectos de diátesis alérgica tienen, evidentemente, una gran propensión a formar anticuerpos. H. SCHMIDT cree que el sujeto alérgico, a diferencia de la persona normal, forma anticuerpos a causa del contacto natural de las substancias antigénicas con la piel y mucosas. Según los conocimientos actuales se debería modificar la antigua teoría de la atopia de COCA en la forma expuesta.

Modernamente se ha visto que los anticuerpos *incompletos* tienen una gran importancia en relación con las *hemaglutininas*. La mayoría de las veces su presencia se puede poner de manifiesto serológicamente (por ejemplo, con la prueba de Coombs), sin dificultad. Pueden provocar anemias considerables. También tienen una gran importancia en los síntomas patológicos que pueden estar relacionados con el *factor rhesus*.

HIRZSFELD y DUBOSKI, fundándose en sus investigaciones, han llegado a establecer la hipótesis de que *los anticuerpos completos poseen una longitud diferente de la de los incompletos*. Los *completos*, más largos en medio salino, son capaces por sí solos de provocar la aglutinación de los glóbulos sanguíneos. En cambio, los anticuerpos *incompletos* no tienen una longitud suficiente para alcanzar los receptores emplazados en los estratos más profundos de la membrana celular. Completando los anticuerpos bloqueantes con el *anticuerpo antiglobulínico (prueba de Coombs)* se produce la *aglutinación* de los hematíes. Los anticuerpos más cortos son los denominados *criptaglutinoides*, demostrables con la prueba de Coombs indirecta, que necesitan para la formación de los puentes la presencia de los precipitados. Por lo demás, según HIRZSFELD, los anticuerpos incompletos no deben considerarse únicamente como cuerpos de inmunidad, puesto que se encuentran fisiológicamente en cada suero como «*isoanticuerpos completos*».

Para determinar cuantitativamente, de un modo aproximado, los anticuerpos de un suero, se pueden emplear tanto los métodos de precipitación como los de fijación del complemento. Según DOERR, estos últimos son más sensibles, pero también presentan más fuentes de error. En ciertas alergias, sobre todo en las *dermatitis de contacto* y en la alergia frente a los productos químicos, es *extraordinariamente difícil demostrar la presencia de anticuerpos*. En el suero de los pacientes afectos de dermatitis de contacto no se ha podido realizar, hasta el presente, dicha comprobación; igualmente, en este caso, la mayoría de las veces fracasa la desensibilización, a pesar de que, debido a la existencia de una irritabilidad aumentada de la piel siempre resulta sugestiva la idea de los anticuerpos circulantes. Hace unos años, CHASE consiguió *transmitir pasivamente a animales sanos la dermatitis de contacto por medio de exudados con contenido celular o de extractos esplénicos y de tejido ganglionar linfático de animales sensibilizados*. Por lo tanto, no parecen existir diferencias radicales entre la alergia frente a las substancias químicas y las dermatitis por contacto respecto de las otras formas de alergia.

Fenómeno de Arthus, anafilaxia local y alergia hística. M. ARTHUS ya comprobó, en 1903, que en los conejos sensibilizados y convertidos en hiper-

sensibles, tras la inyección cutánea del antígeno y según el grado de sensibilización, se presentan infiltrados inflamatorios que evolucionan a la necrosis local y gangrena cutánea.

La histopatología de este «*fenómeno de Arthus*» se ha venido estudiando reiteradamente. El estímulo irritativo de las reacciones antígeno-anticuerpo provoca en los tejidos de shock correspondientes, ante todo, procesos inflamatorios con todas las consecuencias locales y generales (véase abajo). Los fenómenos defensivos que se desarrollan en estos procesos inflamatorios del organismo vienen regidos, pues, por la acción conjunta de los elementos que componen el sistema córticosuprarrenal y dentro del marco de la misma por determinados esteroides de la corteza suprarrenal, que alcanzan el lugar del organismo en donde se desarrolla la inflamación.

Las características de la inflamación alérgica son, según BERGER y LANG: aparición impetuosa y gran expansión, hiperemia del territorio circundante con isquemia sorprendente del centro de la región afectada a causa de la formación abundante de un exudado muy líquido, inhibición de los haces colágenos, poca tendencia a las alteraciones hísticas y reacción granulocitaria con inversión de la proporción normal entre los neutrófilos y los eosinófilos. No existe ningún signo histológico patognomónico de este tipo de inflamación; sin embargo, la gran abundancia de células migratorias y de eosinófilos constituye un indicio de la misma.

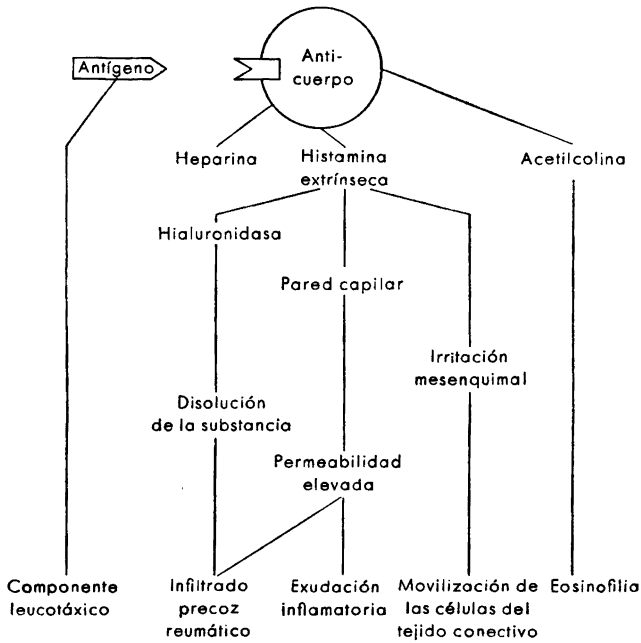
Asimismo, FASSBENDER, en su dilatada serie de interesantes experimentos, ha estudiado ordenadamente el fenómeno de Arthus y la inflamación alérgico-hiperérgica de la piel, y ha puesto de manifiesto que dicho proceso no posee ninguna analogía importante con los efectos locales de la histamina (por ejemplo, inyecciones intracutáneas), sino que el complemento leucotóxico del antígeno, según el concepto de METALNIKOW, figura en primer plano, mientras el efecto histamínico es insignificante desde el punto de vista cuantitativo. No es posible ejercer una influencia evidente sobre la inflamación cutánea alérgico-hiperérgica, ni con los antagonistas de la histamina ni con los de la acetilcolina. FASSBENDER realizó experimentos similares en las afecciones articulares, en las arteritis y en las carditis alérgicas, con substancias antialérgicas.

Nos parece muy instructivo el esquema de FASSBENDER (véase página siguiente) sobre la participación de distintos componentes en la realización de los cuadros alérgico-hiperérgicos de los tejidos.

En la breve descripción siguiente se siguen, en lo esencial, los resultados de la escuela de KLINGE.

1. *Estadio agudo.* Inmediatamente después del aporte de antígeno, *reacción vascular* en forma de *estasis seroso:* Desaparición de los elementos corpusculares de la corriente sanguínea, de modo que la luz de los vasos sanguíneos queda ocupada por el plasma espesado (formación de trombos hialinos), con lo que se hace imposible la circulación y se origina una *obstrucción vascular.* Luego, extravasación del *exudado* y *edema hístico* en el centro del foco, junto con tumefacción fibrinoide del tejido conectivo. Este estadio, más bien pasivo, de la inflamación serosa, va seguido por otro de carácter activo con *emigración celular:* es la *inflamación* leucocitaria. En primer lugar se produce una concentración de los leucocitos en la periferia del foco (el centro permanece libre); cerca de un 50 por 100 de estos glóbulos blancos son *eosinófilos,* pero ya en el estadio de comienzo hay también una reacción linfoplasmocitaria, así como otra de carácter inicial en el endotelio de los vasos. Nunca se produce una fusión purulenta de los tejidos, sino una necrosis de los mismos

(fenómeno de Arthus). Al mismo tiempo, se observa una hiperemia colateral con intensa diapédesis de los eritrocitos (inflamación hemorrágica). Dado lo impetuoso de la presentación de estos fenómenos, a menudo se superponen las tres fases. La inflamación necrotizante es progresiva y duradera, retrogradando muy lentamente. Sin embargo, desde el punto de vista macro- y micropatológico, es muy difícil definir la inflamación anafiláctica como a tal. Según los estudios de MENKIN, en la inflamación se forma una determinada cantidad de substancias químicas bien definidas, con propiedades peculiares que se ponen de manifiesto en el proceso inflamatorio; la mayor parte de estos productos tienen el carácter de polipéptidos. Además de la histamina y de la acetilcolina, en los exudados inflamatorios también existe la leucotaxina, que aumenta la permeabilidad, posibilitando el paso de los leucocitos



La participación de distintos componentes en la realización de los cuadros alérgico-hiperérgicos de los tejidos. (Según FASSBENDER: Allergd. Vol. 9, Sup. 1955.)

a través de la pared capilar. Asimismo existe un *factor promotor de leucocitos (F. P. L.)* que activa la medula ósea, además de una necrosina, tóxicocelular y la *pirexina,* provocadora de fiebre.

2. *Estadio crónico.* Si el primer estadio tormentoso va seguido por otro de curso crónico, no continúa de un modo tan manifiesta la emigración leucocitaria, sino que tiene lugar la aparición de células típicas de la inflamación crónica: hay una hinchazón y proliferación de los *endotelios* cuyas células se asocian a los leucocitos, células plasmáticas y células adventiciales. A ello se añade una *proliferación del tejido conectivo,* de modo que se presenta un *cuadro inflamatorio con grandes células monocitarias.* La agrupación de estos elementos alrededor de la necrosis fibrinoide, con frecuencia da lugar a una formación nodular, un *granuloma* de células gigantes (granuloma alérgico-hiperérgico o nódulo de Aschoff).

3. *Estadio final.* Al progresar el proceso curativo, todo el territorio inflamado queda invadido por las células emigradas mencionadas que lo reabsorben y lo fagocitan todo. Finalmente, prevalecen las células formadoras de tejido conjuntivo. Se originan formaciones de tejido conjuntivo que se retraen visiblemente, volviéndose hialinas y transformándose,

finalmente, en cicatrices que no poseen ninguna característica especial propia del proceso alérgico.

BOHROD (Rochester), en el Congreso Internacional de Alergia de 1951, expuso la siguiente y sencilla clasificación de los procesos alérgicos de los tejidos, partiendo de puntos de vista histológicos:

1. Proceso de rápida evolución y lesión máxima: alergia necrotizante.
2. Evolución menos intensa y reacciones exudativas: alergia anafiláctica.
3. Evolución lenta y reacciones proliferativas: alergia granulomatosa.
4. Evolución muy lenta con modificaciones hísticas: hialinosis amiloide.

MIESCHER distingue:

1. *Reacción precoz: a*) habón de urticaria, con muy pocas células y con edema intersticial agudo; *b*) fenómeno de Arthus, con hinchazón de las fibras colágenas, abundantes leucocitos polinucleares y extravasaciones.

2. *Reacción tardía:* tipo tuberculínico. En presencia de numerosos gérmenes se presenta una fase inicial, corta, *leucocitaria,* que va seguida luego, a menudo ya al cabo de 24 horas, de otra con elementos *monocitarios* en intensos infiltrados.

3. *Reacción eczematosa.* Edema intersticial de tipo focal en la *epidermis* (esponjosa). La participación de la dermis constituye probablemente una reacción alérgica independiente de la misma. Histológicamente, no se pueden deslindar de un modo exacto las reacciones alérgicas de las no alérgicas. Sin embargo, en el eczema, las reacciones tóxicas primarias a menudo son leucocitarias, mientras que en las alérgicas, la mayoría de las veces se encuentran abundantes linfocitos que parecen poseer una estrecha conexión con los fenómenos alérgicos.

Según MIESCHER, la significación de los *eosinófilos* en la alergia no está totalmente clara, pues faltan, por ejemplo, en el eczema y en la reacción tuberculínica. En muchos exantemas medicamentosos, el proceso alérgico sólo representa un factor parcial dentro de un mecanismo complicado.

Según BERGER y LANG, en la reacción anafiláctica granulocitaria, por lo general, se presenta una inversión de la relación normal de los neutrófilos respecto a los *eosinófilos.* Lo esencial en esta reacción local antígeno-anticuerpo, como puede observarse en todas las pruebas cutáneas alérgicas positivas, son los *procesos vasculares.* Por lo general, en primer lugar se origina una estasis, la cual va seguida por una dilatación vascular. GERLACH comprobó en la piel, una hora después de la inyección del antígeno, *una hinchazón de los haces colágenos,* con lo cual los capilares sufren una compresión mecánica. En el tejido tiene lugar una imbibición y degeneración fibrinoide y lo mismo ocurre en las paredes arteriales, hecho que conduce finalmente a la necrosis. Al mismo tiempo que la degeneración, también se presentan los denominados cuadros inflamatorios leucocitarios. En un estadio posterior, en aquellos lugares donde no se produce la necrosis, se desarrolla un abundante tejido de granulación rico en células, monocitos e histiocitos sobre todo, formándose finalmente la cicatriz de tejido conjuntivo.

Los estudios de RICH y REED LEWIS, muestran lo estrechamente ligada que se halla la alergia a la propia *substancia celular.* Dichos autores aislaron células de un organismo alérgico a la tuberculosis, lavándolas y obteniendo a partir de los mismos un cultivado tejido, con lo que observaron que estas células conservan su hipersensibilidad frente a la tuberculina. Son propias de la alergia tuberculosa, ciertas alteraciones y necrosis celulares que se hallan condicionadas por una modificación de las células de los tejidos y de la sangre, las cuales se convierten en alérgicas frente a las proteínas de los bacilos de Koch. Probablemente se trata de una fijación muy estrecha de los anticuerpos en las células.

Los *experimentos in vitro* de NAEGELI sobre alergia cutánea ofrecen, igualmente, interesantes perspectivas. También este autor pudo comprobar *in vitro,* mediante una prueba de transplantación de la piel de un enfermo con hipersensibilidad estable a la antipirina, la *localización celular* de la hipersensibilidad en el estrato de Malpighio. En tanto que la piel de reacción normal colocada en una solución acuosa de antipirina al 10 por 100 no mostraba ninguna modificación a las 24 horas del tratamiento, el trozo de piel correspondiente al enfermo hipersensible presenta ya macroscópicamente una hinchazón evidente. Histoló-

gicamente se comprobó que las capas medias del estrato germinativo fueron las primeras que se afectaron. Igual que NAEGELI, FELLNER logró la demostración *in vitro* de la localización celular de las manifestaciones alérgicas cutáneas. Este autor colocó un trocito de piel, recién obtenida de un sujeto afecto de exantema por veramón y cofetilín, en una solución acuosa al 10 por 100 del medicamento tóxico y lo estudió histológicamente 24 horas más tarde.

Conceptos y nomenclatura de los anatomopatólogos. *(Especialmente de* RÖSSLE *y* LETTERER). Debemos recordar aquí que RÖSSLE opone la *alergia* a la *normergia* y, según su terminología, la alergia comprende la *hiperergia* y la *anergia*. La alergia local (anafilaxia) con estasis, hinchazón del tejido conectivo y necrosis, es, según RÖSSLE, una inflamación «*hiperérgica*». Dicho autor intentó encuadrar las manifestaciones alérgicas en un sistema patológico más amplio, clasificándolos dentro del *conjunto de las «reacciones modificadas anormales» de carácter adquirido e individual.* Las irritaciones sufridas dejan un estado de reacción alterada. RÖSSLE propuso la palabra «*patergia*» como concepto unitario para la totalidad de las manifestaciones patológicas con una manera de reaccionar alterada. MORO y KELLER comprendían, bajo el término de *paralergia,* la reacción de un tejido a un alérgeno inespecífico o, también, la sensibilización originada por un antígeno específico frente a otros antígenos. Lo mismo es aplicable, por ejemplo, cuando mediante un largo tratamiento con un antígeno, tiene lugar una «*pérdida de la especificidad*». Según RÖSSLE, *el concepto de paralergia debería ampliarse aún más en el sentido de lo inespecífico;* así, por ejemplo, cuando la reacción hística frente a una segunda irritación inflamatoria se halla dominada por los efectos secundarios de la primera irritación.

Generalizando aún más, RÖSSLE alude, finalmente, a una regla importante para toda la patología, es decir, que dicho fenómeno consiste en que un órgano efector que reacciona fisiológicamente, con la *repetición de una reacción* se convierte en un órgano efector que reacciona anormal o patológicamente y cuyo umbral de sensibilidad aumenta o disminuye con ello. Con esto, todo clínico recuerda en seguida la predisposición de los asmáticos crónicos a los ataques. No es ventajoso establecer aquí comparaciones de carácter general, por ejemplo, con un tipo de memoria de la substancia viviente «engramas mnémicos», sino que, más bien, es adecuado hacer una comparación con el reflejo condicionado de PAVLOV.

Respecto a los conceptos de RÖSSLE, creemos conveniente añadir todavía lo siguiente:

En el transcurso de los años, sus ideas sobre el concepto de la alergia se han ampliado y se han hecho menos concretas. También el creador del mismo, VON PIRQUET, lo ha modificado: «alergia de la edad». RÖSSLE tiende a definir la alergia como una reacción particularmente específica (intensificada, disminuida) frente a irritaciones especiales. El vocablo significa la disposición reactiva, no la reacción en sí misma, o sea que expresa la posibilidad de la producción de un fenómeno.

La alergia consiste en una modificación demostrable, clínica o anatómicamente, de la capacidad de reacción y provocada por la introducción repetida de una misma substancia extraña al organismo. No es correcto identificar la alergia con una hipersensibilidad. La reacción media se describe como *normergia* y frente a ella encontramos tanto una hiperergia

como una anergia. En el organismo enfermo se pueden encontrar signos de índole alérgica junto a otros distintos. En todo caso, el nombre de anafilaxia, que significa «sin protección», es tan absurdo como rebuscado. En realidad, en el estado de hipersensibilidad, los mecanismos de protección sanguínea e histica desarrollan su máximo rendimiento. En la alergia sólo puede desarrollarse el *shock* cuando el alérgeno es introducido *parenteralmente* y alcanza de un modo *directo* a la circulación. Los contactos repetidos (recontactos) por las *vías naturales,* a través de la piel y mucosas protegidas por epitelio, sólo conducen a una *inflamación anafiláctica local* que, a modo de una reproducción atenuada del fenómeno de Arthus ya descrito, resulta útil gracias al edema formado y al bloqueo de la absorción de la substancia nociva. En todo caso, habría que considerar que también es correcto aplicar el término anafilaxia a ciertos procesos patológicos naturales, como por ejemplo en los paroxismos graves de la fiebre del heno y del asma. Ciertos ensayos de METALNIKOW abogan en favor de que la inmunidad y anafilaxia no son fenómenos antagónicos, sino dos manifestaciones de un mismo estado, alterado por la sensibilización, y cuya puesta en marcha sólo depende del tratamiento previo y de la dosis de la inyección desencadenante. También DOERR salva el antagonismo de estos dos fenómenos aduciendo la identidad del proceso que constituye el substrato de ambas manifestaciones: la reacción antígeno-anticuerpo, que tiene el carácter de un fenómeno de neutralización.

La alergia comprende, pues, según RÖSSLE, la *hiperergia* y la *anergia*. La *inflamación hiperérgica,* con hinchazón necrótica del tejido conjuntivo y estasis, es expresión de la hipersensibilidad local. Las alteraciones hísticas aparecidas lejos del lugar de inyección, pueden estudiarse muy bien en los ganglios linfáticos y también en las articulaciones. Los procesos que se desarrollan en el mesénquima, en el curso de las enfermedades reumáticas, se pueden considerar como de índole alérgica. El organismo sensibilizado se defiende frente a la intoxicación por un antígeno, primero por medio del *«corto circuito» que representa el fenómeno de Arthus;* si este bloqueo no basta y el antígeno llega a la circulación se pone en marcha el mecanismo de seguro constituido por el *reticuloendotelio* del bazo, del hígado, etc. Si el antígeno penetra, a pesar de ello, en los tejidos, la consecuencia es una *inflamación orgánica,* distinta según el tipo y la forma de hipersensibilidad presente. RÖSSLE recuerda la existencia de los alérgenos heterogenéticos, o sea, de las idiosincrasias mal definidas frente a substancias de diverso orden. También cae en este campo el fenómeno de la *«pérdida de especificidad»* tantas veces puesta de relieve por nosotros mismos. Al terreno de la paralergia pertenece también la observación de SIEGL: niños en sí tuberculino-negativos, tratados con suero antidiftérico, se convierten en hipersensibles frente a la inyección de tuberculina. URBACH desglosa aún el concepto de *metalergia,* comprendiendo bajo el mismo una nueva manifestación de una alergia extinguida, o clínicamente ya no demostrable, y que aparece con el mismo cuadro clínico anterior debido a la acción de substancias de otra especificidad. GEISSENDÖRFER pudo comprobar que la inyección repetida de suero de la misma especie, y aún del mismo individuo, también puede provocar una clara reacción hiperérgica, la cual sólo difiere por su grado de intensidad de la obtenida mediante el suero de especie extraña. Asimismo debe incluirse probablemente en este capítulo la gran frecuencia con que se observan anginas tras la vacunación, hecho comprobado por ORGLER y KOCH, y también las encefalitis postvacunales. Mediante la vacunación se origina una disposición hacia la inflamación. Las *patergias* no son simplemente manifestaciones vitales morbosas intensificadas o debilitadas, sino la exteriorización de un fenómeno que tiene por substrato las *alteraciones adquiridas de la base reaccional.* Del grupo de las paralergias forman parte, quizá, ciertas infecciones polimicrobianas y algunas enfermedades de aparición secundaria de carácter casi obligado. *Paralergia* es, pues, la sensibilización para otros antígenos por medio de un antígeno.

Muy a menudo una hipersensibilidad adquirida se pone de manifiesto mediante un aumento de la disposición a la inflamación.

RÖSSLE supone que la capacidad de modificar la actitud frente a los estímulos sería sencillamente una propiedad del protoplasma.

BOHROD también pone de relieve, al igual que DOERR, que las manifestaciones histopatológicas de la alergia no son más que los habituales signos

de los procesos inflamatorios: «Todas las manifestaciones comprobadas en la alergia, se observan también en los trastornos no alérgicos». Los estudios de BOIROD, DOUGHERTY, ENGETZ y TAGLIAFERRO, entre otros, muestran el decisivo papel que el tejido conjuntivo y las células libres de la serie linfocitaria desempeñan en los procesos inmunalérgicos.

LETTERER, en sus consideraciones sobre la inflamación *normérgica* e *hiperérgica*, parte del concepto de RÖSSLE, de que se debe interpretar la inflamación como una especie de *proceso digestivo parenteral* y que, en los organismos superiores, determinados grupos celulares están adscritos a una colectividad funcional, a un *sistema funcional*. Ciertas asociaciones celulares representan una *unidad sinérgica*. Dichas unidades constituyen los distintos tejidos característicos y *sólo con el concepto de tejido adquiere un valor el concepto de inflamación*. La unidad primitiva sinérgica del tejido se denominó, también, *histión;* posee la propiedad de responder a los estímulos y dispone de unos mecanismos de regulación cuya pérdida equivale a enfermedad. El histión se compone esquemáticamente de capilares, espacio intersticial (con fibras, linfocitos, leucocitos, células plasmáticas, monocitos, iones y substancias fundamentales), células parenquimatosas y vías linfáticas. EPPINGER hablaba de una comunidad funcional compuesta por sangre, pared capilar, espacio intersticial, células y vías linfáticas. Los vasos y los capilares se hallan subordinados a los *impulsos del sistema nervioso vegetativo;* los capilares también a los estímulos de las *substancias humorales*. Muy importantes son también los *iones*, especialmente los de sodio, potasio y calcio. Las substancias fundamentales, ricas en polisacáridos, son accesibles a las *acciones fermentativas* (por ejemplo, hialuronidasa). Además de las células fijas del tejido conjuntivo, se han de tener en cuenta las células adventiciales fijas y las «células emigrantes» con actividades metabólicas y fermentativas y, finalmente, los *leucocitos, linfocitos* y las *células plasmáticas*.

A la «*biodinámica órtica del tejido*» se le podría denominar *inflamación normal* (y rítmica [RICKER]) en oposición a la *inflamación* propiamente «*pática*» (según LETTERER), que consiste en *mayor actividad de tipo péptico, lítico y resortivo*, todo lo cual sólo es posible mediante un *metabolismo aumentado*. Es «*pática*» *porque con ella se pierde el ritmo circulatorio* y lleva alteraciones circulatorias inflamatorias. Así, pues, según LETTERER, la esencia de la inflamación, de la biodinámica pática, consiste, en primer lugar, en la *pérdida del ritmo órtico*, lo cual lleva a la fase aguda de reacción del sistema péptico, humoral, vascular y exudativo, con *reacciones humorales generales, tales como aumento de las globulinas γ y α y del fibrinógeno, aceleración de la V. S. G., acortamiento del Weltmann, aumento de los leucocitos*, intensificación de la reacción del *sistema hipófisosuprarrenal*, de la ACTH y de la cortisona. Esta fase aguda va seguida de la *fase crónica y reparativa* con *proliferación celular, granulación*, aumento de las *γ-globulinas, alargamiento del Weltmann* y aumento de los *linfocitos* de las *células plasmáticas*.

A ella se le opone la *inflamación alérgica*, o sea *hiperérgico-anafiláctica*. LETTERER se pregunta si todo lo que nosotros conocemos y denominamos alérgico-hiperérgico, hipersensitivo, pertenece simplemente al ámbito de lo inflamatorio o si la alergia tiene también otras formas de manifestarse. Respecto a esto se podrían aducir los *siguientes síntomas alérgicos, el carácter morfológico funcional: espasmo y contracción muscular, irritación de la sensibilidad nerviosa con dolor y escozor, manifestaciones catabióticas en las células y en los tejidos, con necrosis y necrobiosis, síntomas vasculares por parte de los capilares, con hemorragias y edema (eritro- y leucodiapédesis) y manifestaciones inflamatorias*.

Las substancias introducidas por vía *parenteral* y que deben ser transformadas exigen *creación de nuevos enzimas*. Las substancias introducidas por vía parenteral, para cuya digestión tiene la célula el poder necesario, pero no la posibilidad de llevarla a cabo instantáneamente, inducen a la *formación de nuevos sistemas digestivos intracelulares* que son substancias proteicas a las cuales las denominamos nosotros *anticuerpos*. La formación de anticuerpos es, pues, una *propiedad órtica de las células*. La situación patológica se origina a partir de una constelación errónea de los procesos parciales, sobre todo a partir de una introducción artificial, repetida del alérgeno. Según el tipo de reacción, tiene lugar el *shock anafiláctico* o la *inflamación anafiláctico-hiperérgica*, el *fenómeno de Arthus*. LETTERER distin-

que aún un *tercer tipo de inflamación*, la *parapática*, que considera como la expresión de una inmunidad obligada a manifestarse prematuramente. Sería característico de la misma la rápida e intensa puesta en marcha, el edema y la especial imbibición del tejido conjuntivo. Puede decirse que cuanto menos exudativo sea el cuadro hístico y mayor su riqueza en células gigantes y en proliferación monocitaria, tanto más cerca se halla el organismo, superando la cúspide de la hiperergia, de la inmunidad (RICKER). Desgraciadamente, no es posible inferir, partiendo del cuadro citológico, el carácter de la inflamación y la correspondiente situación inflamatoria o inmunitaria.

La *imbibición del tejido conjuntivo* se demuestra en todos los procesos hiperérgicos, agudos y crónicos: dislaceración edematosa de los haces colágenos, secreción de fibrina a partir del exudado. Estas alteraciones son clásicas en los *nódulos reumáticos*. BOHROD indicó en el Congreso de Alergia celebrado en Zurich en 1951, que *no existe ningún cuadro específico de los procesos inflamatorios alérgico-hiperérgicos*. También en las inflamaciones parapático-hiperérgicas se manifiesta el *antagonismo de los córticosteroides*. DOUGTHERTY llegó a la conclusión de que la *cortisona* amortigua la reacción hiperérgico-inflamatoria en su conjunto, en tanto que la desoxicórticosterona (DOCA), posee un efecto antagónico al de la cortisona. Finalmente, LETTERER intenta aclarar la importante cuestión de si toda reacción hística alérgica es una consecuencia de un choque antígeno-anticuerpo. Así como DOERR sería partidario de reservar el concepto de alergia para las reacciones antígeno-anticuerpo, LETTERER cree que tal definición reduce excesivamente los límites de este campo y aconseja, de acuerdo con VON PIRQUET, decir que el concepto de alergia traduce una sensibilidad distinta adquirida. Sin embargo, *nosotros tememos que si se acepta esta orientación, el concepto de alergia sea aplicado por los clínicos a todos los complejos sintomáticos posibles, en tanto que la restricción del mismo a las reacciones antígeno-anticuerpo demostrables o razonablemente sospechosas, podría contribuir a evitar, en parte, las excesivas especulaciones.* Así, nos parece mejor la propuesta de LETTERER, de diferenciar las alergias anafilácticas, esto es, las alergias antígeno-anticuerpo, de las «*alergias disregulativas*», bajo las cuales LETTERER entiende una alteración adquirida que tiene como base un trastorno de la regulación hormonal y nerviosa de los vasos. De este modo podrían ser valoradas, por ejemplo, la alergia al frío y el eczema de contacto. Pero, ¿por qué no denominar entonces tales trastornos sencillamente alteraciones vasculares por el frío o por los productos químicos, de contacto, etc.? Con ello desaparece el peligro de que el clínico, en casos dudosos de este tipo, abandone prematuramente la búsqueda de reacciones antígeno-anticuerpo, todavía ocultas y, sin mayores preocupaciones diagnósticas, emplee la expresión general de «alergia disregulativa» con tanta facilidad como la de «distonía vegetativa». En todo caso el clínico debería conservar la noción de que ante complejos sintomáticos análogos, es necesario buscar siempre reacciones antígeno-anticuerpo ocultas. LETTERER añade aún que *un mecanismo en su origen genuinamente alérgico y equilibrado*, puede acabar finalmente en un proceso hiperérgico, a modo de un reflejo condicionado ante toda clase de estímulos «inespecíficos». Hace años que nosotros ya señalamos este proceso que, clínicamente, se observa con tanta frecuencia, sobre todo en el asma crónica, definiendo el «cuadro de los caminos abiertos»

Fenómeno de Sanarelli-Schwartzman (alergia hemorrágica). Los estudios de SANARELLI y SCHWARTZMAN, cuyos resultados han sido confirmados por un buen número de investigaciones, tienen una importancia directa para el clínico, pues permiten explicar algunas formas de *púrpura alérgico-infecciosa*. Demuestran que pueden bastar sólo unos *días u horas* para modificar, por ejemplo, el carácter de una infección bajo la influencia de una infección previa muy reciente. SANARELLI administraba por vía intravenosa, a un cobaya, una dosis tolerable de vibriones coléricos y veía que al aplicar al día siguiente una inyección intravenosa de bacterias banales, se provocaba la muerte del animal con *hemorragias* intestinales y peritoneales o nefritis grave, etcétera.

Inyectando a un cabaya por vía subcutánea una pequeña cantidad filtrada de un cultivo de determinados gérmenes, sólo se origina una ligera infiltración en el lugar de la inyección, pero si al *día siguiente* se procede a una segunda inyección intravenosa, en el lugar de aplicación de la primera inyección se forma, en pocas horas, una *reacción cutánea hemorrágica*. Es curioso que para la reinyección pueda emplearse el filtrado de *otra clase de bacterias*, obteniéndose el mismo resultado. La sensibilización o migración apendicular por parte de los *estafilococos*, seguida de una inyección intravenosa de un cultivo de *bacilo piociánico* estéril provoca, a las 5-6 horas, una *apendicitis hemorrágica* típica. LETTERER obtuvo resultados análogos. A partir de ensayos posteriores efectuados por SCHWARTZMAN, se dedujo que, en un tejido alterado por una reacción antígeno-anticuerpo, puede provocarse una *necrosis hística hemorrágica*, incluso cuando en el momento de aplicar la segunda inoculación no se hallen presentes en la sangre ni el antígeno ni el anticuerpo. GRATIN y LINZ llevaron a cabo otros experimentos y hablan de «*heteroalergia hemorrágica*», opinando que este fenómeno consiste en una forma de reaccionar *muy parecida*, aun cuando *no idéntica*, a la anafilaxia. Estos autores inyectaron a cobayas por vía intravenosa a dosis progresivas de 1-5 c. c., que aplicaron durante 5 días sucesivos, practicando una reinyección subcutánea al cabo de 8-10 días con 0,1 a 0,2 c. c. de suero de caballo. Con esta pauta, los animales mostraron una reacción local hemorrágica pequeña o nula. Sin embargo, si se repiten las inyecciones a los ocho días, se originan reacciones locales acompañadas de *graves hemorragias que pueden llegar a ser mortales*. ALECHINSKY inyectó en la vena de una oreja pinzada de un conejo 0,5 c. c. de un infiltrado de cultivo de bacilos coli, suprimiendo a las 4-6 horas la pinza e inyectando 24 horas más tarde, en la otra oreja, 2-3 c. c. del mismo infiltrado; con ello obtuvo *hemorragias de tipo purpúrico* en la oreja primeramente tratada. Así, pues, vemos cómo todos los investigadores, aisladamente, se encuentran siempre ante procesos similares. Teniendo en cuenta, ante todo, la *brevedad del intervalo*, que no es suficiente para que se desarrolle una sensibilización, puede ponerse en duda si en estos casos se trata, realmente, de un proceso anafiláctico en el sentido de una reacción antígeno-anticuerpo. ALECHINSKY opina que los *vasos preparados* por una primera inyección no resisten la hiperemia activa provocada por la inyección siguiente, haciéndose así los *vasos permeables a la sangre;* esta hiperemia sería probablemente provocada por endotoxinas más bien que por exotoxinas. Asimismo pueden obtenerse reacciones hemorrágicas similares al fenómeno de Schwartzman-Sanarelli con inyecciones intracutáneas de tuberculina que, en un organismo tuberculoso alérgico, pueden originar edema en el lugar de la inyección. De otros experimentos posteriores de SCHWARTZMAN, así como de HOIGES, KOLLER y STORCK, expuestos en el Congreso Internacional de Alergia, celebrado en Zurich en el año 1951, se desprende la existencia de un *antagonismo* entre la *ACTH* y los factores productores del fenómeno de Schwartzman.

Anafilaxia y desensibilización. Si al practicar la reinyección a un cobaya se le inyecta tal cantidad de suero que se produce un shock no mortal,

dicho animal se vuelve insensible a nuevas dosis del mismo suero aún cuando éstas sean mayores. Los primeros ensayos importantes en este sentido fueron realizados por R. OTTO, en 1906 y 1907, en el Instituto Ehrlich, de Frankfurt. OTTO también comprobó que en los animales se podía evitar o diferir la aparición de una hipersensibilidad aumentando de un modo adecuado la cantidad de suero que se aplica. Así, pues, la *antianafilaxia* es, definiéndola de un modo más preciso, la *eliminación o amortiguamiento de un estado anafiláctico,* o bien la inhibición de su desarrollo. Partiendo de las leyes descubiertas gracias a las investigaciones experimentales y que han sido formuladas recientemente, se puede deducir que tanto el estado anafiláctico como la inmunidad dependen primordialmente de la cantidad de anticuerpos. Si a un animal sensibilizado se le reinyecta una gran cantidad de antígeno específico, o muere por shock o bien sobrevive, y entonces queda durante un cierto tiempo (14 días, aproximadamente) refractario a una nueva administración del antígeno, o sea *antianafiláctico.* Sin embargo, dado que un animal que ha sido convertido en antianafiláctico puede volverse a convertir rápidamente en anafiláctico con una nueva administración del anticuerpo específico (sensibilización pasiva) o sea, susceptible de sufrir shock frente a la administración del antígeno, puede considerarse demostrado que la desensibilización debe hallarse relacionada con una saturación de anticuerpos. Estos fenómenos se pueden demostrar también de un modo muy simple con la *prueba de Schultz-Dale,* en el útero aislado (véase pág. 68).

Si para explicar la desensibilización antianafiláctica y antialérgica se escoge como ejemplo la fiebre del heno, o sea, la alergia al polen adquirida espontáneamente, encontramos que, igual que en la anafilaxia experimental, para obtener la desensibilización el antígeno, que en este caso será una substancia polínica, deberá aplicarse por vía parenteral; realizándolo de dicha manera, el sujeto alérgico al catarro de heno adquiere, como sucedería con cualquier persona normal, el anticuerpo precipitante anafiláctico (que es relativamente termostable). Mas, ¿por qué dicho anticuerpo precipitante no convierte al sujeto en alérgico como lo hace la reagina adquirida naturalmente, sino que da lugar a que se vuelva inmune después de un tiempo determinado? En cualquier caso, el enriquecimiento en anticuerpos formadores de precipitinas no significa la desaparición de las reaginas, las cuales durante este tratamiento incluso pueden aumentar. El aumento de la inmunidad se debe a que todo alérgeno que se une con este anticuerpo queda incapacitado para originar una reacción antígeno-anticuerpo con las reaginas fijadas a las células.

En caso de que, con fines terapéuticos, se persiga la obtención de una antianafilaxia se debe descartar, naturalmente, la administración rápida de una dosis elevada de antígenos, que puede ser letal. Por ello, desde hace tiempo se ha intentado, bien inyectar el antígeno muy diluido y lentamente o a dosis pequeñísimas y fraccionadas. Con ello se trataría de lograr una saturación paulatina y progresiva de los anticuerpos por medio de cantidades de antígeno que no provocasen shock.

Según opinión de un autor tan experimentado como RATNER, *no es fácil*

obtener en el hombre la desensibilización total y menos aún de un modo persistente. Nosotros, personalmente, creemos que en la práctica médica es necesario no dejarse intimidar tan rápidamente y conviene volver a iniciar la aplicación de inyecciones de antígeno cuando desaparecen los efectos protectores logrados.

Existen otras dos observaciones experimentales que poseen relativa importancia en relación con la patología humana, a saber: R. WEIL, en sus experimentos sobre anafilaxia pasiva, inyectó a cobayas suero normal de conejo unos 8 días antes de administrarles suero inmune de la misma especie; con ello se comprobó que, como resultado de la primera inyección, el animal no había adquirido una anafilaxia pasiva frente al suero inmune de conejo. Esta ausencia de sensibilización no se observó cuando en lugar de suero heterólogo normal de conejo, utilizó suero homólogo normal de cobaya. Este fenómeno puede compararse con la observación ya mencionada anteriorme, descrita primero por DALE y KELLAWAY y calificada por ellos como «*fenómeno de extinción*».

Alergia enmascarada o potencial. Ya se ha señalado que la administración de las inyecciones de antígeno a grandes dosis o repetidas muy a menudo puede impedir totalmente o en parte la aparición de los síntomas de shock anafiláctico en el animal sensibilizado. Esta anafilaxia se ha denominado también *inmunidad*. Puesto que en estos animales inmunes la sangre es a menudo muy rica en anticuerpos anafilácticos, susceptibles de ser transmitidos pasivamente, es imposible que esta sensibilidad para el shock tenga como base una ausencia de anticuerpos circulantes. Por lo tanto, cabe preguntarse *cómo se comportan en las células los anticuerpos fijos,* los cuales pueden ponerse de manifiesto con gran comodidad en el útero, mediante la prueba de Schultz-Dale. Así, pues, puede esperarse, y no es raro, el caso de que alguno de dichos animales «inmunes», al ser reinyectado intravenosamente, no reaccione con shock y que la trompa uterina aislada del mismo deje igualmente de reaccionar; según esto, en tales casos faltan los anticuerpos fijos. Sin embargo, es digno de mención el hecho de que también puede darse el caso inverso, o sea, *de que a pesar de la conducta refractaria al shock del animal, el útero aislado se manifieste como muy sensible y, por lo tanto, provisto de anticuerpos.* Este último caso fue denominado por DOERR, ya en 1922, *anafilaxia enmascarada o potencial.*

Por último, existen determinadas influencias que, en animales por lo demás normales y apropiados, son capaces de impedir la sensibilización activa, o sea, la formación de anticuerpos; así se demuestra, por ejemplo, en los cobayas *tiroidectomizados,* en perros *esplenectomizados,* en los estados *caquécticos* y en casos de *nutrición pobre en vitaminas,* de *tuberculosis grave,* etc. Sin embargo, el hecho de que también algunos animales sanos, incluso entre los cobayas que son muy sensibles, sin razón evidente muestran mala o casi nula tendencia a la formación de anticuerpos, habla en favor de que en todas las especies animales hay individuos con disposición alérgica poco marcada, mediana o casi nula, o sea, lo que nosotros habíamos denominado *diátesis alérgica* al tratar de los casos de sensibilidad muy pronunciada.

3

Las idiosincrasias no alérgicas

Por T. NOWAK. CRACOVIA

Podría parecer anacrónico y hasta falso el hecho de establecer una separación entre los procesos alérgicos y los idiosincrásicos, de considerarlos como dos procesos completamente peculiares, de no efectuar una identificación entre ambos procesos y no aceptar el concepto de idiosincrasia como sinónimo de alergia. Y, sin embargo, no es así. Al estudiar más detenidamente el problema, todavía está justificado considerar en la actualidad que la alergia y la idiosincrasia son realmente dos procesos biológicos totalmente peculiares, aunque desde el punto de vista clínico y sintomático se tengan a veces por un proceso muy similar.

De las cuatro definiciones (idiosincrasia, anafilaxia, alergia y atopia) que en la actualidad se usan para designar corrientemente ciertas reacciones intensificadas del organismo frente a diversos factores, tanto internos como externos, la más antigua es la de idiosincrasia. Según VON BEHRING, esta denominación corresponde a una hipersensibilidad congénita frente a determinados factores, normalmente innocuos. BAUER habla de reacción constitucional anormal del organismo frente a la acción de ciertos factores. Según comunicación de HANSEN, DOERR entiende por idiosincrasia «una peculiaridad somática especial de algunas personas, a consecuencia de la cual la ingestión oral o la aplicación externa de diversas substancias, que generalmente suelen tolerarse bien, son seguidas de manifestaciones patológicas intensas y cualitativamente anormales». En 1940 escribe BERGER sobre la idiosincrasia humana que, según él, debe considerarse como una reactividad alterada, surgida espontáneamente. En su opinión, las idiosincrasias no alérgicas, por ejemplo, las idiosincrasias frente al alcohol y otras substancias inorgánicas y frente a determinados factores físicos, pertenecen a las idiosincrasias mencionadas anteriormente, que denomina idiosincrasias puramente cuantitativas.

Según FANCONI, «sólo debería hablarse de alergia cuando existe una reacción patógena antígeno-anticuerpo, previa sensibilización. Sin embargo, y especialmente en el hombre, conocemos reacciones de hipersensibilidad que, desde luego, corresponden a las alérgicas, sin que sea posible demostrar una sensibilización. En tales casos se habla de idiosincrasia». Con el nombre de idiosincrasia designa KLECKI una hipersensibilidad individual frente a las toxinas y ciertos alimentos. Afirma que ciertas toxinas ejercen una acción tóxica en los individuos hipersensibles, a dosis que en otras personas son totalmente innocuas. Al hablar de idiosincrasia, HIRSZFELD entiende determinados estados de hipersensibilidad, congénitos, o al menos aparentemente

independientes de una sensibilización previa. SARRE y ROTHER, al describir las afecciones alérgicas del riñón y de las vías urinarias eferentes, dicen: «Las idiosincrasias se caracterizan por el incremento cuantitativo anormal de las acciones farmacológicas específicas de las substancias empleadas, provocado por una mayor sensibilidad frente al medicamento, por ejemplo, lesión tubular con anuria por pequeñas dosis de metales pesados, que normalmente son completamente innocuas. En cambio, las alergias son reacciones cualitativamente uniformes, independientes de las características farmacológicas del agente administrado, que pueden referirse a una formación de anticuerpos contra la substancia antigénica aportada, por ejemplo, la hematuria en respuesta a numerosos medicamentos. En muchos casos resulta prácticamente imposible establecer esta distinción. Sin embargo, su importancia parece ser fundamental». Generalmente se trata de la capacidad del organismo a producir reacciones hiperérgicas frente a tales substancias, que en las personas normales suelen ser innocuas. Todavía no se conoce con exactitud ni se ha aclarado totalmente el mecanismo de las reacciones idiosincrásicas. Es seguro, sin embargo, que en los casos de reacciones idiosincrásicas no se pueden determinar en la sangre del paciente los anticuerpos ni la transmisión pasiva de la hipersensibilidad; por ello puede aceptarse la suposición de que en las idiosincrasias no existe la reacción antígeno-anticuerpo, o al menos es indemostrable según los métodos actuales.

Por lo tanto —y quizá de momento— deben considerarse como pertenecientes a la idiosincrasia todos aquellos procesos patológicos que: 1) se producen bajo la influencia de ciertas substancias innocuas para los individuos normales; 2) por los métodos actuales, no muestran en la sangre del paciente anticuerpos de índole alguna; 3) no permiten la transmisión pasiva de la hipersensibilidad; 4) fundamentalmente, la alteración de la reacción es cuantitativa, y 5) cuando la reacción alterada lo es en sentido cualitativo, no es posible determinar anticuerpos en la sangre de los enfermos.

Los síntomas de la idiosincrasia aparecen de un modo repentino, inesperado y —según se creía antes —hasta en el primer encuentro del organismo con los denominados idiosincrasiógenos. En la actualidad sabemos que este «primer» encuentro, fundamentalmente, sólo puede considerarse el primero de un modo aparente. Entre los idiosincrasiógenos más importantes mencionaremos ciertos medicamentos, compuestos químicos, alimentos, productos vegetales, factores físicos y mecánicos, así como influjos psíquicos.

Es necesario distinguir la idiosincrasia, como sensibilidad aumentada, constitucional y congénita frente a determinadas substancias, de la hipersensibilidad adquirida. Al tratar de esta hipersensibilidad adquirida, empleando la terminología que se usa en el análisis de la teoría de la inmunidad, HIRSZFELD habla de alergia normal o fisiológica. En contraposición a lo que ocurre en la idiosincrasia congénita, en su génesis es absolutamente necesario que haya un encuentro múltiple entre el organismo y una substancia determinada. Al cabo de un cierto tiempo (7-14 días), necesario para la formación de los anticuerpos peculiares, surgen las manifestaciones patológicas que traducen la hipersensibilidad adquirida por el organismo al

formar dichos anticuerpos. Estas manifestaciones pueden aparecer a veces ya en el segundo encuentro del organismo con la misma substancia. Esta hipersensibilidad adquirida es una causa de la denominada alergia adquirida o activa. Como ya hemos dicho anteriormente, el mecanismo fundamental de esta alergia consiste en una reacción antígeno-anticuerpo.

El hecho de que en la idiosincrasia es el carácter congénito de la capacidad reaccional idiosincrásica el que desempeña el papel principal, constituye la diferencia esencial entre la idiosincrasia y la alergia adquirida. La capacidad congénita del organismo a una reacción alterada es tan intensa que ya el primer contacto del organismo con la substancia correspondiente basta para desencadenar una reacción idiosincrásica. En cambio, en la alergia sólo puede aparecer la reacción alérgica por lo menos después del segundo contacto con la substancia correspondiente, es decir, transcurrido el tiempo necesario para que dicha substancia se convierta en alérgeno para el organismo, provocando la formación de anticuerpos en las células del organismo afectado.

Sin embargo, en el transcurso del tiempo y basándose en la experimentación animal sobre anafilaxia, así como en las investigaciones serológicas y en la posibilidad de la transmisión pasiva de la hipersensibilidad, según el método de Prausnitz-Küstner, y también en la posibilidad de alcanzar una desensibilización en las idiosincrasias y, finalmente, basándose en el hallazgo experimental de provocar en los tejidos humanos y animales reacciones alteradas, se ha llegado al convencimiento de que algunos de estos fenómenos que hasta ahora se habían incluido en el terreno de la idiosincrasia, deben considerarse más bien como el resultado de los mismos mecanismos que se encuentran en la base de los procesos alérgicos. Aunque anteriormente había afirmado KÄMMERER que no era posible separar la idiosincrasia de la alergia, en 1934 le dedicó a la idiosincrasia un capítulo especial, titulado «Idiosincrasia». Para ello se fundó en que el concepto de «idiosincrasia», según el uso corriente, es polifacético en su sentido; si se somete a un análisis más detallado, se observa que no todas las manifestaciones que se suelen considerar como pertenecientes a este concepto son aptas para ingresar en el terreno de las reacciones antígeno-anticuerpo. En 1956 repite los mismos conceptos, pero acentúa que «los últimos hallazgos de las investigaciones permiten considerar como probable que más pronto o más tarde no será posible seguir manteniendo una diferencia entre las alergias y las idiosincrasias (en un sentido más estricto, que a continuación se detallará)». Este autor cree que, probablemente, tanto las idiosincrasias como las alergosis surgen en el organismo por la formación de anticuerpos bajo el influjo del alérgeno ingresado. Ya en 1946 dedican URBACH y GOTTLIEB algunas frases brevísimas al problema de la idiosincrasia. Estos autores destacan que es necesario suprimir por completo el término de «idiosincrasia». Según ellos, sólo puede usarse como sinónimo de la hipersensibilidad alérgica. El término de idiosincrasiógeno es usado por ellos como sinónimo de alérgeno. Finalmente, se acentúa el hecho de que la «*drug idiosyncrasy*» significa lo mismo que «*drug allergy*». También afirman que todas las características, según las cuales se solía dis-

tinguir la idiosincrasia de la alergia, son esencialmente comunes a ambos procesos.

Hay que convencerse de que la capacidad de manifestar reacciones idiosincrásicas especiales, que al parecer sería una cualidad congénita, no es exclusivamente peculiar de la idiosincrasia, pues puede demostrarse también y especialmente en los individuos alérgicos. En la actualidad está plenamente demostrado que la posibilidad de la sensibilización pasiva del feto en el seno materno tiene lugar a través de la placenta. Además, hay que aceptar también que la sensibilización del lactante puede producirse por mediación de la leche materna. Finalmente, la sensibilización puede tener lugar por inspiración de los diversos pólenes o polvos, o también por vía percutánea.

Por lo tanto, el primer encuentro visible, casi palpable, del organismo con una substancia determinada y la reacción inmediata frente a ella con una manifestación hiperérgica o hipoérgica —tal y como se observa en la idiosincrasia—, sólo aparentemente puede considerarse como tal primer encuentro. En realidad, dicho primer contacto puede haber sucedido de un modo completamente inadvertido, oculto. Finalmente, no puede sostenerse el hecho de que en los animales no se pueda determinar una idiosincrasia. En el texto checoslovaco titulado «Alergia», los autores han olvidado por completo el concepto de idiosincrasia, como lo hace CHOBOT. VENULET afirma que la mayor parte de las denominadas idiosincrasias no constituyen en la actualidad un grupo nosológico especial, si se prescinde de escasas excepciones. En 1952 escribe KALLÓS: «... *el individuo alérgico muy a menudo se describirá como idiosincrásico hipersensitivo o atópico — que sufre una enfermedad extraña. No veo ninguna razón para sostener tales opiniones*». Por otra parte, ABDERHALDEN afirma: «El concepto, tan usado en la antigüedad y aún recientemente, de idiosincrasia como hipersensibilidad congénita frente a determinados alimentos, plantas o medicamentos, no está justificado en la actualidad. Es totalmente idéntico al concepto de alergia».

A pesar de todas estas afirmaciones, nos vemos obligados a decir con KÄMMERER que, «de momento no es posible desechar sin más ni más la denominación hasta ahora en uso». También E. A. BROWN, al escribir: «La alergia se define como cualquier alteración en la capacidad de un organismo o tejido para reaccionar específicamente, con exclusión de aquellas reacciones que se suponen debidas a efectos farmacodinámicos, tóxicos o acumulativos del agente alergénico», afirma que en la actualidad es necesario otro término además del de alergia. Aparte de que la denominación «idiosincrasia» se ha afirmado durante varios siglos y de que es muy popular en círculos profanos y profesionales, hay que tener en cuenta que es la primera y primigenia comprobación del problema como proceso general que afecta a todo el organismo, pues el trastorno que corresponde al mencionado concepto se desarrolla en los humores orgánicos, es decir, en un medio que envuelve todas las células y tejidos del organismo.

Es necesario considerar que la definición de «idiosincrasia» es muy lograda, sobre todo si se piensa que fue hecha en la antigüedad. Hasta un

cierto punto se deduce que su creador aprehendió el problema de un modo intuitivo, algo primitivo, como proceso cuyo fundamento podría ser «cualquier mezcla anormal de los humores». Actualmente hemos substituido esta denominación por el concepto de trastornos «fisicoquímicos» o «coloidoclásticos», que se desarrollan en los humores de los tejidos orgánicos. Es necesario acentuar aquí el hecho de que, en general, este problema no ha sido estudiado con detalle, de tal modo que en la actualidad aún no podemos afirmar nada sobre la esencia de este proceso.

COCA ha denominado *atopia* a la hipersensibilidad congénita que constituye la base de procesos patológicos tales como el asma bronquial, la bronquitis asmática, la fiebre del heno, el eczema, la urticaria y las idiosincrasias medicamentosas y alimentarias. El término atopia deriva del griego ατοποζ, que podría traducirse como afección rara, extraordinaria y especial. Esta denominación puede considerarse como sinónimo del término idiosincrasia. La atopia, de un modo semejante a la idiosincrasia, designa un estado congénito del organismo en el cual no se pueden demostrar anticuerpos en la sangre ni alcanzarse una desensibilización. COCA cree que en la sangre existen ciertos cuerpos congénitos —reaginas— que actúan de un modo muy similar a los anticuerpos. HANSEN los ha denominado anticuerpos atópicos celulares. Estos cuerpos no se originarían por la influencia del antígeno (atopígeno), sino de un modo natural y congénito, al igual que se producen las hemaglutininas y hemolisinas. Los atopígenos se distinguen de los alérgenos por el hecho de que, mientras estos últimos se neutralizan por los anticuerpos, los atopígenos no se inactivan por las reaginas. Sin embargo, COCA ha manifestado la opinión de que el «quantum» de reaginas aumenta bajo la influencia de los atopígenos, y en vista de la influencia de éstos podrían originarse las reaginas también por la vía de la sensibilización adquirida.

Hay que subrayar que en el individuo idiosincrásico se puede determinar una disposición familiar a una sensibilidad aumentada frente a determinadas substancias, por ejemplo, frente a medicamentos, productos químicos o alimentos. En un miembro de la familia pueden aparecer alteraciones cutáneas bajo la influencia de una substancia, en otro pueden manifestarse síntomas del aparato respiratorio o del aparato digestivo, etc.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que puede existir una sensibilidad congénita incrementada en determinados órganos, o sea, una disposición *local*. Esta peculiaridad constituye una causa de la aparición de trastornos idiosincrásicos en muchas familias, bajo la acción de la misma substancia en los mismos órganos. En el órgano predispuesto pueden producirse reacciones alérgicas y no alérgicas con idéntica facilidad; por todo ello, HANSEN afirma que en una familia o círculo consanguíneo, un miembro puede padecer asma alérgica y otro asma no alérgica, o sea, idiosincrásica.

La idiosincrasia debe incluirse en el campo de la patología que ROESSLE denomina Patergia. Este concepto comprende la reactividad del organismo que se distingue por su exceso o defecto en comparación con la reactividad media del organismo normal. Existe una patergia alérgica (específica) y una patergia no alérgica (inespecífica). En la primera incluimos la alergia, cuyo

mecanismo se basa en una reacción antígeno-anticuerpo. Esta reacción puede demostrarse utilizando el método de Prausnitz-Küstner, es decir, por transmisión pasiva de los anticuerpos, o el método inverso de Prausnitz-Küstner usado por primera vez por KENEDY; también puede demostrarse utilizando la reacción de Urbach-Königstein y la reacción de fijación de complemento de György-Moro-Witebsky, así como la reacción de Leftwichs.

En cambio, en la patergia no alérgica incluimos las idioblapsias no alérgicas, en las cuales no se encuentran en sangre ninguna clase de anticuerpos demostrables. Por todo ello, es muy probable que su mecanismo no se base en la reacción antígeno-anticuerpo.

Desde luego, en ciertos casos se encuentran en las células del organismo anticuerpos sésiles, que no pueden penetrar en la sangre; desgraciadamente, no podemos demostrar «intra vitam» y de un modo directo la existencia de los mismos en los órganos internos. Por ello, está justificado hasta cierto punto el que incluyamos estos casos en los cuales no haya anticuerpos en sangre circulante, bajo el concepto de idiosincrasia. Hay casos en los que se produce una formación de anticuerpos en sangre, pero se trata de los cuerpos antitóxicos.

Como quiera que la unión del anticuerpo con el antígeno, es decir, con las toxinas bacterianas en la sangre del individuo, no provoca complejos sintomáticos alérgicos en las células tisulares, no es posible considerar estos casos como pertenecientes a la alergia ni a la idiosincrasia, aceptando, en cambio, la denominación de inmunidad antitóxica para estos casos.

Se puede decir que no existe substancia alguna frente a la cual éste o aquel individuo podría ser sensible o idiosincrásico. Sin embargo, es seguro que algunas substancias actúan en este sentido con más frecuencia que otras y que existen personas que son más sensibles frente a determinadas substancias que otras. Es necesario hacer hincapié —como dice KÄMMERER— en el hecho de que al hablar de la acción de ciertas substancias resulta difícil decir cuándo termina la actividad alérgica y cuándo empieza la acción farmacológica, isotóxica (tóxica primaria) y tóxica.

Las idiosincrasias no alérgicas, es decir, determinados síndromes idiosincrásicos que se denominan de un modo general «idiopatías» o «idiotipias», pueden considerarse como el miembro correlativo de las alergosis en la alergia. Suelen aparecer especialmente bajo la influencia de diversos medicamentos, plantas y productos alimenticios. En contraposición a la reacción del organismo normal frente a las substancias mencionadas, la reacción idiosincrásica depende de su naturaleza y de su estructura y no —como sucede en la alergia— sólo del órgano afectado (órgano de shock).

En general, las manifestaciones secundarias, es decir, los fenómenos indeseables del efecto de un medicamento determinado, pueden considerarse como el resultado de: 1) una intoxicación corriente a consecuencia de una sobredosificación del medicamento; 2) una intolerancia medicamentosa, o sea, como consecuencia de una reacción aumentada del organismo frente a dosis normales del medicamento. Las manifestaciones pueden considerarse como el resultado de la actividad farmacodinámica aumentada del fármaco en cues-

tión; 3) las manifestaciones secundarias pueden surgir como respuesta idiosincrásica frente a dosis inferiores al umbral del medicamento que en las personas de reacción normal son completamente inofensivas. Los síntomas del proceso idiosincrásico se basan en la reacción incrementada del organismo en el sentido de la actividad farmacodinámica del medicamento. KÄMMERER denomina idiosincrasia farmacológica e isotóxica esta reacción del organismo frente a los medicamentos, y la opone a una idiosincrasia alérgica. En la idiosincrasia alérgica aparecen en un primer plano los complejos sintomáticos alérgicos, desapareciendo todos los síntomas específicos característicos de la substancia empleada; 4) finalmente, las manifestaciones secundarias del efecto de un medicamento pueden ser consecuencia de una verdadera alergia. Hay que suponer que tanto la alergia como la idiosincrasia alérgica no son más que sinónimos (HANSEN, KÄMMERER).

En algunos casos hay que considerar una forma combinada o mixta de idiosincrasia, en la cual se pueden determinar simultáneamente los síntomas de la idiosincrasia isotóxica y los de la alergia verdadera. En estos casos pueden encontrarse junto a las manifestaciones de la reacción hiperérgica en el sentido de las propiedades farmacodinámicas del medicamento, otras manifestaciones que se pueden considerar como complejos sintomáticos alérgicos clásicos. HEYDNER cita un caso en el cual tales manifestaciones aparecieron después de la inyección de Digalene, con bradicardia, palidez, hipo, vómitos, etc., o sea manifestaciones típicas de la alergia isotóxica o idiosincrasia. Seis días más tarde y en el mismo enfermo apareció un exantema escarlatiniforme, que desapareció a las 48 horas, y que puede suponerse de origen alérgico.

Incluimos en la idiosincrasia la sensibilidad aumentada frente a las toxinas inyectadas a dosis refractarias con fines inmunitarios, por ejemplo, difteria y tétanos, en los animales. En estos casos no se puede demostrar una reacción antígeno-anticuerpo ni se consigue la transmisión pasiva de la hipersensibilidad al animal no hipersensible, a través de un suero. En algunas bacterias y hongos puede comprobarse una resistencia disminuida frente a determinadas toxinas con las cuales fueron tratadas previamente. Estas bacterias previamente tratadas proliferan menos que las no tratadas, producen fermentos y un producto coloreado.

Entre los síntomas de la idiosincrasia medicamentosa isotóxica debemos incluir, por ejemplo, las manifestaciones de la reacción aumentada del organismo frente a una dosis morfínica inferior al umbral, de tal modo que la propiedad farmacodinámica narcótica de la morfina sufre un incremento evidente. La misma dosis no tendría acción narcótica alguna en el individuo no idiosincrásico. Cuando la misma cantidad de morfina provoca la aparición de las manifestaciones de la alergia clásica, hablaremos de la idiosincrasia alérgica (HANSEN, KÄMMERER) o simplemente alergia. En este caso, cuando la dosis del narcótico provoca simultáneamente en un mismo individuo la reacción narcótica aumentada en comparación con la cantidad del medicamento, y las manifestaciones de la alergia clásica, hablaremos de la forma mixta de reacción orgánica, es decir, de la idiosincrasia y alergia, siempre que

usando el método correspondiente podamos demostrar en la sangre del enfermo los anticuerpos específicos correspondientes.

Pues hay que suponer que las manifestaciones alérgicas clásicas no sólo pueden producirse como consecuencia del verdadero shock alérgico (basado en la reacción antígeno-anticuerpo), sino que también pueden surgir como consecuencia de una sensibilidad tisular congénita cuyos detalles se desconocen, mecanismo del que hasta ahora apenas se sabe nada.

En estos casos, en los cuales bajo la influencia de dosis mínimas de metales pesados, que para el organismo normal son completamente innocuas, se produce una acción farmacodinámica indeseada por lo que se refiere a los efectos de los metales pesados, en forma de una degeneración epitelial de los túbulos renales (nefrosis) o en los que la efedrina, que en las dosis terapéuticas sólo intensifica ligeramente el tono del esfínter de la vejiga urinaria, condiciona espasmos excesivos y dificultad a la micción, hablamos de idiosincrasia.

Entre las substancias frecuentemente usadas debe mencionarse la *quinina,* como idiosincrasiógeno. En los individuos idiosincrásicos, las dosis inferiores al umbral de este alcaloide pueden desencadenar una serie de síntomas tales que, si se dieran dosis superiores de este medicamento, se considerarían como manifestaciones de intoxicación, ya que dichos síntomas corresponden a la actividad peculiar del mencionado fármaco. Entre dichos síntomas destacan: fiebre, petequias, ambliopía, debilidad visual, trastornos auditivos, hemoglobinuria, edema de la mucosa bucal, del tracto intestinal y de la piel. Aparte de estas manifestaciones pueden aparecer también los síntomas alérgicos clásicos, por ejemplo, urticaria y asma bronquial. En algunos individuos sensibles frente a la quinina puede aparecer la fiebre hemoglobinúrica (grandes cantidades de hemoglobina en la sangre coloreada de oscuro), con fiebre, ictericia, escalofríos, estado general empeorado y, finalmente, colapso.

Todos estos síntomas pueden aparecer también en los individuos sensibles frente a la fenacetina, antipirina y azul de metileno. Los derivados de la fenilpirazolona, por ejemplo, la antipirina (Hypnal), migranina, salipirina y aminopirina (Piramidón), así como los derivados del ácido salicílico (salicilato sódico, ácido acetilsalicílico), etc., son frecuentemente la causa de que en los individuos sensibles, frente a ellos, aparezcan eflorescencias cutáneas diversas, de tipo urticariforme o petequial, con manifestaciones generales, por ejemplo, fiebre, sudoración, náuseas, trastornos circulatorios repentinos y colapso. Aparte de esto, los mencionados medicamentos constituyen a veces la causa de una agranulocitosis. El yodo es otro de los medicamentos más en uso. Este fármaco se aplica tanto por vía externa como al interior, y en los individuos sensibles puede provocar manifestaciones peculiares, especialmente el acné yódico. Por otra parte, también puede producir irritación de la mucosa nasal, faríngea, intestinal y conjuntiva ocular. Este estado se acompaña de picor nasal, estímulo estornutatorio, rinitis, edema de la glotis y de la faringe y gastroenteritis. A veces se producen hemiplejías y albuminuria. KÄMMERER acentúa que, «en las substancias que tienen tantas y tan polifacéticas posibilidades de acción, como el yodo, es difícil entresacar el com-

plejo alérgico de la sintomatología general. Se tiene la impresión de que la idiosincrasia isotóxica desempeña, desde luego, el papel principal». En estos casos sólo puede aceptarse la naturaleza alérgica de la reacción cuando se puede determinar una reacción antígeno-anticuerpo.

En general, debe afirmarse que todo medicamento o compuesto químico puede actuar unas veces de idiosincrasiógeno y otras de alérgeno. Cuando las manifestaciones constituyen la consecuencia de una sensibilidad aumentada frente a las acciones farmacodinámicas de los medicamentos y no se producen anticuerpos, el medicamento actúa como idiosincrasiógeno. Pero cuando los síntomas son la consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, el fármaco se convierte en alérgeno. SHERMAN afirma que «ni la prueba cutánea ni las de transferencia pasiva de anticuerpos son un índice cierto de sensibilidad a la penicilina. En enfermos que han respondido a la penicilina con urticaria pueden ser negativas las pruebas cutáneas, especialmente durante la reacción de la urticaria o inmediatamente después. La transferencia pasiva de anticuerpos se observa en el suero de menos del 10 por 100 de los pacientes clínicamente sensibles a la penicilina y, aun en estos casos, con tan bajos títulos, que hacen muy discutible su significación. E. BROWN afirma que en los casos estudiados en detalle, las reacciones a las pruebas cutáneas, dérmicas o intradérmicas no son positivas, ni pueden hallarse anticuerpos en la sangre circulante». Desde luego, tiene que tratarse realmente de alguna predisposición congénita para la reacción alterada frente a la penicilina, como ya acentuó SULZBERGER, pues dosis mayores no son capaces de provocar la aparición de eflorescencias en la mayor parte de los hombres.

También existen determinadas plantas que pueden ser la causa de diversas idiosincrasias, tanto en el hombre como en los animales. En dichas plantas se suele encontrar alguna substancia tóxica que a dosis elevadas posee una acción tóxica en todos los individuos. Sin embargo, a dosis menores sólo es capaz de provocar manifestaciones patológicas en ciertas personas, especialmente sensibles. Estas manifestaciones no dependen únicamente de los órganos del organismo, sino también, y sobre todo, de las características farmacodinámicas de las mencionadas plantas. Por ello, las manifestaciones son casi idénticas en los diversos individuos, tanto que podrían denominarse estereotípicas. El cuadro clínico en los casos en los que se manifiesta una verdadera hipersensibilidad frente a estas plantas es, en cambio, completamente distinto, ya que no depende de las propiedades farmacodinámicas de las plantas correspondientes, sino de las reacciones orgánicas del organismo. Sobre estos órganos, la planta actúa como alérgeno, provocando la formación de anticuerpos. Por todo ello, el cuadro clínico de la afección puede ser a veces muy polifacético, ya que las manifestaciones alérgicas pueden acompañarse de fenómenos idiosincrásicos.

Es de conocimiento general que una de las plantas conocidas que puede provocar la aparición de manifestaciones patológicas idiosincrásicas es la *prímula*. Treinta años atrás, las manifestaciones patológicas (diversas eflorescencias, prurito sobre todo en los dedos y en las manos, eczema, inflamación de la mucosa de la cavidad bucal y de las vías respiratorias superiores, con ronquera, del tracto digestivo y de la conjuntiva ocular, además fiebre, asma bronquial y edema de Quincke) que surgían por la acción de la mencionada planta,

se consideraban como manifestaciones idiosincrásicas. Sin embargo, las investigaciones de diversos autores, entre ellos BLOCH, STEINER-WOURLISCH, PERUTZ y ROSNER, URBACH, etc., han demostrado que el fundamento de estas manifestaciones no es otro que la reacción antígeno-anticuerpo, que puede transmitirse pasivamente a los individuos sanos no hipersensibles. De este modo se puede determinar, sin ningún lugar a dudas, que este síndrome de manifestaciones patológicas provocadas por la prímula debe ser incluido en el concepto de alergosis vegetales. Con el extracto de prímula, es decir, con la denominada primina, pueden sensibilizarse el 100 por 100 de las personas y también de los animales. Por lo tanto, si se trata de la prímula, el asunto cae ya de antemano y por completo dentro del campo de la alergia.

El cambio de concepción en cuanto a la esencia de la acción debida a la prímula y la suposición de una patogenia de la afección, distinta de la supuesta hasta el día, permite sospechar que también en otras afecciones del campo de la idiosincrasia no está excluida la posibilidad de un cambio de concepto por lo que se refiere a su patogenia. Es posible que las reacciones que en la actualidad se consideran aún idiosincrásicas, mañana se consideren pertenecientes al campo de la alergia, cuando nuevas investigaciones hayan creado la base correspondiente. Sin embargo, de momento es necesario conservar el término de «idiosincrasia» para designar todos aquellos procesos patológicos de patogenia obscura y no aclarada, que se basan en una reacción alterada y claramente distinta de la normal, del organismo frente a las substancias que a la misma dosis son innocuas para los organismos normales y en la cual no se puede demostrar la existencia de una reacción antígeno-anticuerpo.

Entre las plantas cuyas toxinas provocan la aparición de diversos síntomas patológicos y cuya patogenia no está aún aclarada, sin que todavía puedan incluirse bajo el concepto de alergia, deben mencionarse las habas, los altramuces, los garbanzos, las habas de jequirity, el ricino, la falina, los frutos del mango índico y la coniferina. Según KÄMMERER, hay que afirmar que el tóxico primario de estas plantas es nocivo para todos los hombres a dosis elevadas, mientras que a dosis inferiores al umbral sólo actúa de un modo patológico en aquellos individuos que poseen una sensibilidad aumentada. Así, en todos aquellos casos en los cuales se puede observar el aumento de la sensibilidad frente a las acciones farmacodinámicas de la planta correspondiente, puede hablarse de su acción idiosincrásica y especialmente en aquellos casos en los que no puede demostrarse la reacción antígeno-anticuerpo, es decir, en los que no es posible verificar la transmisión pasiva de la hipersensibilidad.

El favismo (según KÄMMERER, también fabismo) se produce como consecuencia de la hipersensibilidad frente a las habas *(Vicia faba)*. Las manifestaciones patológicas son producidas no sólo por el consumo alimenticio de las habas, sino también al inspirar el aire de los campos en los que dichos vegetales florecen, como sucede en muchas personas de los países meridionales, especialmente en Cerdeña. Pero la mayor parte de los individuos enferma después de haber ingerido alguna comida de habas. Sobre todo padecen la afección los judíos de origen español afincados en el este europeo (sefarditas), según HANSEN. En su forma grave, *favismus maior,* la afección cursa con una crisis hemolítica de síntomas tales como anemia hemolítica aguda grave, debilitación general, insomnio, escalofríos intensos, fiebre, ocasionalmente síntomas de asma bronquial, bronquitis, traqueítis, faringitis, ictericia, aumento del tamaño del bazo, edema de Quincke y urticaria. En la orina puede demostrarse la diazorreacción y demostrarse un aumento de la cantidad de colorante. La afección dura 4-5 días y en algunos casos puede terminar por la muerte del paciente. Su forma leve, *favismus minor,* muestra una debilitación general, inseguridad, insomnio, cefaleas y trastornos del sistema neurovegetativo. Estas manifestaciones patológicas, por ejemplo, escalofríos, esplenomegalia y hemoglobinuria, no aparecen sólo en las personas, sino también en los conejitos de Indias que se mantengan en los campos en que florecen las habas. KÄMMERER acentúa el hecho de que, aunque estas manifestaciones en el hombre recuerdan los síntomas de una enfermedad alérgica, es muy probable que el tóxico primario —al haber descubierto KONZIS indicios de ácido cianhídrico y un fermento, cyamasa, en las habas— pueda ser considerado como el factor que provoca la hemólisis.

Es necesario suponer que esta enfermedad es, por lo tanto, el resultado del aumento de sensibilidad frente a las características farmacodinámicas de los tóxicos primarios de las habas. HANSEN indica la importancia de una globulina aislada —*confavalina*— y de un

glucósido - *vicina* -, por ser substancias que con seguridad desempeñan algún papel en la patogenia de esta afección. «In vitro», la confavalina actúa como hemaglutinina, y administrada parenteralmente «in vivo» actúa como hemolisina. Si se mezcla vicina con glóbulos rojos, los altera de tal modo que los factores mecánicos nocivos los afectan con mayor intensidad que cuando se trata de eritrocitos no sometidos a la influencia de la mencionada substancia. Inyectando confavalina en el conejo puede provocarse la aparición de manifestaciones de intensa hemólisis. Ya en el año 1915, SCHWARZ-TIENE y VULLO demostraron, siendo confirmado en 1950 por MARCOLONGO, que en los primeros días del acceso hemolítico agudo la prueba de Coombs directa e indirecta indica una ausencia total de las termoaglutininas completas e incompletas en el suero sanguíneo. En las experiencias llevadas a cabo con conejos inmunizados con eritrocitos, se pudo comprobar, después de provocar la formación de autoanticuerpos, que en el suero de los mencionados animales sometidos a una administración intravenosa repetida de una suspensión de eritrocitos previamente sometidos a la influencia del extracto de habas, se encontraban las termoaglutininas incompletas en un 80 por 100 de los casos y las crioaglutininas completas en una parte de los mismos. Estos anticuerpos pueden demostrarse ya antes de la hemólisis y desaparecen al cabo de unos 5 días más tarde, o sea, en el momento en que la enfermedad ya casi ha concluido. MARCOLONGO ha confirmado, mediante 753 casos de favismo, que en el 98 por 100 de estos casos la afección se desencadenó después de haber ingerido habas; en el 1 por 100 se trataba de lactantes alimentados con leche de madres que habían ingerido habas (acción del alérgeno a través de la leche materna) y sólo en el 2 por 100 de los casos la afección había sido producida por inspiración del aire de los campos en los que florecían habas.

La afección tiene un carácter congénito y familiar, y la hipersensibilidad puede originarse ya en la infancia y durar toda la vida. Muchas personas sólo se hacen sensibles al cabo de algún tiempo de permanecer en contacto con las habas. Los enfermos sensibles frente a las habas pueden serlo también frente a los guisantes *(piselismo)*. La denominada enfermedad primaveral de Bagdad (anemia primaveral) es una anemia hemolítica provocada por la inspiración del polen de las plantas *Verbena hybrida* y *Mathiola incana*. La afección aparece en el Irak y su mortalidad llega a un 10 por 100, aproximadamente. KÄMMERER supone que, «aunque la hemoglobinuria paroxística provocada en los países meridionales por el denominado favismo, sea muy probablemente de origen alérgico...» existe, sin embargo, «un fermento, la ciamasa, que al parecer provoca hemoglobinuria, de tal modo que es necesario pensar en una acción tóxica primaria».

Fundamentalmente, sólo debe suponerse la existencia de un shock alérgico por hipersensibilidad frente a las proteínas de las habas en aquellos casos en los cuales las pruebas cutáneas frente al extracto de habas o al extracto del polen de las mismas son positivas, así como cuando haya una eosinofilia y una prueba de Vaughan positiva y cuando —lo cual es decisivo y básico— se puede llevar a cabo la transmisión pasiva de la hipersensibilidad frente a la proteína de las habas y demostrar así los anticuerpos peculiares.

Otra planta que provoca una afección idiosincrásica es el haba de jequirity *(Abrus praecatorius)*. Pertenece a las papilionáceas y crece en los países tropicales, especialmente en la India oriental. Sus semillas son de un color rojo claro y tienen una mancha negra. En Asia se suelen utilizar para confeccionar adornos y collares, así como rosarios de cuentas (de ahí el nombre de habas del Padrenuestro, que también se les da). La planta contiene una toxina muy enérgica —la *abrina* —que provoca inflamación de las mucosas, del tejido conjuntivo, linfadenitis, aglutinación de los glóbulos rojos y fiebre. Estos síntomas pueden aparecer en las personas sensibles, ya después de administrar dosis mínimas. Los altramuces *(Lathyrus siccera)* pueden constituir también causa del proceso patológico en las personas sensibles, provocando una enfermedad denominada *latirismo*. STICKER considera a esta afección entre las llamadas idiotipias o idiopatías. La enfermedad aparece en algunos individuos aislados, sensibles, en forma de mielitis con parálisis de los miembros inferiores. La *Mentha Pulegium*, de las labiadas, contiene un aceite etéreo *(Oleum Pulegii)* en el que se encuentra una cetona terpénica —*pulegona*—, la cual provoca una degeneración grasa de los órganos. Esta toxina puede actuar como idiosincrasiógeno en el caso de una sensibilidad intensificada del individuo. Algunas personas muestran una especial sensibilidad frente a esta toxina. KÜHN ha aislado del altramuz una toxina, el *icterógeno*. Esta toxina condiciona en los animales sensibles ciertas reacciones idiosincrásicas que pueden llegar a ser mortales. STICKER

acepta la reacción idiosincrásica en la enfermedad provocada por los altramuces, pero KÄMMERER la rechaza.

En el hongo *Amanita phalloides* (de las agaricáceas) se encuentra la *faloidina,* que en los individuos sensibles provoca ya a dosis mínimas síntomas isotóxicos o idiosincrásicos, por ejemplo, degeneración grasa del hígado, del corazón, de los riñones e inflamación hemorrágica aguda del intestino, acompañada de dolores abdominales, vómitos, heces sanguinolentas y acuosas, cianosis y, finalmente, uremia. En la semilla del ricino se encuentra, además de la fracción proteinopolisacárida y de la fracción proteínica libre de hidratos de carbono, que justamente son el componente alergizante del ricino, la toxalbúmina, la *ricina,* que en los individuos sensibles puede desencadenar una serie de síntomas que recuerdan a los de la idiosincrasia producida por las habas de jequirity. Hay que mencionar aquí que, en el organismo, la producción de antitoxinas sólo es provocada por toxinas tales como la abrina, crotina y robina.

El *trigo sarraceno* (alforfón) contiene un colorante clorofílico fluorescente que, fundamentalmente en los animales y raras veces, de un modo excepcional, en el hombre, puede conducir a la formación de dermatosis idiosincrásicas bajo la influencia de la luz, dermatosis que se reúnen bajo el término general de *fagopirismo.* Entre sus síntomas mencionaremos el prurito cutáneo, los eritemas, el edema, la inflamación de la piel y los estados de irritación. Es especialmente peligrosa la alimentación de los animales con alforfón verde. En el hombre, el trigo sarraceno provoca muy raramente los síntomas de la enfermedad, quizá porque durante la elaboración y especialmente durante la cocción se destruye o se altera la substancia gracias a la cual se sensibiliza la piel contra la luz. HANSEN dirige la atención hacia esta planta, porque «es muy activa y porque la reacción puede ser explosiva y peligrosa para la vida». KÄMMERER hace hincapié en el hecho de que, sobre todo, las plantas y árboles tropicales contienen toxinas que, en grandes cantidades, son tóxicas para todos los seres humanos, mientras a pequeñas dosis sólo actúan sobre individuos especialmente sensibles. A estas plantas pertenece el *Rhus Sumach,* originario de América del Norte y de Asia oriental. Se trata de árboles y arbustos de la familia de las anacardiáceas.

Existen varias subfamilias entre estas plantas, teniendo importancia para nuestro tema el *Rhus vernicifera* y el *Rhus toxicodendron.* Este último crece también en Europa. En el jugo lechoso de estas plantas se encuentra una toxina —el *toxicodendrol*—, ante el cual las personas especialmente sensibles reaccionan ya frente a dosis muy inferiores al umbral, con manifestaciones patológicas tales como dermatitis, pénfigo, fiebre y hasta glomérulonefritis. Es necesario subrayar aquí que los extractos de las hojas de dicha planta se usan en el reumatismo, y las hojas mismas como estimulantes cutáneos en las parálisis. HANSEN acentúa el hecho de que todavía no se ha explicado si previamente ha habido una sensibilización. En la fruta aromática y dulce, de color amarillo-anaranjado, del árbol índico del mango, como menciona KÄMMERER, se encuentra una toxina, hasta ahora no descubierta, que en los individuos sensibles provoca manifestaciones por parte de la vejiga urinaria, los riñones y además urticaria. Cuando la sensibilidad del organismo frente a los aceites y resinas de la *coniferina,* glucósido obtenido a partir de coníferas jóvenes, está aumentada, pueden aparecer manifestaciones patológicas tales como inconsciencia, náuseas y albuminuria. Según STICKER, KÄMMERER cita un caso de una jardinera de 60 años de edad, en la cual aparecieron los fenómenos que se acaban de mencionar, pero sin ninguna clase de síndromes alérgicos clásicos, después de haberse puesto en contacto con ramas de coníferas ricas en resina.

En las patatas en período de germinación, y sobre todo en los gérmenes, se encuentra la *solanina,* alcaloide que en los individuos sensibles, ya a dosis reducidas, puede provocar la aparición de manifestaciones tales como cansancio, apatía, fiebre, trastornos oculares y auditivos, en ocasiones convulsiones, ardores en la garganta, etc. Estos fenómenos son la consecuencia de la sensibilidad intensificada de los tejidos del organismo frente a las propiedades farmacológicas de esta toxina de la patata. Los mencionados síntomas deben distinguirse de las verdaderas manifestaciones alérgicas clásicas, cuya causa la constituyen las propias patatas al actuar como alérgenos. Es necesario hacer hincapié en el hecho de que en estos casos pueden encontrarse a veces formas mixtas de reacción, es decir, formas en las cuales coexisten manifestaciones idiosincrásicas y fenómenos alérgicos.

Ha llegado el momento de describir y exponer la *familial nonreaginic food-allergy* descubierta por COCA, también denominada *idioblapsis* (idios, especial; blaptein, dañar; o sea, nocividad especial). Como quiera que en esta forma peculiar de alergia no se encuentran anticuerpos en sangre, debe considerarse como perteneciente al concepto de idiosincrasia. Por su típica reacción orgánica cualitativamente alterada, dicha forma constituye la expresión de una sensibilidad incrementada frente a determinados medicamentos, alimentos y frente al tabaco. Los fenómenos manifestados por diversos órganos no recuerdan ningún proceso alérgico clásico y verdadero, y son tan polifacéticos que generalmente oponen grandes dificultades a su distinción diagnóstica. No recuerdan en absoluto a las alergosis usuales.

Entre los síntomas principales, COCA menciona los siguientes: cefalea, cansancio, nerviosismo, tensión, dispepsia, ardor gástrico, vértigo, neuralgias, estreñimiento, inflamación de la cavidad bucal, rinitis crónica, tartamudez, epilepsia, psicosis, psiconeurosis, reumatismo, artritismo, úlceras gástrica y duodenal, colitis, hipertensión, angina de pecho y, finalmente, urticaria y asma bronquial. Las manifestaciones arriba mencionadas, exceptuando la urticaria y el asma bronquial, no permiten ninguna sospecha en el sentido de una hipersensibilidad alérgica frente a productos alimentarios y farmacéuticos, ni tampoco frente al tabaco. Por ello, por el bien del enfermo, es necesario pensar siempre en la posibilidad de un fundamento alérgico etiopatogénico de la afección, estableciendo adecuadamente el diagnóstico diferencial entre los demás factores y no olvidando el momento alérgico o idiosincrásico.

En la idioblapsis de COCA, el único método por el cual se puede reconocer el idioblapsógeno (idiosincrasiógeno) es la determinación de la aceleración del pulso al cabo de un espacio de tiempo de 15-30-60-90 minutos y aún más, después de haber ingerido los alimentos o medicamentos correspondientes o de haber inspirado el humo del tabaco.

En su obra, HANSEN cita dos autores japoneses, SUGIHARA y MIZAWA, que afirman que en el Japón el asma alérgica verdadera es rara, muy rara. Estos autores suponen que los accesos asmáticos después de consumir patatas, espinacas y tomates no son más que el resultado de la acción de la colina o de la histamina, o sea, de substancias que se hallan contenidas en dichas hortalizas. Por ello, en los síntomas patológicos de esta índole no nos enfrentamos con la alergia, sino con la idiosincrasia.

En la patergia no alérgica, o sea, en la idiosincrasia, deben incluirse también las manifestaciones patológicas que se producen bajo la influencia de factores mecánicos, actínicos, físicos y térmicos. En estas manifestaciones patológicas provocadas por los mencionados factores, no es posible determinar ninguna clase de reacción antígeno-anticuerpo. URBACH acentúa el hecho de que en ninguno de sus casos de urticaria por frío, calor o presión, ha conseguido encontrar una transmisión pasiva de la hipersensibilidad frente a los influjos físicos, que deben considerarse como «alérgenos físicos». Aunque los síntomas se asemejan a los alérgicos clásicos (urticaria, edema de Quincke), es indudable que no son el resultado de una reacción antígeno-anticuerpo, sino de la liberación de substancias histaminoides. Bajo los efec-

tos de estas substancias, la permeabilidad de los capilares sufre un aumento, los vasos se dilatan y por este mecanismo se produce el edema de los tejidos y la hiperemia de los órganos. En la idiosincrasia a la luz se encuentra un aumento enorme de la cantidad de porfirina, lo cual es el resultado de una constitución anormal. Aparte de sensibilizarse con la porfirina, el organismo puede hacerlo también con la urobilina y con los carotinoides de origen alimentario. Estas substancias deben considerarse únicamente como factores predisponentes.

Para establecer el diagnóstico de las idiosincrasias vegetales y medicamentosas es necesario basarse en las manifestaciones que constituyen el resultado de la sensibilidad aumentada frente a las características farmacodinámicas de las substancias arriba mencionadas. En el caso de la producción de los síntomas alérgicos clásicos, sólo es posible reconocer la idiosincrasia cuando no se da la reacción antígeno-anticuerpo o cuando la reacción de Prausnitz-Küstner es negativa. La idiosincrasia alimentaria sólo es posible determinarla cuando no se demuestra ninguna clase de reacción antígeno-anticuerpo y cuando se puede determinar una aceleración del pulso después de la ingestión del idiosincrasiógeno alimentario correspondiente.

El tratamiento de las reacciones idiosincrásicas, es decir, de las idiosincrasias genuinas, se basa fundamentalmente en la eliminación del idiosincrasiógeno. En estos casos, y especialmente en las idiosincrasias mecánicas, físicas, térmicas o crioidiosincrasias, en las que existe un aumento de la cantidad de histamina, deben utilizarse preparados antihistamínicos. Es especialmente activo el compuesto recomendado por KÄMMERER: la N-dimetil-amino-etil-N-p-clorobencil-γ-aminopiridina. En las diversas formas de urticaria puede ser también muy útil el preparado Plimasín (Ciba). Este preparado contiene una substancia antihistamínica (la bencil-[α-piridil]-dimetilén-diamina) y un estimulante central (el éster metílico del ácido fenil-[α-piperidil]-acético). En algunos casos pueden obtenerse asimismo buenos resultados con la ayuda de las dosis correspondientes de histamina.

En la alergia puede obtenerse una desensibilización o desalergización, pero en la idiosincrasia sólo puede alcanzarse gradualmente un acostumbramiento *(consuetudinización)* de las células del órgano frente al idiosincrasiógeno, ya que su fundamento no consiste en una reacción antígeno-anticuerpo. Esta situación es similar a la que se encuentra frente a determinados tóxicos, por ejemplo, el arsénico y la morfina.

Aumentando los procesos de oxidación y también mediante otros diversos mecanismos, las células del organismo son capaces de desintoxicar grandes cantidades de tóxicos administrados. El idiosincrasiógeno debe administrarse inicialmente a dosis muy pequeñas, es decir, a dosis que no provocan aún la aparición de las manifestaciones; después se van aumentando gradualmente las dosis, para alcanzar de este modo el acostumbramiento de las células, con su consiguiente desensibilización del organismo.

La tonificación general del paciente y el equilibrio del sistema nervioso, mediante el estímulo en unos casos y la disminución de la excitabilidad de la corteza cerebral en otros, son factores cuyos efectos son muy favorables.

Los enfermos no deben estar sobrecargados de trabajo físico ni, sobre todo, psíquico. Sobre el aparato vascular pueden ejercerse acciones muy favorables, por ejemplo, baños alternantes calientes y fríos, baños al aire libre, deporte de diversas clases, etc. El masaje posee asimismo una acción muy manifiesta. La alimentación racional es de una importancia extraordinaria. Deben evitarse los cebamientos, tanto cuantitativos como cualitativos. Es absolutamente imprescindible que el individuo ingiera las cantidades necesarias de vitaminas. Deben prohibirse por completo el alcohol y la nicotina (tabaco). Es necesario hacer hincapié en la importancia del reposo en cama, por ser uno de los factores que más intervienen en la salud del individuo. Las curas climáticas desempeñan también un papel muy principal. Estas curas deben considerarse como uno de los factores más importantes para la interrupción de las relaciones patológicas cronológicas condicionadas, a través de la cual se obtiene la destrucción de uno de los eslabones de la cadena refleja. Los nuevos estímulos condicionados del balneario, que suelen ser totalmente diferentes de los propios del hogar del paciente, crean una serie de reflejos condicionados inhibidores, de tal modo que los anteriores no pueden desencadenar las manifestaciones patológicas correspondientes, a causa del acondicionamiento más reciente e intenso de los posteriores reflejos.

Por último, hay que subrayar que con la *terapéutica de Filatow*, en especial con tejidos humanos (fundamentalmente, amnios o placenta), o sea, con una terapéutica inespecífica concordante, pueden obtenerse muy buenos resultados en las afecciones idiosincrásicas, de un modo similar a lo que ocurre en las enfermedades alérgicas. CORDARO escribe que, «a pesar de las numerosas críticas, la terapéutica tisular pertenece actualmente al arsenal terapéutico del médico contemporáneo».

En el estado actual de nuestros conocimientos científicos, el problema de la idiosincrasia persiste. Debe subrayarse que los autores que hoy en día rechazan por completo el concepto de idiosincrasia, tienen menos fundamento que aquellos que actualmente aún aceptan dicho término. Este campo ofrece todavía muchos problemas oscuros y poco investigados, que es necesario aclarar y explicar, de tal modo, que de momento está completamente justificado el uso del término idiosincrasia como denominación de una parte especial de la patergia. En la actualidad no disponemos de una base suficiente para incluir todas aquellas manifestaciones que hasta ahora se han considerado como pertenecientes a la idiosincrasia, en el campo de la alergia.

4

Alérgenos

Por W. J. QUARLES VAN UFFORD. UTRECH

Entendemos por **antígeno** una substancia que en el organismo da motivo a la formación de anticuerpos y que reacciona con ellos.

Anafilactógeno: albúmina que es causa de la formación de precipitinas.

Atopeno: substancia que es motivo, no de la formación de precipitinas, sino de anticuerpos, apreciables por medio de transmisión pasiva y quizá a través de métodos de difusión de gel y otros procedimientos modernos de investigación.

El término de «alérgeno», que originariamente cabía en el esquema de la hipersensibilidad bacteriana (en su tiempo designada como alergia), poco a poco ha ido adquiriendo un sentido más amplio en que afecta sobre todo la significación, quizá más vaga pero más general, de ser la materia que provoca la reacción alérgica.

Por lo tanto, cuando el clínico emplea la palabra alérgeno, piensa en la substancia cuyo contacto con el cuerpo produce fenómenos de reacción alérgica; el serólogo usa el término de antígeno cuando la substancia es capaz de formar anticuerpos y de reaccionar con ellos.

I. Algunas consideraciones sobre la estructura de los alérgenos

En un principio, solamente las proteínas fueron consideradas con poder alergénico, pero después fue aceptada la idea de que cada organismo vivo, cada cuerpo químico y cada agente físico pueden ser, en determinados casos, el alérgeno culpable. El problema de la especificidad alérgica se hizo con ello más difícil y, hasta ahora, no se ha resuelto. Muchos investigadores han buscado la resolución en el terreno químico y es verdad que han hecho grandes adelantos; sin embargo, son muchos los que siguen aceptando, con LANDSTEINER, que la especificidad inmunológica no se explica, o todavía no se explica, en términos químicos. Su dificultad resulta muy a las claras de las investigaciones sobre albúmina de huevo. En un paciente con una hipersensibilidad a esta albúmina, URBACH mostró la posibilidad de cutirreacciones positivas después de la suministración de un producto de diálisis en que resultó imposible indicar la existencia de la albúmina. Sin embargo, URBACH hizo ver que pacientes con una hipersensibilidad muy acusada a la albúmina ofrecían cutirreacciones positivas a una dilución al 1:1.000.000, mientras que en una dilución al 1:1.000 resultó imposible indicar químicamente la presencia de la albúmina.

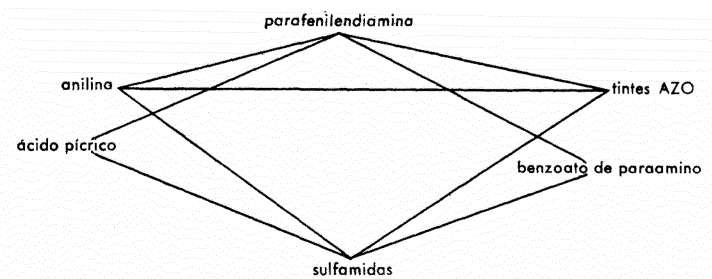
GYÖRGY y NITEBSUY opinan que ningún método ha podido impedir todavía la diálisis de pequeños rastros de albúmina. Ponen de relieve el carácter coloidal del antígeno.

Otro punto que merece la atención es el hecho de que un antígeno tiene que ser soluble en los líquidos del organismo.

Y, en tercer lugar, ha sido comprobado que contra un determinado alérgeno no se forma un solo anticuerpo, sino varios, cuyo número depende de la composición química del antígeno; BLOCK, por ejemplo, ya demostró en el año 1911, que la hipersensibilidad al yodoformo puede descansar en una sensibilidad a la molécula entera, o solamente al grupo CH_3 de ella, o solamente al yodo. Este fenómeno es la base de la sensibilidad cruzada. Se ha aprendido de la sensibilidad a las sulfamidas, relativamente frecuente, que ésta no sólo se manifiesta a la sulfa (NH_2 en posición para en el núcleo del benceno), sino también a otras substancias que contienen el mismo grupo NH_2; MAYER y otros autores llamaron la atención hacia la procaína con penicilina, benzoato de paraamino, anestesina, parafenilendiamina y anilina, y SCHONTEN también hacia el nadisán; MAYER cree que el poder alergizante de un grupo determinado, es decir, la sensibilidad a un grupo, descansaría en «la formación metabólica de oxidación o en los productos de reducción, muy probablemente compuestos con una estructura quinona. Es de suponer que estos metabolitos representan el antígeno directo y activo». FIEIRA-JACINTHO también ha estudiado detenidamente esta sensibilidad a un grupo determinado.

Esta sensibilización de grupo es de suma importancia para el médico, quien para poder probar una sensibilidad a cualquier alimento, droga o substancia colorante, tiene que pensar qué otras substancias pueden reaccionar, ya que forman parte del mismo grupo.

En algunos casos, RAJKA demostró una hipersensibilidad cruzada entre substancias quinoides y un producto fenotiazínico.



Un cuarto aspecto nos llama la atención, y que URBACH ha puesto de relieve, a saber, la llamada «competencia de los antígenos»: la cuantitativa y la cualitativa.

Por *competencia cuantitativa* se entiende que una reacción que va desarrollándose contra cualquier albúmina detiene el nacimiento de una anafilaxia a albúmina.

Por *competencia cualitativa* se entiende que un exceso de antígeno «fuerte» frena el desarrollo de una anafilaxia a un antígeno «débil» o lo impide; mientras que, por el contrario, un exceso de un antígeno «débil» nunca impide el nacimiento de una reacción anafiláctica por un antígeno «fuerte».

Esto nos conduce al quinto aspecto. Como resultado de los estudios acerca de la dermatitis por contacto, surge la existencia de substancias con un antígeno de un poder muy alto y, de otro lado, substancias con antígenos débiles. MAYER llama la atención hacia cómo «algunos de los más fuertes alérgenos son compuestos insaciables, cuyos enlaces dobles tienen gran afinidad con substancias de elevado peso molecular. Buenos ejemplos de ello son el "usheriol", el alérgeno de *Rhus toxicodendron* y *primulina*. Otros antígenos poderosos son productos inestables de oxidación, como hipocloritos, peróxidos o sales de metales, las cuales es sabido que degradan a las proteínas. El metabolismo de muchos alérgenos se efectúa por las células vivas, donde tiene lugar su oxidación o reducción, y son estos productos de transformación los que constituyen los alérgenos directamente activos».

El punto número seis es la distinción que existe, ya desde hace mucho, en la bacteriología, entre antígenos enteros y haptenos, grupos químicos capaces de reaccionar con anticuerpos (tuberculina en la reacción tuberculínica), pero que no pueden provocar, por sí solos, la formación de anticuerpos. MAYER señala cómo «muchos haptenos son capaces de producir toda clase de alergia, cuyo tipo depende de la forma de introducción al alérgeno. Es probable que las varias formas de introducción originen antígenos completos, pero químicamente diferentes, ya que los haptenos que actúan sobre la piel se unen con proteína fibrosa, mientras los de inhalación lo hacen con proteína globular».

Esta opinión difiere de la sostenida por ZOZAYA y CLARK, quienes suponen que el hapteno necesita solamente de una substancia como portador que lo transporte a los tejidos donde puede provocar la formación de anticuerpos.

II. Clasificación de los alérgenos

De varias maneras se puede hacer una división de los alérgenos; en primer lugar podría hacerse según la vía de entrada: por las vías respiratorias, la boca, la piel, por inyección o saliendo del mismo organismo; en segundo lugar, según las circunstancias externas en que se efectúa el contacto: en el aire, en la comarca, empresa, casa, dieta, medicamentos, costumbres (cosméticos, bebidas, tabaco), ropa y, por fin, focos de bacterias y quizá productos de descomposición en el organismo.

La diferencia en la clasificación tiene la ventaja de que tenemos plena conciencia de las posibilidades con las cuales hemos de tener cuenta en un determinado caso, cuando examinamos al paciente, durante la anamnesis y al analizar los alérgenos.

Un conocidísimo cuento de viejos, aducido contra los alergólogos, reza cómo en el caso de un muchacho judío, de padres ortodoxos, y que nunca comía carne de cerdo,

el médico, después de un detenido reconocimiento, le prescribió una dieta de eliminación en la que solamente le fue prohibida la carne de cerdo. Y otro cuento de esta índole dice que un paciente con asma bronquial crónica fue examinado detenidamente, diagnosticándosele una sensibilidad a begonia, por lo que todas estas plantas tenían que desaparecer del ambiente y hasta se prescribió una desensibilización, pero no se descubrió la ya existente tuberculosis.

En los casos simples bastará un reconocimiento corriente, pero en los más complejos no será suficiente y habrá que preguntarse qué alérgenos, según la clasificación mencionada, merecen sobre todo nuestra atención.

A) La división basada en la vía de entrada es de importancia cuando partimos de los síntomas.

En un paciente que estornuda en la primavera hay que pensar, desde luego, en una sensibilidad frente al polen de gramíneas y no al chocolate, fresas ni lechuga, aunque también es posible; en casos de cólico intestinal alérgico, la atención irá dirigida, en primer lugar, a una sensibilización alimentaria y, al hallar un eczema, pensaremos en cualquier posibilidad de contacto.

Los «inhalantes» serán generalmente responsables si el paciente se queja de alteraciones respiratorias. Nunca perdamos de vista la regla de oro de que «todo puede causar todo», que algunos alérgenos no dan reacciones, sino que el paciente se halla en un estado de sensibilidad (alérgenos secundarios), lo que explica que en un paciente de polinosis la eliminación de tales alérgenos, por lo demás secundarios (como polvo de casa, mohos, distintos alimentos), puede producir resultados favorables; y que otros alérgenos no dan ninguna reacción por sí solos, sino solamente si entran en relación con otros (a + b + c ——); y, finalmente, que en determinados casos se tratará de alérgenos que causarán reacciones sólo en relación con otros (por ejemplo: la ingesta de sólo huevo, no da reacción, e igualmente el pescado sólo; pero la asociación en una misma comida de huevo y pescado → reacción).

Es menester pensar, sobre todo, en *alérgenos de inhalación* en los casos de asma bronquial, rinitis vasomotora o de polinosis.

a) Polvo de casa. *b*) Hongos y mohos. *c*) Rellenos de colchones. *d*) Hombres y animales. *e*) Algodón, lana, etc. *f*) Plantas y pólenes. *g*) Taller y fábrica.

Es necesario pensar en *alérgenos que penetran por vía oral* en los casos de reacciones alérgicas en el conducto gastrointestinal y en la piel.

a) Proteínas: de origen animal y de origen vegetal. *b*) Especies de harina. *c*) Patatas. *d*) Arroz. *e*) Macarrones y canelones. *f*) Verduras. *g*) Frutas. *h*) Estimulantes: té, chocolate, café, bebidas alcohólicas, tabaco. *i*) Medicamentos.

En «*alérgenos por contacto*» hay que pensar:

a) De nuevo en polen, polvo, lana, etc., materias que hallándose en el aire entran en contacto directo con las conjuntivas y la mucosa nasal. *b*) En los alérgenos que entran en contacto con la piel: colorantes, cosméticos, jabones, flores y plantas, nilón y similares, lana y medicamentos.

Alérgenos de inyección: Preparados de proteína; íd. sin proteínas: vitamina B.

Alérgenos físicos: Frío, calor, luz.

Bacterias y sus productos: A partir de cualquier inyección bacteriana, las bacterias o sus toxinas o los productos de su degradación que se originan en el organismo entran en la circulación general.

Secreciones orgánicas, como las hormonas.

Esta división que acabamos de ilustrar facilita la clasificación de los posibles alérgenos ya que, en caso de enfermedad de un órgano, nos limitamos a dedicar nuestra atención a aquellos alérgenos que tienen más fácil entrada en el órgano en cuestión.

B) La otra clasificación, según las circunstancias, nos permite mejor poner al sujeto en el centro de nuestra atención, preguntándonos con qué entrará el paciente en contacto: la vegetación varía según la comarca (predominio de praderas, agricultura, bosques o una vegetación especial); hay variedad de fábricas con sus partículas de polvo en el aire; podrá haber diferencias con el tipo de ganado; los contactos pueden efectuarse durante el trabajo o en los ratos libres, en casa, como consecuencia de determinados alimentos (por ejemplo, los viernes, cuando la carne se trueca por huevo o pescado; dieta vegetariana; dieta rica en proteínas); a causa del uso de algún medicamento (por ejemplo, hipnóticos, remedios contra la tos, laxantes, vitaminas, calmantes del dolor).

Tal clasificación también trae consigo consecuencias terapéuticas. Cuando se trata de alérgenos propios de la región donde radica el sujeto, será cuestión de practicar desensibilización o trasladar su residencia el paciente a una localidad donde no exista el alérgeno culpable; cuando nos enfrentamos con un caso de alérgenos de profesión, desensibilización, adoptar medidas preventivas especiales, específicos o cambiar de empleo; en casos de sensibilidad alimentaria o medicamentosa, será aconsejable las más de las veces su eliminación y substitución por otros alimentos o medicamentos de igual valor.

C) Existe una tercera posibilidad de clasificación, a saber, según el tiempo.

Alérgenos permanentes: Animales domésticos, polvo de casa, los alimentos diarios.

Alérgenos estacionales: Polen, mohos, así como también ropa, alimentos que dependen de las estaciones: en invierno, la lana, pieles, animales en el establo; en primavera, por ejemplo, las fresas.

Alérgenos de noche.

Alérgenos de fin de semana.

Alérgenos de día: Al despertar, por la mañana, por la tarde, por la noche, durante las horas de trabajo.

Alérgenos incidentales: Trabajo manual en los ratos perdidos, bebidas, comidas especiales.

III. Algunos alérgenos de particular importancia

El estudio de todas las substancias que pueden encontrarse como antígeno es, desgraciadamente, imposible. Por ello hemos de limitarnos a los más importantes:

a) Polvo de la casa. *b*) Mohos. *c*) Rellenos de colchones y almohadas. *d*) Pelos humanos y de animales. *e*) Productos alimentarios. *f*) Vestidos. *g*) Cosméticos. *h*) Medicamentos. *i*) Alérgenos industriales. *j*) Insectos. *k*) Diversos: glicocola, glicógeno, tabaco, insecticidas.

a) Polvo de casa.

En sujetos afectos de asma bronquial hemos encontrado una cutirreacción positiva al polvo de casa en el 83,7 por 100 de los casos, de rinitis vasomotora en el 76 por 100, de polinosis llegó incluso al 73 por 100 y de urticaria al 53 por 100.

Esto demuestra cuántas veces tenemos que responder a la pregunta de si el polvo casero es, en realidad, la causa, o una de las causas que desencadenan los ataques.

Lo que todavía no está bien resuelto es si en el polvo de casa se trata de un solo y determinado alérgeno o de un cóctel de alérgenos, fácil de obtener, aunque es verdad que las investigaciones de MAUNSELL y RIMINGTON han aportado mucha luz en este terreno.

Un estudio superficial nos enseña que el polvo de la vivienda está compuesto de partículas pequeñas y de otras grandes.

MAUNSELL encontró que las cutirreacciones más violentas se obtienen con las partículas más ligeras (diámetro 0,2-50 micras), lo que ha hecho que algunos médicos pidan como material para un extracto de la casa del propio enfermo, que sus pacientes recojan solamente el polvo fino que se halla encima de los armarios, chimeneas, etc., lo mismo de origen mineral que vegetal y animal: escamas, restos de uñas, pelos, plumas, mohos, hongos, ácaros, bacterias, lana, seda, nilón (y otros tejidos con diferentes tintes), carbón, restos de plantas, tabaco, restos de alimentos, etc.

Mediante fraccionamiento bioquímico, RIMINGTON pudo demostrar que la molécula polipéptida constituye la parte esencial de la estructura del alérgeno. El mismo tipo de molécula (polisacáridos unidos con polipéptidos) se halla en fracciones activas de cultivos de mohos, lana y en las substancias específicas del grupo sanguíneo.

En el examen del polvo procedente de varias casas, RIMINGTON encontró: galactosa, a veces glucosa y, siempre, ácido glutámico y ácido asparagínico, mientras que en muy raras ocasiones halló fenilalanina y tirosina.

STORM VAN LEEUWEN fue uno de los primeros que efectuó pruebas con polvo casero. En Suiza, donde en determinadas alturas desaparecieron las molestias de sus pacientes holandeses, pulverizó en sus alcobas, sin que los

sujetos lo notasen, polvo de sus respectivas casas, lo cual provocó reacciones.

De nuestras propias investigaciones (véase tabla adjunta) con unos 200 pacientes, con una hipersensibilidad alérgica de inhalación, hemos hecho, además del examen normal, inyecciones a base de: polvo de casa (extracto en «stock»), polvo de la casa del paciente en cuestión, kapok nuevo, kapok envejecido, plumas nuevas, plumas de viejos colchones (todos estos extractos

Cutirreacciones a base de polvo de casa, miraguano, mohos, plumas

200 pacientes	−	+	++	+++
Polvo de casa (mezcla)	20 %	20 %	30 %	30 %
Polvo de casa (aspirador del paciente)	19 %	22 %	32 %	27 %
Polvo de casa (fino, de la chimenea, etc.)	25 %	20 %	20 %	25 %
Miraguano nuevo	87 %	10,5 %	2 %	0,5 %
Miraguano viejo y usado	22 %	23 %	29 %	26 %
Plumas nuevas	88,5 %	10,5 %	1 %	— %
Plumas nuevas y usadas	23 %	57 %	20 %	— %
Extracto de mohos nr I (v. d. Werff)	73 %	22 %	5 %	— %
Extracto de mohos nr II (v. d. Werff)	69 %	27 %	4 %	— %

preparados del mismo modo), con dos mezclas de diversos extractos de mohos (compuestos por VAN DER WERFF). Resultó que había más reacciones positivas con las inyecciones a base de kapok viejo y plumas viejas que con las inyecciones a base de kapok nuevo y plumas nuevas. Pero las reacciones que se produjeron a base de polvo de casa eran todavía más intensas. Estas investigaciones no han dado ningún motivo para emplear de modo sistemático una inyección a base de polvo de la propia casa en el reconocimiento de cada paciente. Solamente cuando —como ocurre de vez en cuando— tiene una anamnesis que hace pensar en una hipersensibilidad al polvo de casa y que las reacciones del extracto en «stock» son repetidas veces negativas, es recomendable seguir el reconocimiento con polvo de la casa del paciente.

Hemos hecho las inyecciones con polvo a base de dos tipos:

A. El polvo que se encuentra fácilmente en el aspirador, en cuyo caso no sólo se reunió el polvo del centro de la bolsa, sino también el que se encontró en el costal de la misma; y

B. El polvo que solamente con mucha paciencia se halla encima de chimeneas, armarios, libros, etc. Se recoge exclusivamente el polvo más fino.

De ambos tipos hemos hecho extractos con fines diagnósticos y terapéuticos: no hemos podido observar grandes diferencias, aunque parecía que en ocasiones era uno el que iba mejor y otras veces el otro.

¿Podemos decir que el polvo de casa es una mezcla? Quizá, pero, en tal caso, se trata de una combinación que no se compone de materiales nuevos y que tiene sus propias cualidades específicas.

Según las costumbres locales, el clima y otras circunstancias, en algunos países, la hipersensibilidad al polvo de casa podrá desempeñar un papel en relación con una determinada periodicidad de los ataques, así como en ciertas profesiones.

b) **Mohos.**

En los últimos tiempos, HYDE, FRANKLAND y VAREKAMP llamaron la atención sobre la importancia que tienen los mohos para la provocación de reac-

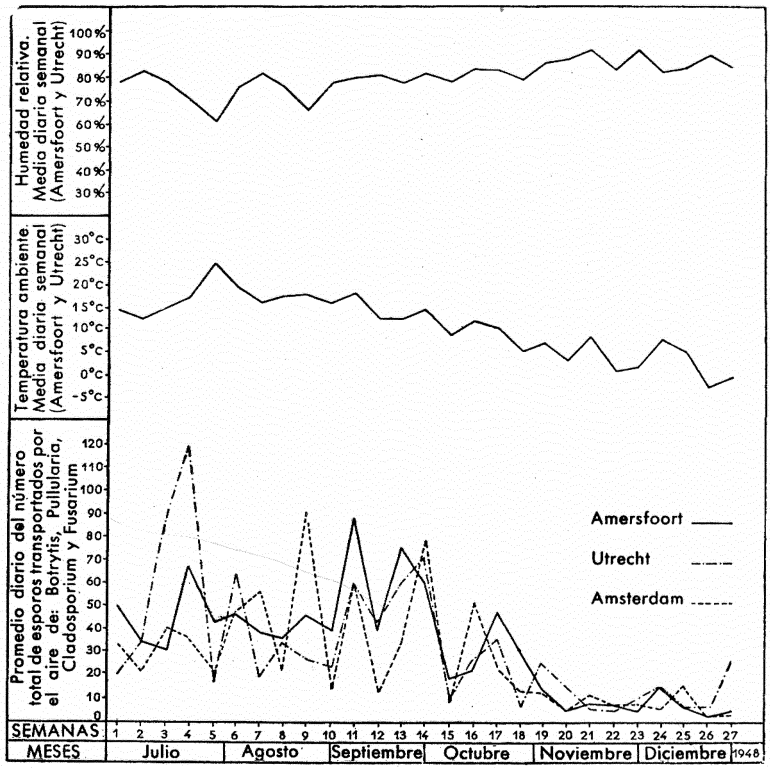


FIG. 1. — Curvas del promedio semanal del número de esporas de los llamados hongos estacionales recogidos simultáneamente en tres lugares diferentes de Holanda, y de la temperatura y humedad relativa de la atmósfera en Holanda Central. (Julio a diciembre de 1948.)

ciones alérgicas. En casas húmedas, en lugares de trabajo, etc., a veces encontraron grandes cantidades de mohos debajo de los pavimentos, en puertas y mesas de madera, etc.

En un cierto número de casos, al practicar pruebas cutáneas, obtuvieron cutirreacciones positivas con extractos preparados a base de los mohos hallados.

Una vasta serie de publicaciones tratan del importantísimo papel que desempeñan los mohos como alérgenos, sobre todo en casos de asma bronquial

y rinitis vasomotora. La comparación de las gráficas obtenidas de estudios atmosféricos efectuados diariamente durante varios años, con los conocidos puntos culminantes en las estaciones de asma bronquial, tienen como resultado que, parte de las llamadas molestias estacionales, descansan en la presencia en el aire de mayores cantidades de esporos de mohos (Cladosporium, Fusarium, Botrytis y Pullularia) (figs. 1 y 2), y también se podría aceptar que parte de las molestias que se achacan a las condiciones climatológicas,

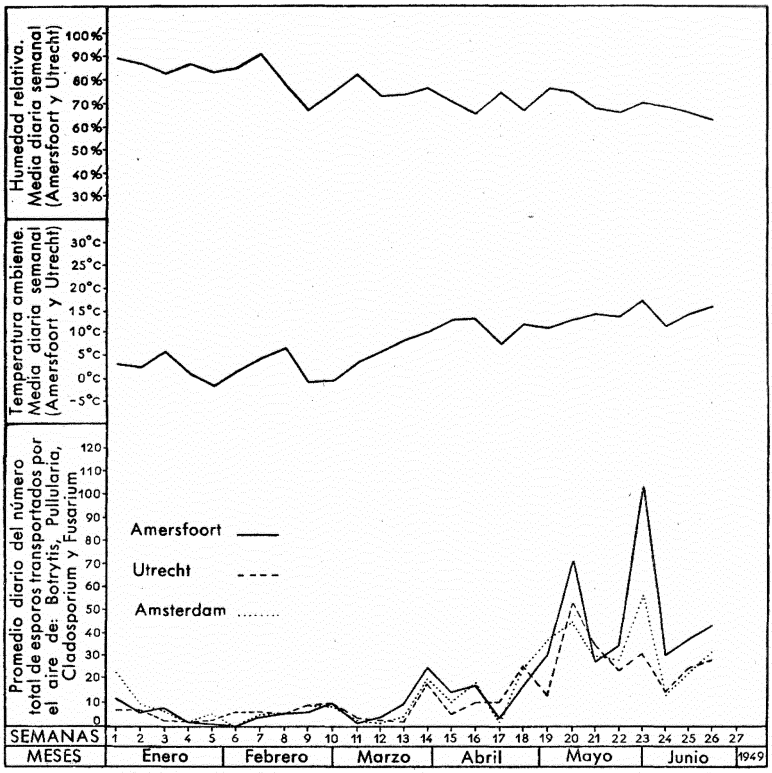


FIG. 2. — Curvas del promedio semanal del número de esporas de los llamados hongos estacionales recogidos simultáneamente en tres lugares diferentes de Holanda, y de la temperatura y humedad relativa de la atmósfera en Holanda Central. (Enero a junio de 1949.)

sólo se explican indirectamente, ya que estas condiciones no son más que la causa de la esporulación y diseminación de los mohos.

Entre otros autores, VAN DER WERFF señala que muchas veces los mohos que crecen más fácilmente en todas partes y que, por lo tanto, son fáciles de cultivar, no son los alérgenos culpables. Hay que tomar un buen medio de cultivo y más aún cuando se trata de cultivar mohos para extractos. En tal caso, es cuestión de obtener grandes cantidades de esporos, ya que se ha demostrado que los extractos a base de esporos tienen una acción mucho más potente que los de los micelios (FEINBERG, PRATT y CROSSMAN).

En el cultivo de mohos hay que escoger aquellos medios que garanticen una buena esporulación: no demasiado rico, de pH adecuado, buen grado de humedad, substrato natural (patatas, zanahorias); VAN DER WERFF afirma, por ejemplo, que las especies de Fusarium requieren arroz, copos de avena en fermentación y tallos de lupino; también merecen atención la temperatura ($\pm$ 20°) y si los mohos han sido inoculados repetidas veces (para evitar su degeneración).

c) **Rellenos de colchones y almohadas.**

Muchos pacientes con asma bronquial, rinitis vasomotora, urticaria, dermitis, etc., ven empeorar sus molestias al entrar en la alcoba (¿es cuestión quizá del cambio de temperatura?), al desnudarse, al entrar en la cama, o cuando se despiertan en una hora más o menos fija durante la noche (fenómeno que se explica también como reacción hormonal, lo que se puede comprobar con el descenso del nivel de glucemia, o como síntoma vagal), o cuando se despiertan por la mañana. Se cree es debido al contacto recién realizado, a pólenes y esporas de mohos cuando la ventana ha quedado abierta durante la noche, al polvo de la vivienda, pero, sobre todo, a los rellenos: plumas, kapok, crin de caballo y pelos de otros animales, lana, crin vegetal, paja y los hilachos de lana de las mantas.

Para la preparación de los alérgenos de prueba es menester fijarse en que existe diferencia entre el kapok envejecido y el nuevo, entre las plumas viejas y nuevas, lana usada y nueva, etc.; bajo la influencia de bacterias, mohos, transpiración, humedad y temperatura, el contenido de colchones y almohadas se ha transformado, tanto, que el resultado negativo de una cutirreacción con un extracto, por ejemplo, a base de kapok nuevo, no quiere decir que el paciente no sea sensible al kapok envejecido de su colchón.

Aunque no se trata de un relleno, es aquí el lugar para llamar la atención hacia los ácaros de la cama, ante los cuales se puede desarrollar una hipersensibilidad.

d) **Hombres y animales.**

Entre los contactos con el medio ambiente, el que se realiza con los semejantes y con los animales pertenece a los más intensos.

El hombre (pelos y escamas de la piel), los caballos, animales domésticos (gato, perro, pájaros), animales que viven próximos a las casas (conejos, pájaros), ganado y todos los animales con los que se entra en contacto a causa de la profesión (cazadores, empleados de circo, criadores), pueden ser alérgenos que produzcan reacciones alérgicas por inhalación o contacto local.

Se trata aquí no sólo de escamas cutáneas o pelos, sino también de saliva que en estado seco se dispersa ligera y fácilmente; contiene mucha proteína. Es importante que en el caso de una alergia de origen animal se piense no sólo en el pelo, sino también en la saliva.

No hay que olvidar que no se trata solamente del contacto con un animal viviente o embalsamado, con pieles, con vestidos de quienes entran a

menudo en contacto con animales, sino también del contacto con pelos de animales utilizados en la industria como material de relleno.

Un oficial de policía con un fuerte componente nervioso y cuyo asma, por lo tanto, «no podía deberse sino» a nerviosidad, sufría crisis de opresión sobre todo de noche. Afirmaba que nunca las había padecido estando lejos de su casa durante la guerra. Tampoco parecía presentarlas cuando dormía en otra habitación. Se hizo un extracto del cabello y escamas cutáneas de su mujer al que reaccionó intensamente.

En renovadas investigaciones de LEIDEN, VOORHORST realzaba una vez más la importancia de la caspa humana, ya indicada por STORM VAN LEEUWEN.

Se conocen muchas reacciones de hipersensibilidad a los caballos: orina y caspa de caballo (es importante aquí que en las personas hipersensibles a dichos animales se piense en el peligro que entraña el uso de suero de caballo, ya que en el pelo de éste existen dos antígenos: el antígeno-caspa y el antígeno-suero).

DE BESCHE consideraba al asma equina como un fenómeno anafiláctico. A medida que los caballos desaparecen de la ciudad ha ido disminuyendo progresivamente el contacto con los mismos. No hay que olvidar, sin embargo, que la prueba con extracto de caspa de caballo se consideró como una de las más peligrosas, con grandes probabilidades de provocar reacciones constitucionales.

Las publicaciones sobre los gatos fueron muy precoces (SALTER) y lo siguen siendo todavía a causa de la enfermedad por arañazos de gato. Los pelos de gato y la proteína de la caspa de gato son poderosos sensibilizantes de la alergia respiratoria. Tiene importancia aquí el hecho de que los pelos y la caspa del gato pesan muy poco y pueden difundirse fácilmente. Cuando existe una alergia por gato debería recordarse que puede existir hipersensibilidad para la piel de otros animales de la raza felina.

El contacto con perros es a menudo tan intenso que sorprende en realidad la relativa rareza con que se encuentra una alergia al perro. HOOKER pudo demostrar que la caspa de varias especies de perros puede poseer diferencias antigénicas cualitativas.

El pelo de conejo figura en primer lugar como posible alérgeno para empleados de laboratorios y cunicultores. No obstante, en la industria se usa muy a menudo como piel barata (no olvidar la piel que se usa para forrar guantes, zapatos de señora y niños, etc.).

En la industria se usa a menudo el pelo de cabra y de camello.

Para cepillos se emplea, entre otros, el pelo de cerdo y de vaca.

Sin embargo, los granjeros padecen también asma y rinitis vasomotora por contacto con vacas y cerdos.

En los países con marcadas estaciones que se suceden unas a las otras y las vacas se mantienen en cuadras, cuando se aproxima el invierno se oye a menudo esta lamentación: «*Cuando las vacas ingresan en el establo mi asma reaparece*», que a veces queda confirmado mediante pruebas cutáneas e inhalatorias positivas para el pelo de vaca.

Conocemos la hipersensibilidad a la lana de ovejas y al pelo de camello, mezclado a veces con pelos de conejos de angora y cabras de angora.

Los cobayas, los ratones, ratas y los monos causan a veces reacciones alérgicas en los empleados de laboratorio.

Los pájaros ocupan un lugar muy especial. Al investigar las reacciones de hipersensibilidad a los pájaros debería pensarse siempre en el alimento de los mismos y en los mohos de la jaula. En los Países Bajos existe una vieja superstición que induce a algunos pacientes con eczema constitucional a mantener una paloma en sus dormitorios; de esta manera se encuentra a veces una hipersensibilidad a las plumas de paloma como una de las causas de su asma.

Un joven tenía violentos accesos de estornudos en casa, sobre todo por la tarde; los presentaba también cuando se despertaba, aunque en menor grado. Fuera de casa no presentaba jamás trastorno alguno. Tenía una reacción cutánea intensamente positiva al polvo de la casa de suerte que se procedió al oportuno tratamiento. Sus molestias disminuyeron, desde luego, aunque no del todo; tras visitar a un amigo que tenía muchos loros, tuvo un violento acceso y cayó en la cuenta de que los tenía también en casa (lo que nunca se había mencionado) y los sacó de la misma. Desde entonces no volvió a presentar estornudos en casa.

El plumón y las plumas de patos, gansos y gallinas son a menudo la causa de alergia inhalatoria en los criadores y en los que elaboran estas plumas o las tienen en sus colchones o almohadas.

e) **Alimentos.**

El estudiar los alimentos como causa de alergia es un tema difícil, mientras que la enorme extensión tiene que conducir necesariamente a una restricción. Por lo tanto, es una buena medida el destacar ante todo algunos principios:

1. El alimento es a menudo un alérgeno primario, pero con frecuencia lo es también secundario.

2. Los productos alimentarios pueden provocar reacciones a través de un contacto local (niñeras, criados) o mediante ingestión.

3. Los productos alimentarios pueden ser portadores de importantes alérgenos (por ejemplo, los mohos del queso viejo, polen en la miel).

4. A veces los productos alimentarios pueden dar lugar a reacciones alérgicas sólo en combinación (por ejemplo, comiendo un día pescado y huevo, en tanto que sólo pescado o sólo huevo no produce trastorno alguno).

5. A veces los productos alimentarios pueden provocar trastornos en cualquier forma, a veces sólo en un corto número de formas: crudos, ligeramente hervidos, muy hervidos, a medio digerir, completamente digeridos.

6. En algunos casos la hipersensibilidad es tan fuerte que basta ya el olor para desencadenar accesos violentos de opresión u otros fenómenos alérgicos.

7. A veces no son los productos alimentarios en sí los que provocan las reacciones, sino los productos químicos que les acompañan (por ejemplo, fruta irrigada en la huerta, desinfectantes en el agua, preventivos, etc.).

La leche es un buen ejemplo. Conocemos la hipersensibilidad a la leche (leche de vaca, de cabra, de oveja, etc.), a la leche bajo una forma determinada, cruda, hervida (coagulación de las proteínas del suero, algunos diferencian el suero de mantequilla de la leche total), pero también como portadora de alérgenos (por ejemplo, penicilina en una vaca tratada con penicilina), o a causa de ciertos contactos con vasijas, etc.

8. Al dar una dieta de eliminación y al indicar ciertos alimentos substitutivos es una buena cosa recordar que algunos de estos posibles alimentos a prescribir en tal caso son rápidos sensibilizantes.

El centeno se emplea a menudo como alimento substitutivo en distritos en los que se consume sólo rara vez o nunca. ASRILANT y PISANI lo desaconsejan, ya que el centeno sería un sensibilizante rápido. Son muchas las publicaciones aparecidas sobre los substitutivos de la leche de vaca: leche de burra, de cabra, de yegua, de soja, polvo de caseína (cuando se desea evitar la lactalbúmina), leche «meatbase» (ROWE).

Según RATNER, la leche de glicina tendría que ser hipoalergénica (posiblemente a causa de su bajo porcentaje en metionina); sin embargo, ocurren síntomas de hipersensibilidad.

En cada país, el médico debe conocer por experiencia los alimentos a los que tiene que prestar la máxima atención en cuanto a:

Acción por contacto: ajo, cebollas, naranjas, rábano picante, apio, lechuga, espinacas, zanahorias, canela.

Acción por ingesta: huevos, leche de vaca, cerdo, pescado, fresas, escarola, espinacas, tomates, chocolate, trigo y nueces.

Intentando establecer una división de los alimentos, mencionaremos ocho grupos:

a) Productos animales. *b*) Cereales. *c*) Hortalizas, frutas. *d*) Hongos. *e*) Té, café, cacao. *f*) Especias. *g*) Nueces. *h*) Alcohol.

Productos animales. — El huevo es quizá el alérgeno mejor conocido. Es especialmente activo bajo la forma de clara de huevo cruda (en la que tiene importancia sobre todo la ovalbúmina, 60 por 100 de la proteína de la clara de huevo).

Tras la introducción de muchas vacunas antivirus ha adquirido mayor relieve todavía la hipersensibilidad a los huevos, ya que fracasaron los esfuerzos iniciales para liberar a las vacunas del antígeno del huevo, las cuales daban lugar a muchas reacciones al ser inyectadas.

La leche es también un alérgeno importante, sobre todo en los niños. Aquí la causa reside principalmente en las proteínas de la leche, siendo especialmente importantes la caseína y la lactalbúmina.

El porcentaje de los compuestos de leche es por término medio como sigue:

	Agua	Grasa	Proteína	Lactosa	Sales
Mujer	88	3,7	1,6	6,4	0,3
Vaca	87,7	3,5(*)	3,3	4,6	0,9
Oveja	83	6,2	5,4	4,5	0,9
Cabra	87	4,0	3,8	4,4	0,8
Yegua	90,6	1,2	2,0	5,8	0,4
Burra	90	1,4	1,9	6,3	0,4

(*) El porcentaje de grasa varía considerablemente por cría de ganado.

Una y otra vez se encuentra la alergia a la lactoglobulina. La lactoglobulina sensibiliza al suero de buey y viceversa.

El *pescado* es un alérgeno temido por cuanto al practicar las cutirreacciones sistemáticas da con bastante frecuencia reacciones constitucionales. Parece ser excepcional el encontrar una hipersensibilidad a todas las clases de pescado. En general se trata de sensibilidad a una o más especies. Con respecto al pescado encontramos con bastante frecuencia el hecho de que sólo aparezcan síntomas de hipersensibilidad al pescado hervido.

Son también alérgenos bien conocidos los *crustáceos* (mejillones, ostras, langosta, langostino, camarones y cangrejos). Junto a los mismos deberían citarse los *caracoles*.

Hay que considerar como posibles alérgenos a todas las clases de carne. Son especialmente conocidas: el cerdo, buey, cordero, caballo, aves y caza.

Dada la extremada variabilidad de los hábitos dietéticos se hace imposible dar una visión de conjunto del porcentaje de reacciones clínicas en un cierto número de cutirreacciones en un grupo de consumidores. Así, VAUGHAN y ROWE comunican un 2 por 100 de reacciones positivas; HÄNSEL un 6 por 100.

Cereales. — En los granos de maíz se encuentran, junto a las glutelinas, prolaminas y gliadinas (que contienen mucha prolina y un alto porcentaje de ácido glutámico).

Entre los cereales, el trigo es con mucho el más importante, siendo además el alimento respecto al cual se publican en muchos países el mayor número de reacciones alérgicas, por la razón de que se consume con especial frecuencia en forma de pan, macarrones, spaghetti, pasteles y como agente aglutinante en salsas, etc.

Junto con el centeno, la cebada, la avena, el arroz y el maíz pertenecen a la familia de las gramíneas. Esto explica el motivo por el cual dio BENJAMINS a sus enfermos de fiebre del heno una dieta exenta de cereales durante el período de sus molestias.

El centeno y el maíz no sólo se emplean para preparar alimentos, sino también para producir productos alcohólicos.

La cebada se emplea para substitutivos del café y a veces en sopas y alimentos para los niños. La avena es habitual en el desayuno de muchas personas y a menudo también como alimento complementario.

El arroz parece producir pocos trastornos. Aunque en extensas zonas sirve de alimento principal, se encuentran pocas reacciones. La forma más frecuente es la oryza sativa.

	Proteína	Grasas	Hidrocarbonados	Fibra cruda
Mondado a mano	9	2,8	75	1,1
Mondado a máquina	7,8	0,6	78	0,3
Mondado y blanqueado	7,8	0,4	78	0,2
Mondado, blanqueado y pulido ..	7,6	0,3	78	0,2
(En este caso ha desaparecido la mayor parte del almidón que contiene aleurona.)				

Las proteínas del arroz —de alto valor biológico— no existen, sin embargo, en cantidad suficiente para hacer del arroz un alimento completo. Es posible que la forma en que se consume la mayor parte del arroz (granos de arroz y rara vez como harina de arroz o alcohol) sea decisiva para determinar la escasa frecuencia de reacciones alérgicas.

Una y otra vez encontramos alergia a los granos de linaza, a la harina de semillas de algodón, al alforfón (cuidado con las cutirreacciones) y a la harina de glicina.

Hortalizas y fruta. — Mientras que en los productos animales recae el acento sobre la alergia proteínica, éste no es ya el caso, desde luego, en otros alimentos.

En la alergia alimentaria hemos de tener en cuenta, además, junto a las proteínas, a los hidratos de carbono, grasas, sales, ácidos y especias.

También aquí tienen una gran importancia los hábitos alimentarios de la región o país de que se trate. Un extranjero, por ejemplo, puede sorprenderse de la elevada proporción de reacciones a las patatas, para él inusitadas, en un país donde se consumen muchas patatas, mientras que un doctor local prácticamente no las valora. Esto debería tenerse en cuenta cuando en los libros de texto vemos una lista de hortalizas y frutas más o menos «notorios».

Las patatas constituyen el alimento nacional por excelencia en los Países Bajos. Alrededor de la primavera se conoce la llamada patata temprana (un producto hortícola del que se usan las especies Schotze muizen y también limosia y geelbloem) y que con bastante frecuencia provoca alteraciones del tracto gastrointestinal y de la piel.

Existen, además, los productos agrícolas habituales de los que se conocen muchas clases de Solanum.

Los países con estaciones marcadas y productos estacionales conocen, además, otros muchos síntomas alérgicos estacionales «temporales» (estrófulo, urticaria) en el momento de la recolección de hortalizas (pepinos, tomates, espinacas, endivias, lechuga, variedades de col, ruibarbo) y frutas (es sobre todo bien conocida a este respecto la fresa; también se citan molestias tras el consumo de melón y piña).

Durante el otoño suelen aparecer reacciones a las peras y manzanas.

Conocemos, además, las reacciones perennes frente a leguminosas, cebollas, plátanos, naranjas y limones. Sin embargo, debería sospecharse de cualquier alimento. En relación con la fruta debería pensarse también en las reacciones relativamente frecuentes causadas por los piñones y las almendras.

Hongos. — Entre los hongos comestibles son bastante conocidas las setas. La seta es el fruto de un hongo cuyo micelio permanece bajo tierra. Existen muchas variedades. Su valor como alimento es bastante escaso (82-92 por 100 de agua y 2-4 por 100 de proteína).

Se emplean como hortaliza o como ingrediente para preparar platos escogidos. Conocemos, además, las trufas, especialmente populares en Francia, Alemania, Italia, España e Inglaterra; los mohos en varios quesos y en la levadura (cerveza, queso, pan de levadura, etc.).

Té, café, cacao. — El té, que con bastante frecuencia da reacciones inespecíficas en las cutirreacciones sistemáticas, parece provocar rara vez reacciones alérgicas a pesar, sin embargo, de su uso muy corriente.

El café, según ROWE, parece dar lugar a más reacciones: puede ser causante de jaqueca, asma, manifestaciones gastrointestinales, cutáneas y de otra clase. Debería establecerse una distinción entre la hipersensibilidad al café, a la cafeína y a los substitutivos agregados al café. La verdadera alergia al café es debida a los productos resultantes del proceso de tostación.

Cacao y chocolate. Aquí hay que pensar en la hipersensibilidad a las proteínas de los granos de cacao y de la manteca de cacao. (JOLTRAIN). Pensamos especialmente en fenómenos como rinitis vasomotora, urticaria y jaqueca.

Especias. — Aunque puede escribirse una larga lista de especias y condimentos y de todos ellos existen muchas publicaciones de reacciones alérgicas, hablando en propiedad sólo parecen tener importancia la pimienta negra *(piper nigrum)*, la vainilla *(vanilla paniflora)* y la mostaza *(brassica nigra)*.

Nueces. — Las nueces, que se comen en gran cantidad en algunos países, provocan con frecuencia una crisis de rinitis vasomotora, asma y urticaria. Los extractos de las pruebas sistemáticas deberían tratarse asimismo con mucha precaución.

Bebidas alcohólicas. — Al juzgar las bebidas alcohólicas es cuestión de considerar qué material básico ha sido empleado para su fabricación (centeno, maíz o trigo en el whisky, por ejemplo; cebada, lúpulo o levadura en la cerveza; uva roja o blanca en el vino) y los distintos productos químicos agregados a los licores. Se observó un enfermo que podía beber vino blanco, no tolerando el rojo; otro presentaba crisis violentas de jaqueca y rinopatía tras beber toda clase de vinos. Otros decían padecer crisis intensas de asma tras ingerir cerveza, mientras que una enferma con rinitis vasomotora podía beber toda suerte de vinos menos licores, tras los cuales sufría accesos intensos de estornudos.

f) Vestidos.

Las reacciones basadas en los vestidos pueden dividirse en tres grupos: *a*) los propios materiales; *b*) los tintes, y *c*) los preparados de lavar insuficientemente eliminados.

Cabe sospechar de la seda, lana, algodón, lino, nilón, goma, cuero, metal, etc. La seda puede ser un antígeno: la fibra de seda en sí (junto con la fibroína soluble: alanina, glicocola y tirosina), su goma o liga (sericina) que mantiene unidos a los filamentos de seda (es soluble en agua y un alérgeno enérgico, pero se elimina en su mayor parte durante el proceso de la fabricación de la seda) y, finalmente, el propio gusano de seda (que carece de importancia desde el punto de vista del vestido).

Se hace observar a veces que al preparar los extractos debería incluirse en el proceso a la sericina. La hipersensibilidad a la seda parece provocar sobre todo síntomas de hipersensibilidad inhalatoria (WEINER), aunque produce también urticaria y dermatitis. Según HARTING y SAVELBERG, en la lana es cuestión de polvo de lana, aunque debería pensarse también en las múltiples poluciones por heces, arena, suciedad, diversas semillas, parásitos y otros semejantes (ántrax), fibra de lana y grasa de lana.

La grasa de la lana es una mezcla de alcoholes alifáticos y cíclicos esterificados, con ácidos grasos alifáticos. Los componentes no se encuentran normalmente libres. Así, no tiene sentido practicar escarificaciones o cutirreacciones de otra clase con el componente. En la saponificación surgen los ácidos y los alcoholes de la grasa de la lana, de los que el colesterol constituye uno de los componentes más valiosos. Aunque la grasa de la lana en forma purificada se aplica como una base para las cremas en la cosmética (lanolina) y para las pomadas en farmacias *(deps lanae)*, el colesterol es el producto básico para la síntesis de la vitamina D_3 y para la de ciertas hormonas sexuales (testosterona y derivados de la estrona).

Si bien estos compuestos están formados por carbono, hidrógeno y oxígeno, a su lado ha demostrado el análisis elemental la presencia de los elementos siguientes: N, P, S, Mn, As, Fe, Ca, Si.

La presencia de S puede explicarse por los productos de desintegración de las proteínas de la lana. Queda, aproximadamente, sin identificar un 22 por 100. Es así que un gran número de elementos químicos pueden ser responsables de la aparición de síntomas alérgicos.

OSBORNE y MURRAY consideran a la lana como un importante alérgeno proteínico. La describen como la causa más prevalente de dermatitis por contacto, mientras que ROSTENBERG considera más bien a la lana como un destacado estímulo prurítico. En las reacciones a las medias y otros artículos de nilón, no es éste sino los colorantes los que predominan en su acción nociva.

SCHWARTZ ha descrito reacciones atribuídas a los calcetines. El cuero y el caucho han aparecido a veces como causa de dermatitis en los pies. STRATIN y REISCH observaron preferentemente reacciones (eritema, descamación, vesiculación) en la cara dorsal de los dedos del pie, a veces incluso en los talones (caucho).

Una pieza importante del vestido son los sostenes; en el sitio de contacto con la piel es frecuente la dermatitis.

Finalmente, podemos mencionar brevemente la presión a veces ejercida por los vestidos, la cual puede provocar la «urticaria por presión» (tirantes, cinturones, fiadores, etc.).

g) **Cosméticos.**

Polvos. — Óxido de magnesio, almidón, lirio de Florencia, lacas metálicas de colorantes de anilina, sales undeciliénicas, goma tragacanto.

Lápiz para los labios. — Cera de abeja, aceite de ricino, manteca de cacao, lanolina, parafina líquida, jalea de petróleo, tetrabromofluoresceína, ácido brómico, dibromofluoresceína.

Esmalte para las uñas. — Nitrocelulosa, estergum, éter glicol, resinas formaldehídicas, acetato de etilo, tolueno, acetato de butilo, acetato de amilo, ftalato dibutilo, copal, aceite de ricino, resinas fenólicas, alcohol polivinílico, alcanfor polivinílico, metil-etil-cetona, santolita M. S., resinas alquídicas, cera de abejas, resinas metacrilato, vinilita.

Tintes, blanqueadores y lociones para el cabello. — Henna, hojas de nogal, índigo, camomila, sulfato amónico de níquel, ácido pirogálico, parafenilendiamina, paratoluidindiamina, colorantes de anilina, alizarina, amidol, peróxido benzoil, madera del Brasil, ácido oxálico.

Tónicos para el cabello. — Aceite de ricino, ácido salicílico, manteca de cacao, lanolina, hidrato de cloral, bergamota, cantáridas, resorcina, aceite de laurel, quinina, resorcinol, clorotimol, arsénico, ron de laurel, laurel, goma karaya, betanaftol.

Preparados para ondulación. — Resinas, anhídrido maleico, goma karaya, acacia, tragacanto, ácido maleico, etanolaminas, morfolina, persulfato sódico.

Desodorantes. — Sulfuro amónico.

Depilatorios. — Sulfuro amónico.

Perfumes. — Linalol, aceite de casia, aceite de lavanda, aceite de naranja, pineno, aceite de tangerina, terpinol, aceite de limón, aceite de lima, aceite de lirio de Florencia, aceite de almendras amargas, ihlang-ihlang, aceite de bergamota, jasiae sintética, metil-heptin-carbonato, olíbano, aceite de nardo, aceite de néroli, limonene, esencia de jazmín, vainilla, esencia de jacinto, geraniol, citral, aldehídos, esencia de angélica, esencia de trébol, árnica, bálsamo del Canadá, aceites esenciales, benzoato de bencilo, eugenol, aceite de junquillo, esencia de toronjil, aceite de cedro, ftalato dietílico.

Preventivos. — Ácido salicílico, fenol ortofenílico, formaldehído, cresol, metacresol amílico, ácido carbólico, clorocarvacrol, fenilo, sales mercúricas, clorotimol, compuestos de mercurio.

Cremas. — Ácido benzoico, benzoína, lanolina, resinas naturales, ceras.

Antisépticos. — Carvacrol, resorcinol.

Champú. — Aceite de coco, aceite de semillas de lino.

(Compilado de SCHWARTZ *y* PECK*).*

Una de las primeras preguntas a hacer a un enfermo con una dermatitis en manos o cara concierne al uso de cosméticos. WALDBOTT menciona al esmalte de las uñas como una de las causas más frecuentes de la dermatitis cos-

mética, siendo la nitrocelulosa, junto con las resinas sintéticas, los ingredientes nocivos. Como tipos más peligrosos de cosméticos menciona a los empleados en el proceso de la tinción del cabello: sales metálicas y colorantes de anilina y, a veces también, colorantes vegetales. Como cosméticos menos dañinos cita a los polvos para la cara. Estos polvos, inofensivos en cuanto a la dermatitis por contacto, son con bastante frecuencia la causa o los inductores de accesos de estornudos o de crisis de opresión. Los depilatorios, desodorizantes, líquidos para la ondulación en frío, tintes para el cabello, lápices para las cejas y labios, esencias, cremas (incluso la lanolina corriente), polvos, esmaltes para las uñas, pueden causar todos dermatitis por contacto en particular. Se han publicado incluso reacciones más vehementes.

LAUB describía un caso de shock anafiláctico tras el uso de una nueva clase de cosmético, mientras que la enferma presentaba una hipotensión considerable al inhalar una fuerte esencia. En este caso, adquiría también una gran preponderancia la alergia notoria a la raíz del lirio de Florencia. La esencia y otras formas de preparación del lirio de Florencia se usan todavía por algunos fabricantes como aglutinante de los olores de los perfumes y otras esencias. Deriva de las raíces de miembros de la familia del iris.

Cuando las industrias de cosméticos advierten que sus productos «no son alérgicos» ello quiere decir, las más de las veces, que no se ha empleado raíz de lirio de Florencia. La alergia a la raíz del lirio de Florencia se manifiesta como alergia por inhalación y como dermatitis por contacto.

La goma acacia, de la que se han descrito muchas reacciones de hipersensibilidad (también en impresores), es usada asimismo alguna vez.

La raíz del lirio de Florencia se emplea también a veces en las pastas dentífricas y no sólo este material, sino otros también pueden dar lugar a trastornos (LOEWENTHAL, LAUBACH).

VAUGHAN y BLACK escriben en su libro que las reacciones al uso de jabón han sido un hallazgo no excepcional. Es lógico que hay que establecer una distinción entre el jabón en sí y los materiales que se le agregan, como desinfectantes, perfumes o tintes.

Los champús pueden provocar también una irrupción de dermatitis. Así, EISENBERG ha descrito tres casos de dermatitis en el cuello y alrededor de las orejas, debido al uso de champú con sulfuro de selenio.

h) Los medicamentos como alérgenos.

Pasar revista a la literatura sobre las clases de medicamentos conocidos como antígenos y las reacciones alérgicas por ellos provocadas llenaría un considerable número de páginas. La difantoína causa a menudo una proliferación patológica de las encías; la apresolina, un cuadro semejante al lupus eritematoso; el piramidón, la fenilbutazona, el tiouracilo, las sales de oro y los antihistamínicos provocan agranulocitosis; el sedormid, la aminopirina y otros muchos productos provocan una púrpura trombopénica; el cloramfenicol, las sulfamidas y otros, una anemia aplástica; la clorpromazina y otros, una hepatitis; el mercurio, las hidantoínas, los yoduros y las sulfonamidas, una

periarteritis nodosa; son ya notorias las muertes por penicilina (FEINBERG); la estreptomicina provoca las más de las veces conjuntivitis y dermatitis.

Son bien conocidas las dermatosis fotosensibles de las sulfonamidas, clorpromazina y fenergán. Los barbitúricos aplicados con frecuencia dan lugar a dermatitis y cuadros semejantes a la púrpura, mientras que el yoduro de potasio —un importante remedio del asma— puede mantener el asma.

Siempre son de temer las reacciones alérgicas, tales como prurigo, urticaria y cuadros parecidos al shock que aparecen tras la administración de substancia de contraste para la exploración radiológica de los riñones, vesícula biliar y pulmones.

LANG y CLAGGET observaron incluso casos de reacciones anafilácticas tras la administración oral de penicilina.

COLEMAN y SIEGEL hacían observar que la hipersensibilidad a la penicilina puede ser tan intensa que sólo el uso de jeringas contaminadas con penicilina puede ser suficiente para provocar un shock.

La aminofilina —otro remedio favorito del asma— en inyecciones intravenosas puede provocar la muerte no sólo por inyección demasiado rápida, sino también a causa de una reacción anafiláctica.

Un enfermo con asma y enfisema fue tratado por nosotros con supositorios de aminofilina. Después de algunos meses empezó a presentar una dermatitis perianal que desaparecía al cesar el empleo de los supositorios y reaparecía al reanudar su administración. Presentó también focos de dermatitis en manos y rostro. Tras la suspensión del uso de los supositorios recibió eufilina *per os*. Sus lesiones dermatíticas reaparecieron pronto en la cara y las manos. Las reacciones cutáneas con aminofilina dieron resultado positivo al igual que la reacción de Prausnitz-Küstner.

Es conocida y temida la hipersensibilidad a la aspirina, la cual se encuentra al parecer en el 10 por 100 de los enfermos alérgicos. Es especialmente temida porque a menudo benevolentes farmacéuticos, enfermeras, etc., impulsados por la compasión o convencidos de que las quejas de hipersensibilidad a la aspirina obedecen exclusivamente a los nervios, en casos de jaqueca, dolor de muelas, etc., administran algún preparado analgésico en el que se ha incluido ácido acetilsalicílico, a consecuencia de lo cual se produce a veces incluso un shock anafiláctico seguido no rara vez de muerte.

Fue muy instructivo el caso de una enferma de asma intensísima que reaccionó al fin favorablemente a la ACTH administrada en gota a gota intravenosa. Cuando recibía todavía una dosis bastante elevada, una noche la enferma aquejó cefalea; la enfermera de noche le dio una tableta de aspirina (500 mgr). A la media hora sufrió una crisis violenta con urticaria, rinitis y un intenso acceso de opresión muy rebelde al tratamiento y que duró unas 36 horas.

La ACTH preparada a base de diversas clases de animales también puede dar lugar a reacciones alérgicas. Hemos podido observar repetidamente tras la administración intravenosa de una infusión de ACTH gota a gota cómo algunas horas después de iniciada aparecía una violenta urticaria, cambiando a renglón seguido de preparado con lo cual pudo seguirse el tratamiento sin ulteriores contratiempos. En un enfermo tratado regularmente con una dosis semanal de ACTH en infusión endovenosa gota a gota se

produjo la muerte súbita (desde entonces se tuvo como regla administrar previamente adrenalina y antihistamínicos).

La profilaxis con atebrina y quinina —llevada a cabo detenidamente en el ejército durante la guerra en el Este— nos enseñó de qué manera la quinina y la atebrina pueden causar clínicamente reacciones de hipersensibilidad extremadamente variables (urticaria, dermatitis, púrpura, rinitis y asma).

Los antihistamínicos, un grupo de medicamentos usados, desde luego las más de las veces en los enfermos alérgicos, distan mucho de ser inofensivos. Se ha renunciado incluso, más o menos, a la aplicación local ante el temor de provocar reacciones alérgicas del tipo de la fotosensibilidad.

Asimismo el Largactil, derivado del fenergán, ampliamente aplicado en clínica psiquiátrica, ha sido objeto de fuertes objeciones debido a la frecuente aparición de reacciones alérgicas (especialmente dermatitis) y a otras complicaciones muy desagradables.

El yodo, el popular desinfectante de las heridas, provoca en un cierto número de casos rubicundez, prurito y vesiculación. Cuando semejante herida se cubre, además, con una gasa que se fija por medio de esparadrapo, observamos entonces a menudo una hipersensibilidad al esparadrapo, consistente en rubicundez, pápulas, vesículas y prurito.

Finalmente, tenemos experiencia sobre la súbita desaparición de una fiebre, de curso a veces saltón, que no cedía con penicilina o sulfonamida hacerlo tras la suspensión de esta terapéutica. Si durante un tratamiento prolongado se obtienen resultados insuficientes o incluso se observan síntomas de enfermedad que no pueden identificarse, hemos de pensar entonces en el desarrollo de una hipersensibilidad al medicamento administrado.

i) Alérgenos industriales

Industria del alcohol	Cereales.	Asma, rinitis vasomotora.
Químicos	Ipecacuana s. y r., liquiritae, difantoína, ácido salicílico, hexilresorcina, antibióticos.	Rinitis vasomotora, asma bronquial, dermatitis.
Doctores (cirujanos, dentistas).	Formaldehido, goma, novocaína.	Dermatitis.
Garages	Aceites, barnices.	Dermatitis, rinitis vasomotora, asma.
Panaderías y molinos de harina.	Harina, correctores de la harina, mohos y ácaros.	Asma, rinitis vasomotora, eczema.
Granjeros y criadores, tratantes de ganado	Polen, mohos, animales, productos de pulverización, fertilizantes.	Rinitis vasomotora, asma, dermatitis (eczema de los ordeñadores).
Peleteros	Pelos de animales, tintes.	Asma, rinitis vasomotora, dermatitis.
Construcción	Cemento.	Dermatitis.
Impresores, etc.	Cola desecada, goma acacia, polvo de papel, papel carbón.	Asma, rinitis, dermatitis.
Industria de la madera	Maderas exóticas, sobre todo.	Dermatitis, urticaria, rinitis vasomotora, asma.

Amas de casa	Productos para lavar, polvo de la casa, productos de relleno.	Dermatitis, asma, rinitis.
Impresores en algodón, elaboradores de la lana	Colorantes.	Dermatitis.
Industria de plásticos	Fenolformaldehido, ureaformaldehido, polistirene, acetato de celulosa, etc.	Dermatitis.
Industria del cuero	Cuero de varios animales (pelo), taninos, tintes.	Dermatitis.
Industria del ricino (cultivadores)	Ricino.	Asma.
Pintores (empapeladores, etc.).	Trementina.	Dermatitis.
Zapateros	Cuero, colas (p.-terciario-butilfenol).	Dermatitis.
Fotógrafos	Reveladores.	Asma, dermatitis.
Peluqueros	Cabello, esencias, blanqueadores, tintes.	Rinitis vasomotora, asma bronquial, dermatitis.
Enfermeras	Productos para lavar, desinfectantes, relleno de los colchones y almohadas, penicilina, estreptomicina.	Asma, rinitis vasomotora, dermatitis.
Criadores de plantas, floristas, cultivadores de bulbos	Polen, mohos, bulbos.	Asma, rinitis vasomotora, dermatitis.

Casi toda industria conoce sus alérgenos industriales, pero aquí tenemos que contestar siempre a la cuestión de si estamos tratando con alérgenos verdaderos o con materiales tóxicos. Para la industria este problema es las más de las veces insignificante debido al con frecuencia escaso número de casos, pero es importante para los médicos con el fin de encontrar una solución para un caso especial.

Vamos a dedicar ahora algo más de atención a algunos alérgenos.

Uno de los alérgenos industriales más conocidos de antiguo, aunque ahora menos frecuente a causa de la higiene mucho mayor en los molinos, con su mecanización altamente perfeccionada que reduce el contacto entre hombre y antígeno, es la harina, en los molinos harineros y en las panaderías (harina de trigo, de centeno, etc.), junto con los llamados correctores de la harina (persulfatos, etc.) y los ácaros de la misma.

En una encuesta llevada a cabo por nosotros, BRUMMER encontró en los molinos harineros una hipersensibilidad a la harina del 7,4 por 100. GROSFELD ha llamado especialmente la atención sobre la importancia de los correctores de la harina como antígenos.

El tabaco y la lana parecen provocar en menor grado reacciones alérgicas en la industria. En encuestas llevadas a cabo por nostros, HARTING y SAVELBERG encontraron sólo 3 casos de hipersensibilidad al tabaco en 543 elaboradores de tabaco y sólo 4 casos de hipersensibilidad a la lana en 508 trabajadores de la lana.

Mucho menos favorables fueron los resultados de encuestas practicadas en químicos, ayudantes de químicos y enfermeras. En 1.176 químicos y sus ayudantes encontramos en 364 casos (30,9 por 100) reacciones alérgicas tales

como rinitis vasomotora, asma bronquial, urticaria y dermatitis; en 1.850 enfermeras, 302 casos (16,3 por 100). Aquí los problemas se hacen muy difíciles, ya que las cutirreacciones con antibióticos se temen cada vez más, mientras que las curas de desensibilización con raíz de ipecacuana, zumo y raíz de regaliz también se acompañan con frecuencia de reacciones constitucionales.

Después de un estudio muy detenido de las reacciones alérgicas en una industria de estampados de algodón, donde tuvo la oportunidad de estudiar los hechos sobre el terreno, MALTON pudo demostrar la especial importancia de una clase de colorante (muy popular entre el público): el rojo-glacial diazotado-TR.

PIRILÄ publicó un trabajo detallado sobre la hipersensibilidad a la trementina.

MALI pudo demostrar que la dermatitis podía aparecer no sólo a través de un contacto local, sino también mediante inhalación.

j) Insectos.

Una enferma vino a consultarme por haber reaccionado durante una tormenta con prurito intenso y manchas de ligera dermatitis en cara y manos al contacto con los insectos entonces abundantes *(Melusina Maculata* y *Thripses)*.

Algunos apicultores reaccionan súbitamente a una picadura con una fuerte reacción anafiláctica, habiéndose registrado la muerte aguda tras la picadura de abeja.

SCHENKEN, TAMISIEA y WINTER, tras una extensa revisión de la literatura, dieron una descripción de un caso de su clientela particular en que el enfermo reaccionaba a la picadura de abeja, cuando tenía 18 y 20 años, con espasmos, vómitos y diarrea. Cuando a la edad de 21 años volvió a ser picado, presentó un cuadro de náuseas, espasmos, cianosis y convulsiones seguido de muerte.

RYTAND describe casos de síndrome nefrósico tras picadura de abeja.

PARSONS describió el caso de reacciones violentas tras picaduras de chinche, en cuyo caso era notable una tensión especialmente baja, de suerte que al principio se sospechó un trastorno cardíaco.

BENSON y SEMENOV establecen una distinción entre:

a) El veneno de la picadura de abeja;

b) El polen adherido a la abeja;

c) Los alérgenos inherentes a la abeja.

MUELLER H. L. y HELL L. W. describieron el caso de 5 niños con reacciones de shock poco después de una picadura y 2 con intensas reacciones generales (urticaria y asma).

DE LIND y VAN WIJNGAARDEN destacaron ya que un caso de urticaria no es a menudo otra cosa que una hipersensibilidad a pulgas o mosquitos, en cuyos casos, tras una nueva picadura, se tumefactan de nuevo simultáneamente otros puntos de contacto.

Además, encontramos enfermos que reaccionan a una picadura con extensa urticaria. El rasgo menos violento, pero más frecuente, es el acusado por muchos enfermos alérgicos y consistente en reaccionar durante el verano a cualquier picadura con una gran pápula extremadamente pruriginosa, en tanto que sus amistadas «normales» muestran todo lo más reacciones insignificantes.

ROCKWELL y JOHNSON hacen aquí una distinción entre tres tipos de reacciones: urticarial, tuberculinoide y eczematoide.

SONCK describía el caso de un hombre que 4 días después de una picadura de avispa (tras lo cual había presentado una intensa reacción local) presentó lesiones papulosas diseminadas que semejaban una sífilis. Desaparecieron al cabo de pocas semanas. Dado que un examen más detenido hizo descartar una sífilis y no podía existir otra causa, tuvo que considerarse a la picadura de avispa como el factor etiológico.

Mientras que para algunos autores es la picadura la causante de la lesión, para otros lo es tan sólo el contacto. Así, observamos un enfermo que no podía sentarse al borde del agua en verano sino con muchas precauciones, puesto que el simple contacto con los enjambres de pequeñas moscas danzantes ya le provocaban un escozor violento y difuso.

Análogamente, se conoce la existencia de una hipersensibilidad a partes del cuerpo de una avispa o abeja. Se han descrito repetidamente experimentos con extractos de la cabeza, tórax, patas, abdomen o alas que dieron diversas cutirreacciones positivas.

La inhalación de porciones de ácaros de la cama, de la harina, mosca arenaria (Parlato), polillas y mariposas ha sido la causa de un ataque de asma bronquial.

No debe pasar sin mención aquí la comunicación hecha por ANCONA en 1923 sobre una epidemia de asma tras el contacto con *puccinia graminis*.

k) Diversos

Glicocola. — KAWACGOYE y colaboradores han sensibilizado a conejos mediante la glicocola. Después de tratar a los conejos encontraron una cutirreacción positiva débil, la formación de un anticuerpo fijador del complemento y un anticuerpo sensibilizante de la piel. Como lo demuestra la electroturbidez, el suero del conejo daba lugar a una débil reacción de floculación con glicocola. Se observó también que la reinyección intravenosa de glicocola producía una caída del título del anticuerpo fijador del complemento y un descenso de las globulinas α y β.

Tabaco. — Según ROWE: «Muchas personas se dan cuenta de su intolerancia para el tabaco. Es probable que la mayoría de estas reacciones de idiosincrasia sean de naturaleza alérgica».

La hipersensibilidad al tabaco puede ser debida al propio tabaco (en cuyo caso cuenta el tipo de tabaco: brasileño, indonesio, etc.), a la nicotina o bien a diferentes ingredientes (químicos) en los cigarros y cigarrillos, o a varios aceites esenciales, perfumes y aromas agregados al tabaco para pipa o para mascar. Supone ROWE que la contracción de los capilares en la matriz

ungueal, repetidamente observada por microcapilaroscopia tras inhalación de humo de tabaco, es debida a la reactividad alérgica.

La tromboangiitis obliterante es debida también a alergia vascular, generalmente al tabaco (HARKAVY). La alergia al tabaco puede originar eczema.

COCA observó un cierto número de enfermos en los que el fumar provocaba una marcada elevación del número de pulsaciones y, en todos ellos, la simple supresión del tabaco iba inmediatamente seguida de la desaparición de acusados síntomas de alergia alimentaria y del descenso del número de pulsaciones. Encontró repetidamente una hipersensibilidad combinada al tabaco, tomate y patatas. TAUB comunica que la alergia inhalatoria al humo de tabaco ocurre aproximadamente en el 1 por 100 de los enfermos de asma, pero es probablemente más corriente en la rinitis perenne. El tabaco puede provocar dermatitis por contacto. En los cigarros se usan con frecuencia goma tragacanto, goma arábica, glucosa y jarabe de maíz.

Al preparar extracto de humo de tabaco, el método más simple consiste en mantener el cigarro o cigarrillo encendido sujeto al extremo de un tubo de goma unido a una bomba de succión. El humo pasa a un frasco conteniendo el líquido de extracción dextrosa y se filtra después a través de un filtro de Seitz. El extracto concentrado se diluye después diez veces para la inyección intradérmica. Puede utilizarse para pruebas de escarificación.

URBACH y GOTTLIEB hacen observar que, dados los millones de fumadores, el tabaco tiene que actuar muy raramente como alérgeno inhalatorio.

VAUGHAN y BLACK publican casos de queilitis en fumadores sensibilizados al tabaco o a uno u otro de los componentes de los productos tabáquicos.

Insecticidas. — Piretro: El piretro es la flor pulverizada y desecada de la planta piretro, un miembro de la familia de los crisantemos. El piretro comercial contiene tres principios tóxicos: un éster, un lipoide u oleorresina y un alérgeno relacionado botánicamente con las compuestas (muchos enfermos alérgicos al polen de ambrosía son también sensibles al piretro).

La raíz Derris, la raíz de un arbusto tropical, se usa como polvo contra las pulgas.

Lonchocarpus: LIMA observó asma y síntomas nasales causados por una aspersión contra insectos hecha a base de *Lonchocarpus.*

D. D. T.: No se conocen reacciones alérgicas al D. D. T., pero sí reacciones tóxicas. Los solventes, como el benceno, escileno, fuel oil y aceite de semillas de algodón pueden provocar reacciones alérgicas.

IV. Preparación de extractos alergénicos

I. Polvo de casa

A una solución isotónica de sal que contiene unas cinco gotas de fenol al 50 por 100, añadimos el polvo de casa del sujeto en cuestión, después de haberle quitado alfileres, fósforos, colillas de cigarros, etc. Esta mezcla se

tiñe hasta obtener una masa que contiene un pequeño exceso de la solución salina; en caso necesario, añadimos algo de ella. A las 12-24 horas exprimimos la masa encima de un filtro y esterilizamos el filtrado.

II. Pólenes

Después de haber lavado el polen, bien pulverizado, dos veces con éter libre de agua, el éter se desechará. Para llegar al polvo seco es menester exponerlo al aire libre o, método más rápido, en un baño de agua, agitándolo bien de vez en cuando.

Como líquido extractivo empleamos una solución Coca: 0,4 por 100 de fenol, 0,5 por 100 de sal y fosfatos para estabilizar el pH. Para un pH igual a 7: 61 c. c. 1/15 mol. Na_2HPO_4 (11,879 g/1) y 39 c. c. 1/15 mol. KH_2PO_4 (9,078 g/1).

Se suspenden de 3 a 10 gramos de la masa desecada en 100 c. c. del líquido extractivo agitándolo bien. Durante las 18-24 horas siguientes es necesario agitarlo varias veces. Una vez transcurrido este tiempo, se filtrará por filtro estéril; se puede añadir un 50 por 100 de glicerina para mantener la potencia.

III. Alimentos no digeridos

Los diversos alimentos deben prepararse según sus diferentes usos: crudos, hervidos, asados, etc., y pulverizarlos. La masa obtenida se suspende en el mismo líquido de Coca. A las 12-24 horas controlamos el pH y, si resulta insuficiente, dializamos durante tres días, y a veces aún más, renovando cada día el líquido dializador. La masa se filtrará por filtro estéril. La esterilización durante 20 minutos a 125° C coagula las albúminas.

IV. Algunas técnicas especiales

A) *Leche.* — Es necesario extraer la caseína ya que ésta atravesaría el filtro y se precipitaría en el extracto. El método más fácil consiste en emplear la acción enzimática de la quimosina y mantener la solución ligeramente alcalina.

Se mezcla una cantidad de 800 c. c. de leche fresca, no pasteurizada y libre de grasa, con 2,5 c. c. de quimosina al 1 por 100 y se pone en un baño de agua de 37° C sin agitar, durante media hora. Para eliminar la caseína basta filtrar la solución por filtro estéril. Después de haber añadido al filtrado 7 c. c. de una solución saturada de bicarbonato sódico, la nueva solución pasa otra vez por filtro estéril.

El extracto así obtenido se puede usar sin ningún medio conservador.

B) *Huevo.* — Un extracto estéril de ovalbúmina se obtiene previa esterilización de la cáscara con alcohol al 70 por 100. La albúmina se extrae después con una jeringa de Record estéril o se recoge en una retorta estéril después de haber roto la cáscara.

5

Hipersensibilidad a las bacterias y a los productos bacterianos: su papel en las enfermedades alérgicas

Por M. DWORETZKY. NUEVA YORK

Las opiniones concernientes a la importancia etiológica de las bacterias en las enfermedades alérgicas, varían desde el más fervoroso entusiasmo hasta el más completo escepticismo. Sin embargo, juzgando por la cantidad de vacunas empleadas empíricamente, o de otras formas, en pacientes asmáticos, nos parece que existen muy pocos puristas en el grupo de los escépticos. Estos últimos justifican el uso de las vacunas por lo que ellos llaman psicoterapia o terapéutica inespecífica, mientras que los que anteriormente hemos llamado entusiastas están convencidos de que emplean una terapéutica específica. Es muy posible que la mayoría de los médicos que administran vacunas lo hagan con poca convicción y con un cierto sentido de culpa, debido a su escepticismo acerca de sus efectos.

La mayoría de las objeciones que se hacen al concepto de alergia de los productos bacterianos están basadas sobre todo, según nuestro criterio, en el inadecuado conocimiento de la gran complejidad del sujeto. LOWELL señala que los métodos ordinariamente usados en los problemas inmunológicos no son ciertamente aplicables en la gran mayoría de las alergias bacterianas, en las que pueden estar ausentes los anticuerpos circulantes o no guardar ninguna relación con el estado de hipersensibilidad. Dicho autor plantea una objeción muy razonable en contra del uso de pruebas cutáneas como ayuda diagnóstica en la sospechada hipersensibilidad bacteriana, puesto que la interpretación de tales pruebas practicadas con antígenos bacterianos puede ser difícil o incluso imposible cuando no exista una precisa información concerniente a los materiales empleados y a las personas que deben ser sometidas a la prueba. También señala la posibilidad de que antígenos con gran variedad de bacterias hagan que la especificidad de las pruebas cutáneas se deba a una sola bacteria, puesto que la reactividad de la piel puede depender de un contacto previo con cualquier bacteria que no posea ninguna relación con los componentes alergénicos similares.

Todas estas objeciones son lógicas y razonables desde el punto de vista de nuestros actuales conocimientos o desconocimientos del sujeto. Sin embargo, esencialmente, pueden formularse las mismas objeciones en contra de las pruebas cutáneas practicadas con polen, teniendo en cuenta lo poco que conocemos acerca de sus características antigénicas, así como acerca de las bacterias, y especialmente si los extractos de polen poseen una toxicidad primaria capaz de producir pruebas positivas en individuos normales, como ocurre en muchos casos con productos bacterianos.

Así, pues, podemos examinar tres cuestiones principales, a saber:

1. ¿Cuál es la naturaleza del material antigénico en la bacteria?
2. ¿Cuál sería el criterio para un diagnóstico de alergia bacteriana?
3. ¿Cuáles son nuestros resultados con la terapéutica con antígenos bacterianos?

Naturaleza del material antigénico en la bacteria

La discusión puede centrarse en el asma, si bien puede aplicarse a otras manifestaciones alérgicas.

La efectividad de la vacunoterapia depende, por lo menos en parte, de la afinidad entre la infección bacteriana y el asma. ¿El asma asociada a la infección se debe a la toxicidad primaria de las bacterias y a sus productos, o puede fundamentarse su mecanismo en las reacciones alérgicas debidas a las proteínas bacterianas? No es necesario que la toxicidad primaria y la alergia bacteriana actúen conjuntamente, y parece lógico reconocer que cualquiera de estos dos mecanismos por sí solos o en combinación con el otro pueden producir el asma.

Existen numerosas experiencias que demuestran que las proteínas bacterianas, como otras proteínas, son capaces de producir anticuerpos, así como que son potencialmente alergénicas. BRONFENBRENNER ha demostrado que incluso los antígenos primariamente tóxicos son capaces de producir hipersensibilidad, lo cual puede demostrarse utilizando dosis subtóxicas. Efectivamente, el descubrimiento de la anafilaxia, debido a RICHET en 1902, fue hecho mientras trabajaba con pequeñas dosis subletales de substancias primariamente tóxicas.

Que los animales hipersensibles responden a los antígenos bacterianos se conoce desde hace ya medio siglo, fecha en que KRAUSS y DOERR demostraron la anafilaxia activa y pasiva de los caboyas sensibilizados a extractos bacterianos, indistinguible de la producida por otros antígenos. Además, preparaciones aisladas de músculo liso de cobayas sensibilizados activa y pasivamente, han demostrado típicas reacciones anafilácticas como resultado del contacto con antígenos bacterianos específicos (ZINSSER y PARKER).

Muchos autores creen que la exacerbación del asma asociada a la infección bacteriana depende de la toxicidad o irritabilidad y proponen, como defensa de esta opinión, que no existen reacciones constitucionales como respuesta a la administración de vacunas. Si bien estas reacciones son relativamente raras, se han comunicado casos claros de tales reacciones constitucionales (BENSON, THOMAS y TOUART). El autor ha visto pacientes en los que, después de la inyección de antígenos estafilocócicos, a los que presentaban sensibilidad cutánea, aparecían determinadas y repetidas exacerbaciones de rinitis o asma. A pesar de que SIEGAL y colaboradores sean excépticos acerca de la importancia de la alergia bacteriana, refieren respuestas asmáticas a múltiples inyecciones desencadenantes de vacunas sinusales en un pequeño porcentaje de sus estadísticas de 75 casos de asma intrínseca.

Gran parte de la confusión que existe a este respecto se debe a la enorme variedad de materiales bacteriológicos que se han venido empleando. Algunos de ellos son de origen intracelular, como las vacunas y los gérmenes lavados y lisados. Otros son de origen extracelular, como los toxoides. Estos dos grandes grupos de materiales intra- y extracelulares pueden diferenciarse mayormente en sus componentes proteicos.

Los materiales son crudos y consisten en una amplia variedad de proteínas, tóxicas y atóxicas.

Nosotros hemos hallado, por ejemplo, que filtrados de cultivo (material extracelular)y extractos de gérmenes lavados y gérmenes del suelo (material intracelular), derivados del estafilococo áureo hemolítico, difieren grandemente unos de otros aún en el caso de que se obtengan del mismo cultivo. El filtrado de cultivo es muy tóxico para los cobayas y conejos y contiene hemolisina y dermonecrotoxina, mientras que los extractos bacterianos no gozan de estas particularidades. Además, la administración de filtrados de cultivo, es decir, toxoides, produce anticuerpos antiletales, antihemolisina y antidermonecrotoxina, mientras qué con la administración de extractos bacterianos no aparece ninguno de estos efectos. Finalmente, a pesar de que los extractos de cultivo y los bacterianos producen reacciones en un segmento del íleon de cobaya, estas reacciones difieren en gran manera; así, el cultivo provoca una contracción tóxica irreversible en contraste con el extracto bacteriano, el cual produce una reacción anafilactoide indistinguible de la anafilaxia excepto cuando esto ocurre en un íleon normal de cobaya no sensibilizado. Estos estudios ponen de relieve la diferencia que existe entre los elementos bacterianos intra- y extracelulares, y la necesidad de considerar su origen en el estudio y tratamiento de la hipersensibilidad bacteriana.

Además, investigaciones realizadas en nuestro laboratorio, nos han demostrado que las fracciones proteicas derivadas de los gérmenes lavados del suelo y estafilococos de las razas aureus y albus, son capaces de sensibilizar y producir reacciones anafilácticas en cobayas y en los segmentos aislados del íleon de cobaya. A pesar de que estas fracciones proteicas tengan un potencial alergénico, no nos dan una clara evidencia del papel alergénico de los estafilococos en el asma bronquial.

Puede ponerse una objeción lógica, que sería la falta de conocimientos para los alérgenos comunes a varios tipos de estafilococos. Esto es, si un paciente llega a ser alérgico a una fracción de una raza de un germen, ¿por qué puede aparecerle asma con cada infección? ¿No sería raro encontrar un paciente que se reinfectara con idéntico germen en cada infección sucesiva durante meses y años? En primer lugar, podemos decir que es posible que un individuo albergue una raza determinada de gérmenes durante toda su vida. PRIGAL ha demostrado una notable tenacidad por parte de un tipo único para vivir en una familia, el cual pasa de un miembro a otro de dicha familia o vive en la propia atmósfera de la casa. Pero, después de lo dicho, nos hemos interesado en la posibilidad de que pudieran ser antígenos comunes a un grupo de gérmenes o bien a la propia familia completa de los estafilococos.

Algunas de nuestras recientes investigaciones apuntan esta posibilidad. Cuando un cobaya es sensibilizado con una fracción derivada de dos razas diferentes de estafilococos, el aureus y el albus, los animales sensibilizados con la fracción del primero presentan anafilaxia a la fracción del estafilococo albus, y viceversa. Más aún, la anafilaxia cruzada y la desensibilización de la fracción heteróloga determina, en la mayoría de los casos, la desensibilización de la fracción homóloga. Se llegó a la conclusión de que estas fracciones derivadas de dos razas distintas de estafilococos estaban, desde el punto de vista inmunológico, estrechamente relacionadas, si no eran idénticas.

Así, pues, y para resumir, en lo concerniente a la acción alérgica de las fracciones proteicas estafilocócicas, es cierto que estos materiales son claramente alérgicos en los animales; y si esto ocurre y es cierto en los animales, probablemente lo es también en el hombre. Además, hay pruebas de identidad inmunológicas entre una y otra de las dos razas diferentes de estafilococos.

Criterio para el diagnóstico de alergia bacteriana

La segunda cuestión importante es el criterio a seguir para el diagnóstico de la alergia bacteriana. Parecería lógico intentar establecer el mismo criterio en el caso de la alergia bacteriana que el que se sigue en las otras alergias, como, por ejemplo, en las alergias al polen. En primer lugar, podríamos demostrar que el antígeno bacteriano es activo, es decir, es un foco de infección. En segundo lugar, también se puede demostrar, por la historia y por el examen directo, que hay una exacerbación del asma en asociación con la activación de esta infección. Finalmente, de la eliminación de los focos de infección por medios médicos o quirúrgicos resultaría un alivio para el asma.

Estos tres conceptos principales son suficientes por ellos mismos para hacer, por lo menos, un presunto diagnóstico de alergia, pero no lo son para descartar la toxicidad primaria de nuestros antígenos ni para el buen conocimiento de los efectos adversos para el asma de las secreciones del árbol bronquial.

Así, pues, para mejorar o tal vez para empeorar las cosas, nuestro cuarto principio es la positividad de las pruebas cutáneas, y aquí empiezan nuestros problemas. ¿Qué gérmenes nos conviene emplear para la prueba?, y cuando resulta positiva una prueba, ¿qué significa? Idealmente haríamos la prueba con los gérmenes hallados en el tracto respiratorio durante la exacerbación del asma; sin embargo, los antibióticos pueden alterar considerablemente la flora. Además, COOKE señaló hace algunos años que los gérmenes no pueden descubrirse en los cultivos corrientes procedentes de la nariz y garganta, pero sí más fácilmente en pequeños focos de la mucosa de los senos. Al mismo tiempo, existen mayores dificultades prácticas para la obtención de cultivos y vacunas autógenas para todas y cada una de las exacerbaciones, y no hay mayor razón para atribuir los repetidos episodios de asma infecciosa a un solo germen, como es el caso de la alergia polínica de-

bida exclusivamente al polen. A través de los años se han venido practicando una larga serie de trabajos con vacunas autógenas y durante mucho tiempo se las ha considerado superiores a las stock-vacunas (BENSON). Muchos alergistas señalan actualmente que estas últimas vacunas son, probablemente, tan buenas como las autógenas y, por esta razón, se han empezado a emplear ambos tipos de vacuna con más y más asiduidad para efectuar las pruebas y tratamientos. Sin embargo, no está todavía determinado el problema de las relativas virtudes de las stock-vacunas en relación con las autógenas.

Hasta el momento presente no se puede adquirir, al revés de lo que ocurre con otros tipos de alérgenos, cantidades suficientes de materiales bacteriológicos para ser utilizados en un centro de alergia. Los alergistas deberían contar con un surtido de bacterias consistente en un grupo de gérmenes comunes, incluidas unas pocas razas de estafilococos aureus y albus, catarralis, etc., con tres elementos derivados de cada germen: vacunas, gérmenes lavados y lisados y filtrados de cultivos. Todos ellos deberían clasificarse y dosificarse y sólo el filtrado de cultivo de estafilococos necesitaría de un procedimiento especial para eliminar la dermonecrotoxina. La valoración de tales pruebas solamente podría hacerse después de un cierto período de tiempo y correlacionando las respuestas de las pruebas cutáneas con las tres cuestiones anteriormente mencionadas, seguido de la valoración de los resultados después de un tratamiento apropiado.

Puesto que no nos es posible utilizar este surtido de elementos bacteriológicos, la única alternativa que nos queda es la de usar sólo aquellos que puedan adquirirse. El autor utiliza substancias derivadas especialmente de los estafilococos, estreptococos, catarralis, neumococos y hemofilus influenza. Siempre que sea posible, lo ideal es tener de estos gérmenes, dos de origen intracelular, vacunas, lisados, y otros dos de origen extracelular, tales como los toxoides. De todas formas, hasta la fecha, esto no es posible llevarlo a cabo con todos estos gérmenes.

Las reacciones positivas pueden ser inmediatas o retardadas, si bien estas últimas son más frecuentes con suspensiones especiales de bacterias muertas, si la vacuna es fresca.

Al usar los antígenos bacterianos nos encontramos con el problema de las pruebas cutáneas positivas. Aquí debemos sacar a relucir de nuevo el problema de la toxicidad primaria, pues, por lo menos en el caso del estafilococo hemolítico aureus, si se aumenta la dosis de la vacuna, extractos bacterianos o toxoides, hasta un cierto grado, todos los pacientes o individuos normales presentarán reacciones positivas. Ello significa que estas substancias deben diluirse hasta un cierto nivel en el que la reacción sea mínima o nula para los individuos normales. Hasta la fecha no hay una respuesta definida sobre la dilución a que deben usarse las distintas substancias, por lo que es necesario proceder empíricamente con diluciones que no produzcan reacción alguna en la mayoría de los individuos normales sometidos a prueba.

Además de este problema de la toxicidad primaria de los antígenos bacterianos, el autor cree que si existen las tres cuestiones antes mencionа-

das, debe prestarse atención a un cuarto punto, señalado por él, que consiste en la positividad de las pruebas cutáneas para las vacunas autógenas, stock-vacunas, gérmenes lisados, filtrados de cultivo, y justifica una terapéutica con antígenos bacterianos apropiados.

La dosificación y frecuencia de las inyecciones dependería de las reacciones locales. La dosis debería ser suficiente para provocar una reacción local moderada a las 24 horas. Por regla general, la tolerancia aumenta considerablemente con inyecciones repetidas.

Resultados de la terapéutica con antígenos bacterianos

La tercera cuestión concierne a los resultados de la terapéutica con antígenos bacterianos. Varias razones hacen difícil el valorar los resultados, ya que el paciente está sometido, al mismo tiempo, a diferentes tratamientos encaminados a la eliminación de sus focos de infección por medios médicos o quirúrgicos, y está recibiendo de una manera sistemática los tratamientos generales del asma, broncodilatación, licuefacción de los esputos, etc. Por último, aunque las razones sean justificadas, muy pocos estudios de este problema contienen datos de control satisfactorios.

WALKER aportó los resultados obtenidos con el tratamiento por vacunas en 178 pacientes afectos de asma perenne. De éstos, sólo 28, aproximadamente el 16 por 100, tuvieron pruebas cutáneas positivas con vacunas autógenas o con stock-vacunas de bacterias recogidas de las vías respiratorias. Los otros 150 pacientes no dieron reacciones positivas, pero fueron tratados con vacunas autógenas y stock-vacunas obtenidas de sus esputos. De los 28 pacientes tratados con vacunas bacterianas, a las cuales fueron sensibles, el 75 por 100 notó mejoría en su asma. En contraste, de los 150 asmáticos no sensibles sólo el 40 por 100 notó mejoría. Esta cifra del 40 por 100 de mejorías no sería muy diferente de los resultados obtenidos con los tratamientos corrientes del asma sin el empleo de la vacunoterapia. Al mismo tiempo, estos resultados marcadamente superiores del 75 por 100 de pacientes mejorados entre aquellos que fueron sensibles a la prueba bacteriana, sugieren la importancia de esta positividad de las pruebas como elemento importantísimo en el diagnóstico de la alergia bacteriana.

En general, los resultados varían de manera muy notable en las distintas series. Las series o testigos con placebo, cuando se hacen con la doble prueba ciega, en que ni el médico ni el enfermo saben lo que se da, pueden dar buenos resultados en el 20 ó 30 por 100 de los casos, cifras tales que deben tenerse en cuenta cuando se quieran valorar los resultados.

BERQUIST aporta los resultados de sus investigaciones concernientes a los efectos específicos e inespecíficos obtenidos con la vacunoterapia en el asma intrínseca. Compara las virtudes relativas de las vacunas autógenas, polivalentes y autógenas puras estafilocócicas, con una solución de proteínas vegetales de las mismas proteínas contenidas en las vacunas. Observa dicho autor que las vacunas estafilocócicas, con o sin otros gérmenes, dan mejores

resultados que las vacunas polivalentes que no contienen estafilococos, pero que ambas vacunas, en los enfermos tratados, dan resultados marcadamente mejores que los obtenidos con las proteínas vegetales.

Debemos señalar aquí que BERQUIST define un buen resultado como la completa desaparición de los síntomas o una gran mejoría en la que, en escasas ocasiones, el paciente solamente aqueja molestias del tipo de la tos o ligera disnea. La valoración de los resultados está basada en un estudio personal llevado a cabo de 12 a 18 meses después del comienzo del tratamiento. Usando este criterio, el autor aporta buenos resultados en un 76 por 100 de los 72 pacientes tratados con vacunas autógenas puras de estafilococos; el 58 por 100 de 50 pacientes tratados con vacunas polivalentes con o sin estafilococos, y el 15 por 100 de 20 pacientes tratados con soluciones de proteínas vegetales.

Se trata, pues, de una observación muy interesante respecto a la importancia de los estafilococos en la vacunoterapia. BERQUIST subdivide el grupo de 50 pacientes tratados con vacunas polivalentes en otros dos: uno de 22, en el que las vacunas fueron obtenidas de los esputos y usadas para el tratamiento conteniendo varios gérmenes, *incluidos* los estafilococos, y otro grupo de 28 enfermos, en el cual las vacunas polivalentes fueron asimismo obtenidas de los esputos y que contienen diversos gérmenes, *pero no* los estafilococos. Estos dos grupos fueron comparados entre sí y con el grupo de 72 pacientes antes mencionado, al que se le habían administrado vacunas puras de estafilococos, encontrando que en el grupo de los 22 pacientes tratado con vacunas polivalentes que contenían estafilococos había un 73 por 100 de buenos resultados, cifra prácticamente igual al 76 por 100 obtenida en el grupo tratado con vacunas estafilocócicas puras. Por el contrario, de los 28 pacientes tratados con vacunas polivalentes sin estafilococos solamente obtuvo un 46 por 100 de buenos resultados. Mientras que esta cifra del 46 por 100 es significativamente más elevada que la del grupo testigo, también es menor que la del grupo tratado con estafilococos.

BERQUIST dedujo de estos resultados que la terapéutica con autovacunas no es un tratamiento completamente inespecífico, sino que existe un cierto grado de especificidad para los estafilococos.

Rehusó sacar otras conclusiones, pero evidenció que las fracciones proteínicas de estafilococos eran más importantes desde el punto de vista alérgico que otros gérmenes que se hallan en el tracto respiratorio. Desgraciadamente, este trabajo no se realizó con la práctica de pruebas cutáneas y no intentó comparar los resultados con la reactividad cutánea, como hizo WALKER. Si hubiera hecho esto, podría dividir los grupos, encontrando mejores resultados cuando las pruebas fueran positivas y peores resultados en los casos en que fueran negativas.

La aparición de síntomas nasales y pulmonares secundarios a los efectos tóxicos primarios de la infección bacteriana son tan numerosos que no requieren explicación alguna en este momento. Los pacientes afectos de rinofaringitis tienen síntomas que son muy conocidos por los médicos y por los mismos enfermos. La picazón, los estornudos paroxísticos y los síntomas oculares

asociados son menos intensos que cuando se producen por un mecanismo alérgico, y en el frotis nasal se observan neutrófilos polimorfonucleares sin los eosinófilos que normalmente se aprecian en las reacciones alérgicas a los productos alérgicos puros (polen). En las traqueobronquitis puede aparecer disnea debida a una obstrucción mecánica de la ventilación, a una irritación química o a ambos mecanismos a la vez. Esto es más frecuente en los niños, especialmente con francas crisis asmáticas de base puramente infecciosa; en los adultos sólo se ve en raras ocasiones. A menos que el paciente sea alérgico a cualquier otra cosa, una sola crisis o episodios poco frecuentes de asma son considerados mejor como infecciosos que como alérgicos. Sólo cuando el asma aparece con mayor intensidad y se manifiesta más a menudo, con cada infección respiratoria, podría considerarse más seriamente la etiología alérgica.

Ello no quiere decir que la investigación alérgica deba demorarse demasiado tiempo, como en el siguiente caso clínico, el cual representa un probable ejemplo de alergia respiratoria a productos bacterianos:

La señora N. C., de 57 años de edad, empleada en el New York Hospital, fue enviada al departamento de Alergia de dicho Hospital por el Servicio de Sanidad de Empleados, el día 17 de junio de 1955, debido a repetidas ausencias en el trabajo causadas por crisis asmáticas recurrentes.

A pesar de que la enferma fue muy imprecisa en el relato de su historia clínica, la revisión de su ficha médica nos reveló que había padecido repetidas crisis de bronquitis asociadas a disnea, anotadas en la ficha en el año 1937. Estas crisis aparecían en todas las estaciones del año, pero al principio eran más intensas durante los meses de invierno junto a infecciones respiratorias repetidas. En el mes de septiembre de 1939 empezó a medicarse con unas vacunas con gérmenes catarralis (Lederle) a la dosis de 0,1 c. c. y aumentando poco a poco dicha dosis en inyecciones bisemanales. A partir de la cuarta inyección de 0,7 c. c., presentó fiebre de tipo intermitente y, más tarde, intensa reacción local después de cada inyección, a veces asociada con congestión nasal y náuseas. Siguieron administrándole las inyecciones hasta el mes de mayo de 1940, fecha en que notó una franca mejoría de sus molestias. Su historia clínica contiene repetidas infecciones respiratorias desde 1940 a 1942, sin que se mencione la coexistencia de crisis disneicas asociadas. La exploración radiológica del tórax fue negativa.

En febrero de 1942, a continuación de una infección respiratoria alta particularmente intensa, fue de nuevo explorada en el Servicio de Neumología, donde se diagnosticó: bronquitis crónica, enfisema pulmonar y fibrosis. Examinada por un otorrinolaringólogo, dio por normal las vías respiratorias altas y, excepto para la remisión de la infección respiratoria aguda, no se le recomendó ningún tratamiento especial.

De este modo, su problema respiratorio permaneció latente hasta el mes de mayo de 1946, en que volvió a aparecer disnea que se repetía periódicamente y, después, en todas las estaciones del año. Los ataques de asma fueron gradualmente más intensos hasta que se la mandó al Departamento de Alergia, casi veinte años después de la aparición de sus molestias.

Nos manifestó la enferma que su asma había sido más intensa desde 1946, agravándose en las primaveras, acompañándose de estornudos, irritación nasal, destilación y síntomas oculares. Sin embargo, aún después de remitir la rinitis alérgica, persistieron los síntomas y seguía con los ataques de asma durante los meses de invierno, asociados a infecciones respiratorias. Durante su asma invernal, tenía tos productiva con esputos amarillentos y espesos, mientras que sus esputos eran claros durante la primavera. También nos manifestó que tenía escasos síntomas en verano. Además, presentaba intensos síntomas nasales y ligeros síntomas pulmonares en relación con el contacto con el polvo. Varios años antes se habían practicado pruebas cutáneas con más de 100 substancias distintas y sólo presentó alergia para el polvo.

También se le practicaron pruebas cutáneas con un grupo de substancias inhalantes que no dieron ningún resultado demostrativo excepto unas reacciones marcadamente positivas para el polvo y las plumas de animales.

La exploración radiológica del tórax volvió a ser negativa y la de los senos paranasales demostró la existencia de una hiperplasia de los senos frontales y etmoidales y una sinusitis maxilar derecha. La irrigación del antro derecho fue clara.

El 25 de julio de 1955 se empezaron a administrar extractos de polvo y vacunas catarralis, las cuales supusimos eran las mismas que se emplearon veinte años antes. Después de las primeras inyecciones, comenzó a tener reacciones constitucionales ligeras y retardadas, ocurriendo a las 24 horas después de cada inyección. Se caracterizaban por unas reacciones locales en el lugar de la inyección, estornudos paroxísticos y destilación nasal a veces asociada a ligera disnea. Todo ello duraba varios días. Practicada una prueba intradérmica con vacunas catarralis apareció un habón y un eritema que fueron aumentando durante las 48 horas siguientes. Aunque se redujo la dosis de 0,1 c. c. a la dilución del 1:100 de vacuna catarralis, todavía causó una pequeña reacción local y algunos síntomas nasales 24 horas después de la inyección. Con la administración de un placebo no presentó reacción alguna.

Se le practicaron pruebas en la propia consulta del autor con un grupo de 20 substancias bacteriológicas y se observaron reacciones positivas que oscilaban de moderadas a muy marcadas, inmediatas y retardadas, para los micrococos catarralis, estafilococos serobacterin (Sharp y Dohme), estafilococo ambotoxoide (Squibb) y estafilococo toxoide (Lederle) y sus materiales y continuó recibiendo las inyecciones a pesar de las repetidas reacciones locales. Durante el mes de noviembre de 1956 recibió elevadas dosis de vacunas catarralis y estafilococo toxoide, 1,00 dosis eritema por c. c., a la dosis de 0,2 c. c. durante cuatro semanas. Por lo general, sólo tuvo ligeras reacciones locales sin que apareciera ninguna reacción constitucional. En junio de 1957 manifestó que se encontraba perfectamente bien desde que empezó el tratamiento y que no había vuelto a tener crisis asmáticas desde hacía un año.

Esta enferma presenta una alergia respiratoria a los productos bacterianos por las siguientes razones: *a*) la historia de asma asociada a infecciones respiratorias; *b*) positividad de las pruebas intradérmicas con substancias bacterianas, especialmente estafilococos; *c*) reacciones constitucionales y locales repetidas, sin error posible, a continuación de la administración de dichos productos, reacciones que aparecieron precozmente en 1937 y también en el reciente curso de su tratamiento, y *d*) la notable mejoría experimentada después del tratamiento con substancias bacterianas.

La causa de los síntomas que aqueja esta enferma se deben probablemente más a la etiología alérgica que a los de la toxicidad primaria. En resumen, la enferma presentaba asiduamente infecciones respiratorias de tal intensidad que parece adecuado pensar fuesen respuestas a los efectos puramente tóxicos de la infección bacteriana.

Mientras que hasta la fecha la discusión se ha llevado tomando de una manera sistemática el asma, por ejemplo, todas estas razones pueden aplicarse para el tratamiento de otras manifestaciones alérgicas. Así, pues, son dignos de mencionarse dos casos clínicos oftalmológicos (publicados en *N. Y. State J. Med. 57, 4:* 765-769, 15-2-57), como ejemplo de infección y alergia bacteriana, respectivamente.

El caso siguiente es un ejemplo de dermatitis periorbitaria no distinguible de un eczema alérgico, debido probablemente a una infección estafilocócica:

Caso I. — Se trata de una mujer de 50 años de edad que viene a nuestra consulta con una historia de 10 meses, en la que nos dice le aparece alternativamente una dermatitis eczematoide alrededor de los párpados y de las órbitas. Todos los tratamientos corrientes resultaron ineficaces, incluida la cortisona. El frotis de la secreción del fondo de saco conjuntival izquierdo demostró la presencia de células polimorfonucleares con algún eosinófilo. Varias pruebas intradérmicas practicadas sólo demuestran ligeras reacciones para el polvo, pluma

y algunos pocos mohos. Fueron negativas o muy ligeramente positivas las pruebas cutáneas con antígenos bacterianos derivados de estafilococos, neumococos, estreptococos y hemofilus influenza. El otorrinolaringólogo le practicó un lavado de los senos para eliminar el pus y los residuos contenidos en ellos. En dos días casi desapareció por completo la dermatitis eczematoide que existía alrededor de los párpados, y a los 10 meses, la paciente se encontraba perfectamente bien, excepto algunas recaídas asociadas a infecciones respiratorias altas y sinusitis. Éstas desaparecieron rápidamente después de un tratamiento con antibióticos y con un nuevo lavado de los senos. A pesar de nuestras advertencias, no continuó el tratamiento médico al observar que su piel estaba limpia y no creer en una nueva recaída.

Este caso pone de relieve la necesidad de considerar los efectos tóxicos primarios de la infección antes de hacer un diagnóstico de alergia. La preponderancia de neutrófilos en las secreciones y la ausencia de pruebas cutáneas positivas a las vacunas y toxoides empleados, nos conduce a un diagnóstico más de infección que al diagnóstico de alergia.

El siguiente caso es un ejemplo de uveítis debido probablemente a una alergia bacteriana:

Caso II. — Se trata de un hombre de 34 años de edad, que fue visitado por primera vez en marzo de 1954, por presentar una progresiva pérdida de visión durante un período de siete años. En marzo de 1947 empezó a perder la visión hasta llegar su agudeza visual a un incorregible 20/400. En el mes de marzo de 1952 le sucede lo mismo en el ojo derecho progresando hasta que su visión fue de 20/100. El tratamiento consistió en córticosteroides, antibióticos de amplio espectro, proteínas extrañas y vacunas tifoideas. Unas pruebas alérgicas efectuadas en 1953 demostraron la presencia de reacciones positivas al polvo de casa, al pelo de caballo y a las vacunas catarralis. Fue tratado durante unos meses con extractos de polvo y vacunas sin observar ninguna mejoría. A pesar de que por radioscopia pareció observarse una sinusitis, no se practicó tratamiento alguno en este sentido.

Al ser explorado, se observó una uveítis bilateral con opacidad corneal, parcial en el ojo derecho y total en el izquierdo. La agudeza visual era de 20/200 en el ojo derecho y nula en el izquierdo, excepto para la luz.

El 15 de marzo de 1954 se le practicaron pruebas con varias substancias bacteriológicas, apareciendo marcadas reacciones inmediatas positivas para el estafilococo ambotoxoide (Squibb) y reacciones claramente positivas, aunque menos intensas, para el estafilococo toxoide (Lederle) y para un extracto de estafilococo aureus (Flo) que estaba bajo investigación en nuestro laboratorio. Al día siguiente se le apreciaron intensas reacciones positivas a las pruebas practicadas con estafilococos, en ambos brazos y, además, una uveítis aguda más una neuritis óptica en su ojo derecho. En suma, existía un marcado aumento de la tensión ocular. Fue hospitalizado y se le practicó un tratamiento a base de ACTH y, al mismo tiempo, una ciclodiatermia por TROUTMAN a fin de reducir la tensión de dicho ojo. Pocos días después, HOLMAN practicó una sinusotomía bilateral y radical (Caldwell-Luc). Siguió con el tratamiento a base de antígenos bacterianos administrándosele substancias cutáneopositivas a diluciones muy elevadas. El cultivo de los tejidos recogidos de sus senos reveló solamente la presencia del estreptococo viridans, pero como se le habían administrado antibióticos antes de la intervención, posiblemente enmascararon los resultados obtenidos de dicho cultivo.

Al ser dado de alta en el hospital, su visión era de 20/70 en su ojo derecho. Continuó medicándose por espacio de unos pocos meses con ACTH, cambiando luego con hidrocortisona, cuya dosis fue disminuyéndose progresivamente hasta dar 5 mg diarios en marzo de 1956. También continuó con la vacunoterapia. Mejoró paulatinamente logrando una visión de 20/30 en el ojo derecho. Se suprimió la vacunoterapia en abril de 1957 y, por estas fechas, se le estaban administrando 5 mg de hidrocortisona a días alternos, y se pensó entonces en suprimir toda medicación durante unos meses.

Este caso puede basarse más en un mecanismo alérgico que en un mecanismo infeccioso, por los siguientes motivos: 1) Las pruebas cutáneas positi-

vas con reacción inmediata y retardada a los productos bacterianos. 2) Después de estas reacciones se agrava la enfermedad, lo que demuestra una reacción constitucional. 3) La eliminación de los focos de infección de los senos y el tratamiento con vacunas se siguió de una progresiva mejoría de su visión y de su enfermedad, a pesar de la disminución de la dosis de los córticosteroides.

En resumen, y basándonos en las pruebas experimentales y clínicas realizadas, puede asegurarse que los pacientes pueden llegar a ser hipersensibles a las proteínas derivadas de las bacterias.

Además, las proteínas bacterianas deben tenerse en cuenta para la busca de los alérgenos desencadenantes en cada paciente alérgico. ¿Hay un foco de infección? ¿Hay una exacerbación de sus manifestaciones alérgicas con activación de esta infección? ¿Mejora la infección seguida de una mejoría o disminución de las manifestaciones alérgicas? Y, finalmente, ¿presenta el enfermo hipersensibilidad cutánea a cualquier tipo de bacteria de los focos de infección o a gérmenes del mismo tipo?

Deben practicarse pruebas intradérmicas con antígenos de ambos orígenes, intra- y extracelular. Pueden anticiparte buenos resultados sólo en el grupo en el que se haya podido demostrar la hipersensibilidad cutánea; por otro lado, si no existe esta hipersensibilidad a los antígenos bacterianos, no puede demostrarse una verdadera alergia y, de este modo, no pueden esperarse más que resultados inespecíficos o placebos.

Finalmente, se tiene que recalcar que hoy en día este problema se encuentra entre los más difíciles que nos plantea la alergia. Es de esperar que cuando dispongamos de mejores antígenos bacterianos será posible una mayor efectividad en el diagnóstico y en el tratamiento.

6

El papel de las suprarrenales en la respuesta adaptativa a los trastornos alérgicos

Por PAUL J. ROSCH. WASHINGTON

La importancia de los factores suprarrenales en las enfermedades no endocrinas ha sido destacada y esclarecida por las metódicas y brillantes investigaciones de SELYE. No trataremos aquí de pasar revista a la extensa literatura que se ha ido acumulando sobre este tema. Sin embargo, es de la mayor importancia una clara comprensión de los conceptos de *energía de adaptación* y de un *síndrome de adaptación local,* por lo que se desarrollarán estos conceptos.

Análogamente, hay que definir lo que se entiende por una *respuesta alérgica* y un *trastorno alérgico,* ya que estos términos incluyen una amplia variedad de reacciones hísticas inespecíficas sobre las cuales no existe unanimidad respecto de sus interrelaciones y etiología. Ciertos temas específicos, como el tratamiento córticosuprarrenal de los trastornos alérgicos o de los aspectos psicosomáticos de la alergia son tangenciales a este estudio, pero también se trata de ellos con algún detalle en otras secciones de este volumen y aquí sólo nos referiremos a ellos de un modo superficial.

El lector puede apreciar rápida y correctamente que la materia fundamental de este capítulo se halla en un estado formativo y evolutivo. Su finalidad consistirá, por lo tanto, en tratar de exponer los que parecen ser los campos más provechosos para el estudio y la investigación futuros.

El síndrome general de adaptación

No es nuevo el concepto de que el organismo reacciona a las situaciones pertubadoras en términos de actividades metabólicas altamente integradas. En 1914, CANNON publicó por primera vez sus investigaciones sobre la medula suprarrenal, demostrando que los estímulos emocionales eran capaces de liberar una substancia que prepararía al animal para la huída o la defensa. Todos estamos familiarizados con las respuestas adrenérgicas que provocan taquicardia, un volumen minuto cardíaco aumentado, hiperglicemia, contracción del bazo y varias otras actividades simpaticomiméticas tales como dilatación pupilar, horripilación y otros fenómenos que pueden interpretarse teleológicamente como reacciones adecuadas a un fin.

En cierta manera, fue contra este punto de vista que SELYE publicó por primera vez una serie de experimentos que indicaban que los animales de laboratorio, expuestos a toda una variedad de estímulos nocivos distintos o incluso opuestos, todos respondían de una misma manera estereotipada.

Este tipo de respuesta a un *stress* no específico estaba caracterizado por un engrosamiento de la corteza suprarrenal, involución del timo y de los órganos linfáticos y el desarrollo de úlceras gastrointestinales. Dado que su naturaleza sugería «una llamada a las armas» de las defensas del organismo, se designó por *reacción de alarma.* Ulteriores investigaciones revelaron que si se continuaba la exposición al mismo stressor, se producía una fase de resistencia, durante la cual la mayor resistencia se convertía en una adaptación al stressor específico y, finalmente, tras de una exposición prolongada, seguía una fase de agotamiento con pérdida de la adaptación o resistencia adquirida. Esta respuesta tripartita se denominó el *síndrome general de adaptación.* Sus tres fases eran la *reacción de alarma,* cuando todavía no se había adquirido la adaptación; la *fase de resistencia,* cuando era máxima la adaptación al stressor específico, y la *fase de agotamiento,* en la que la adaptación adquirida era inútil o se había perdido. La incapacidad del organismo para adaptarse apropiadamente puede producirse a causa de la falta de respuestas adaptativas, de actividades adaptativas excesivas o de reacciones adaptativas anormales. A los trastornos que se originaban por la incapacidad del organismo para adaptarse apropiadamente fueron calificados de *enfermedades de adaptación,* aun cuando deberían considerarse quizá como trastornos de adaptación inadecuada.

Al estudiarse mejor la reacción de alarma, pareció que comprendía dos grupos de fenómenos: los de carácter pasivo, representativos de signos de lesión o shock, y los que aparecían como manifestaciones de defensa activa contra un daño con carácter finalista. En los ejemplos de stress con recuperación eventual del organismo, los signos de lesión tendían a aparecer antes que las manifestaciones de defensa y la *reacción de alarma* podía subdividirse convenientemente en dos fases separadas: una «fase de shock» y una «fase de contrashock». Así, en la fase inicial, aparecían las úlceras gastrointestinales y el engrosamiento de la corteza suprarrenal con signos de actividad incrementada, y acciones defensivas reparadoras correspondían a la segunda fase o de contrashock. Esta segunda fase de la *reacción de alarma* parecía confundirse imperceptiblemente con la *fase de resistencia* en los casos de exposición a un stress crónico, pero su identidad individual se establecía demostrando que la exposición a un stress sistémico, subletal, transitorio, no daba lugar a un estado de resistencia, aun cuando podían invertirse ciertos fenómenos de la fase de shock.

La fase de resistencia se caracterizaba por una mayor resistencia al stressor específico al que había sido expuesto el organismo, pero por una resistencia disminuida a otros estímulos aparecidos al mismo tiempo. Esto dio lugar al concepto de la «resistencia cruzada» y «resistencia inespecífica». Muchos de los cambios morfológicos y bioquímicos de la *reacción de alarma* desaparecían durante la fase de resistencia y, desde luego, algunos de los efectos incluso se invertían (depósito de lípidos en la corteza suprarrenal).

La *fase de agotamiento* representaba el cuadro compuesto por todas las reacciones generales inespecíficas que aparecían inevitablemente tras la ex-

posición excesivamente prolongada a los stressores. En estos casos, la adaptación inicialmente desarrollada no podía mantenerse por más tiempo. Se observó que incluso un organismo perfectamente adaptado no podía mantener un estado de resistencia completa indefinidamente, dando ello lugar al concepto de «energía de adaptación». Una vez perdida la adaptación, hacían su reaparición los signos propios de la *reacción de alarma,* como la involución tímico-linfática, las úlceras gastrointestinales y la pérdida de lípidos adrenales.

El síndrome de adaptación general representaba entonces la suma de todas las reacciones generales inespecíficas del organismo resultantes de una exposición larga y continuada a un stress crónico. Evolucionaba al parecer bajo tres fases: la *reacción de alarma,* la *fase de resistencia* y la *fase de agotamiento.* Este concepto tenía por base el hecho de que las variadas alteraciones histológicas, morfológicas, bioquímicas y funcionales producidas por toda una variedad de stressores generales eran esencialmente idénticas, con independencia de la naturaleza del stressor específico. Sobreañadidos a estas respuestas inespecíficas podían verse los efectos de lesión específica provocados por el estímulo nocivo, pero éste era más bien incidental que parte integrante del módulo defensivo del organismo. La reacción sólo podía ser provocada por un stress general: se trataba de una reacción general. La respuesta servía para adquirir resistencia: era de carácter adaptativo. Sus aspectos individuales estaban integrados y eran interdependientes: se trataba de un síndrome. Estos rasgos debían distinguirse de las respuestas adaptativas específicas tales como la inmunización contra la fiebre amarilla, ya que este último tipo de reacción no era provocado por un stress sistémico, y el tipo de resistencia producido, limitado netamente al stressor específico.

Bases experimentales

Los primeros experimentos se hicieron con el intento de estudiar el efecto del stressor (frío, ejercicios musculares, etc.) en los animales de laboratorio adrenalectomizados y mostraron que, en ausencia de las suprarrenales, el stress ya no podía producir la involución tímico-linfática ni otras determinadas alteraciones características. Por otro lado, las úlceras gastrointestinales en realidad eran más intensas en los animales adrenalectomizados que en los animales intactos y podían reducirse mediante el tratamiento con determinados extractos corticales. Se llegó a la conclusión de que estas últimas lesiones no se producían por intermedio de la suprarrenal, sino que se combatían realmente con una respuesta córticosuprarrenal adecuada al stress. Cuando las ratas adrenalectomizadas se trataban con los extractos corticales impuros disponibles en aquel momento, resultó evidente que la característica involución tímico-linfática, así como otros estigmas de la *reacción de alarma,* podían reproducirse mediante estos agentes impuros incluso en ausencia de las suprarrenales. También se llegó a la conclusión de que estos cambios eran resultados *indirectos* del stress y tenían por *intermediarios* a ciertos corticoides.

En 1937 se intentó determinar qué era lo que precisamente estimulaba a la corteza suprarrenal durante el stress. Se encontró, tras muchas intervenciones quirúrgicas, que sólo la hipofisectomía evitaba la respuesta adrenal durante la reacción de alarma. Los experimentos subsiguientes demostraron que los stressores eran capaces de estimular la corteza adrenal por intermedio de una substancia hipofisoadrenocorticotrófica identificada posteriormente como ACTH.

Tras esto, se dispuso de esteroides más purificados como resultado de los esfuerzos de KENDALL y REICHSTEIN. Utilizando acetato de desoxicórticosterona (DOCA) era posible, bajo ciertas condiciones experimentales, reproducir en ratas las pruebas características de lesión observadas en el *síndrome general de adaptación*. Entre las mismas figuraban la nefrosclerosis, artritis, miocarditis, hipertensión, poliarteritis nodosa y otras. Sin embargo, incluso elevadas dosis de estos compuestos no podían provocar la involución tímico-linfática o ciertas alteraciones del recuento hemático características de la actividad suprarrenal durante el stress. Cuando se dispuso de la cortisona y otros glucocorticoides resultó evidente que éstos eran los agentes responsables de los efectos observados en el tejido linfático y, lo que era más importante, que estos agentes podían inhibir y proteger en contra de ciertas manifestaciones de lesión producidas en animales con la DOCA. Ésta fue la primera demostración de un posible concepto de inhibiciones y equilibrios adrenales de antagonismo corticoide. (Para una documentación más detallada y una descripción más amena del desarrollo de estos conceptos, remitimos al lector a SELYE: The Story of the Adaptation Syndrome. *Acta Inc.* Montreal, 1952.)

Síndrome local de adaptación

Se había observado durante algún tiempo que muchas respuestas locales a agresiones tópicas eran inespecíficas y no estaban limitadas a un agente específico. Los característicos fenómenos de la inflamación podían ser el resultado de traumas, infecciones, irritación química o quemaduras. La investigación de la acción de los stressores tópicos reveló que existían ciertas semejanzas entre las respuestas generales y locales inespecíficas. Así, un stress tópico prolongado producía un *síndrome local de adaptación* caracterizado por la respuesta tripartita familiar. La *reacción de alarma* local revela degeneración y necrosis en su fase de shock y de inflamación aguda e hiperplasia en su fase de contrashock. Le sigue una *fase de resistencia* local caracterizada por inflamación crónica, hipertrofia e hiperplasia y, eventualmente, por una *fase de agotamiento* local manifestada por degeneración, necrosis y atrofia. Incluso fue posible demostrar el fenómeno de la «resistencia cruzada». La posibilidad de interrelaciones entre los síndromes de adaptación general y local parecía verosímil al comprobarse que ambos eran reacciones de defensa inespecíficas que evolucionaban en las tres fases habituales. Además, pudo demostrarse que ambos síndromes se modificaban

de un modo desusado bajo la acción de ciertas hormonas suprarrenales e hipofisarias y que si ambas respuestas aparecían simultáneamente en el mismo organismo entonces se influían considerablemente una a otra. Esto era especialmente cierto en el caso de reactividad histica alterada frente a stressores tópicos en presencia de un stress general. Así, el tipo de reacción fundamental a los stressores tópicos era un síndrome de adaptación local con inflamación a los stressores generales: el *síndrome general de adaptación*. Se defendía la noción de que las modificaciones de estas dos respuestas básicas podían constituir la esencia de determinadas enfermedades.

Terminología

Ahora debemos considerar la terminología que tuvo que adoptarse para describir la actividad de las hormonas adaptativas. El aislamiento de la aldosterona de la suprarrenal había significado más o menos el golpe de gracia para la filosofía unitaria de la secreción cortical suprarrenal. No obstante, de los treinta o más esteroides identificados hasta la fecha en la sangre venosa que fluye de la suprarrenal, sólo tres posiblemente dan en la actualidad pruebas de tratarse de verdaderas hormonas. Éstas son: la aldosterona, el cortisol o hidrocortisona y la córticosterona. Si las otras son metabolitos o precursores, queda por demostrar. En todo caso, desde un punto de vista funcional, la secreción córticosuprarrenal se comprende con especial utilidad desde un punto de vista trinitario. Este concepto sostiene que la suprarrenal ejerce sus influjos fisiológicos en tres esferas principales: metabolismo hidrocarbonado, metabolismo electrolítico y el reino vago de los esteroides sexuales. El metabolismo hidrocarbonado es influido predominantemente por los glucocorticoides, también denominados esteroides glucogénicos o «glucohormonas». Ejemplos de este grupo son el cortisol y la cortisona. Además de sus efectos sobre los hidratos de carbono, por intermedio de las acciones neoglucogénicas y de la inhibición de la reacción hexocinasa, los glucocorticoides también son generalmente catabólicos proteínicos (o antianabólicos) y, además, poseen propiedades linfolíticas y eosinopénicas. A los fines de nuestro estudio es más importante el pronunciado efecto de esta clase de compuestos sobre el proceso inflamatorio y la curación de las heridas.

Los esteroides que controlan los electrólitos, los mineralcorticoides u «hormonas salinas», estuvieron inicialmente representados por la 11-desoxicórticosterona, pero, ahora, su mejor representante es la aldosterona o electrocortina que existe en la naturaleza. Además de facilitar la reabsorción del sodio y la excreción del potasio, estos compuestos también aparecen como antagonistas de ciertas actividades no hidrocarbonadas de los glucocorticoides.

Los esteroides sexuales o testoides, conocidos también por «hormonas proteínicas» o «N», son presuntivamente muy similares a las de origen gonadal en el sentido de que ejercen efectos semejantes sobre las características sexuales secundarias y favorecen el anabolismo de las proteínas. No se sabe con seguridad si la corteza suprarrenal segrega normalmente un

andrógeno y cuál pueda ser el estímulo para su producción, surgiendo el problema de la existencia de más de una ACTH. Durante el proceso normal de la esteroidogénesis se elabora un andrógeno débil, pero después se convierte en cortisol por hidroxilación. Aunque para nuestro estudio inmediato no nos interesen estos compuestos, aquí debería anticiparse que se prestara un interés cada vez mayor al posible papel de este elemento de la actividad suprarrenal en la patogenia de ciertos trastornos degenerativos, especialmente en la ósteoporosis senil y en las lesiones de la arteria coronia (STARR). Se desconoce su papel en los trastornos alérgicos.

Las generalizaciones que acabamos de hacer son muy decepcionantes. Siempre debe tenerse en cuenta que, debido a la estrecha semejanza estructural de estos compuestos, no cabe esperar una separación neta y precisa de la función. Así, los glucocorticoides producen efectos ligeros sobre la actividad electrolítica. Algunos mineralcorticoides ejercen repercusiones sobre el dominio hidrocarbonado y otros compuestos tienen actividades intermedias. Con la síntesis de los compuestos 9-alfa-halogenados, y más recientemente los análogos de estos 2-metilados, es posible producir artificialmente agentes con acciones extremadamente potentes en ambas esferas, o como en el caso de los compuestos con un doble enlace en la posición 1,2, producir acciones en una zona exclusivamente. Esto no invalida, sin embargo, la utilidad de establecer la separación artificial.

Volviendo a la serie de experimentos que proporcionaron la base para el concepto del *síndrome general de adaptación,* hemos observado que ciertos efectos del stress parecían tener como intermediaria la vía córticosuprarrenal y otros parecían ser atacados por la adecuada producción de ciertas hormonas. Hemos hecho asimismo referencia a la primacía aparente de la hipófisis en la mediación de la respuesta al stress. Se emprendieron otros experimentos destinados a elucidar el papel de la hipófisis en esta cadena de reacciones. El principal agente utilizado en este momento fue el extracto hipofisario anterior liofilizado crudo. Semejantes preparados hipofisarios parecían ser definitivamente corticotrópicos al provocar una hipertrofia de la corteza suprarrenal. Tuvo un interés muy superior la demostración de que estos extractos tendían a simular los efectos nocivos de los mineralcorticoides, especialmente en la producción de la nefrosclerosis. Cuando los adelantos subsiguientes condujeron al aislamiento y purificación de las hormonas pituitarias, pudo demostrarse definitivamente que la ACTH no era el agente responsable de esta actividad del extracto hipofisario anterior liofilizado. Sin embargo, la STH u hormona del crecimiento producía, en determinadas condiciones, alteraciones nefroscleróticas similares a las observadas con la DOCA y los preparados hipofisarios impurificados.

Otros estudios indicaron que la STH era capaz de invertir o de oponerse a ciertos efectos catabólicos de la ACTH. Tendía a evitar la pérdida de peso y la susceptibilidad a la infección observada en animales sometidos a dosis excesivas de ACTH o glucocorticoides. La resistencia normal de la rata a la tuberculosis, por ejemplo, podía vencerse mediante el tratamiento previo con ACTH. La administración concomitante de STH aboliría esta sensibili-

dad. Así, en el nivel hipofisario parecía existir un juego de controles y equilibrios similares, de tal manera, que STH era a ACTH como los mineralcorticoides a los glucocorticoides.

$$\frac{\text{STH}}{\text{ACTH}} = \frac{\text{mineralcorticoides}}{\text{glucocorticoides}}$$

Proflogístico contra antiflogístico

La apropiada subdivisión en actividad glucocorticoide y mineralcorticoide también resultó valiosa para delinear otras esferas de la actividad suprarrenal. Así, la masa inicial de hechos experimentales condujo a la hipótesis de que las propiedades antirreumáticas, timolíticas, eosinopénicas y facilitadoras de la infección estaban enlazadas, en su mayor parte, con la actividad glucocorticoide. Por otro lado, los mineralcorticoides no sólo no ejercían estos efectos, sino que en ciertos casos obraban incluso antagónicamente. Esto era especialmente cierto en las reacciones inflamatorias donde podía demostrarse que los glucocorticoides tenían enérgicas propiedades antiinflamatorias o *antiflogísticas,* mientras que los mineralcorticoides eran, al parecer, *proflogísticos* en el sentido de que parecían estimular la reactividad proliferativa o el potencial inflamatorio del tejido conectivo. Además, la analogía se extendía hasta abarcar las acciones de las hormonas hipofisarias a este respecto, y pudo demostrarse que la ACTH ejercía, desde luego, efectos antiflogísticos (posiblemente, aunque como veremos no necesariamente) a través de la liberación predominante de glucocorticoides, mientras que la STH tenía actividades proflogísticas. Así, la STH era a los mineralcorticoides lo que la ACTH a los glucocorticoides

$$\frac{\text{mineralcorticoides}}{\text{STH}} = \frac{\text{ACTH}}{\text{glucocorticoides}}$$

El problema de la aldosterona

Existen muchas lagunas en esta tesis. Una objeción importante es la de que la aldosterona ha decepcionado en cuanto a sus actividades proflogísticas medidas por su capacidad para contrarrestar los efectos antiinflamatorios del cortisol. Usando la técnica de implantación de la bolita de algodón, se encontró que la aldosterona tenía una actividad proflogística relativamente escasa, aunque a dosis pequeñas poseía una actividad mínima. Esto no es demasiado sorprendente si se tienen en cuenta otras propiedades de este compuesto, como el efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado, las propiedades eosinopénicas y la protección que ofrece a los animales adrenalectomizados contra la intoxicación hídrica (GAUNT, RENZI y CHART). En estos casos, tiene más bien efectos glucocorticoides que mineralcorticoides. Aunque se parece más a la DOCA que al cortisol, en las fases que no sean

de metabolismo mineral, tal como se demuestra por su incapacidad para restablecer las influencias protectoras de las antihistaminas contra el shock anafiláctico, no llega a ser el prototipo del concepto de un mineralcorticoide ideal debido a su falta de propiedades proflogísticas concomitantes. Sin embargo, es importante hacer observar que ejerce algunos efectos en este sentido y una publicación reciente que analiza estas propiedades sobre una base de peso, sugiere la existencia de una actividad proflogística considerable (SELYE).

Es muy posible que la aldosterona no sea la respuesta final en el problema de la excresión endógena de mineralcorticoides. No se ha establecido de un modo inequívoco que toda la actividad retentiva de sodio de los extractos suprarrenales se deba a la aldosterona o a otros esteroides conocidos, ofreciendo todavía obstáculos considerables los problemas de aislamiento y extracción. Sin embargo, existen pruebas indicadoras de que la desoxicórticosterona puede desempeñar un papel significativo en el metabolismo normal. En el líquido de perfusión de la glándula «in vitro» se han recuperado pequeñas cantidades (HECHTER y cols.) y en el perro se ha encontrado que su concentración en la vena suprarrenal estaba elevada tras la administración de ACTH y reducida tras la hipofisectomía (FARREL y cols.).

Tiene un interés considerable la primera publicación aparecida sobre la aparición espontánea de cantidades significativas de desoxicórticosterona en la orina humana (BONGIOVANNI). Este estudio sugiere la posibilidad de que la desoxicórticosterona sea producida normalmente como un intermediario en la síntesis del cortisol, siendo facilitada la conversión por la enzima 11-beta-hidroxilasa. Cuando existe un déficit de esta enzima o si está inactivada, no puede tener lugar la conversión. Esta situación corresponde, al parecer, a ciertos casos de hiperplasia suprarrenal congénita y se supone que la acumulación de desoxicórticosterosa sea responsable de la hipertensión observada en dichos casos. Así, la desoxicórticosterona puede ser un precursor natural del cortisol y de la aldosterona, un concepto que tiene implicaciones interesantes en vista de los experimentos antes mencionados (WETTSTEIN y cols.).

La posibilidad de que existan otros mineralcorticoides viene dada por el aislamiento de la 17-alfa-19-dihidroxi-11-desoxicórticosterona de los líquidos de perfusión de suprarrenal bovina (LEVY, KUSHINSKY). Este compuesto tiene un interés particular por ser más potente que la DOCA en la prueba de retención de sodio, aunque aparentemente tiene efectos menos eosinopénicos (y posiblemente menos glucocorticoides) que la aldosterona.

Valor y utilidad de la teoría

Aunque para nuestro concepto no sea necesario adscribir propiedades mineralcorticoides a la propia STH, es interesante observar que tales propiedades se han descrito y demostrado como existentes, incluso en ausencia de las suprarrenales (STEIN y cols.). Por el contrario, pueden hallarse pruebas clínicas (SCOTT y KALZ) y de laboratorio que indican que sin intervención de

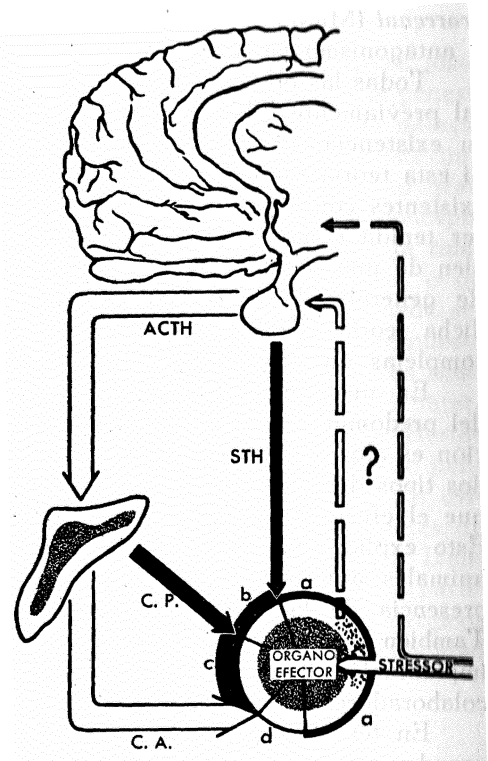


FIG. 1. — El *stressor* (agente agresivo) atraviesa las defensas normales (a) para alcanzar el objetivo. La lesión en el objetivo produce inflamación local y, si es suficientemente intensa, degeneración y necrosis. Esto parece estimular toda una variedad de factores locales que tienden a reparar el daño.

A través de algún camino desconocido (representado por ?) un estímulo viaja desde el objetivo lesionado directamente hasta la hipófisis anterior. La naturaleza de este «primer mediador» de la defensa hormonal no se conoce muy bien. Puede diferir según sea la naturaleza del objetivo o las características del stressor. En algunos casos puede estar representado por una descarga de epinefrina; en otros puede ser un estímulo nervioso o neurohumoral. Semejantes posibilidades incluyen la liberación de substancias similares a la histamina o de metabolitos hísticos en el sitio de la lesión. Sin embargo, la reacción en cadena puede ser puesta en marcha por una deficiencia transitoria local de algún componente vital del metabolismo celular (enzima, catalítico, vitamín, glucosa). Desde luego, puede intervenir cualquier combinación de factores. Tal como se indica en el diagrama, el stressor puede actuar, además, directamente por intermedio de las vías hipotálamo-hipofisarias. En todo caso, la excitación de la hipófisis anterior conduce a una excreción aumentada de ACTH y la consiguiente liberación de glucocorticoides o de hormonas (C. A.) corticoides antiflogísticas, como el cortisol o la cortisona. Estos agentes inhiben la capacidad del objetivo para establecer barreras granulomatosas y en ciertas situaciones provocan la involución de los elementos del tejido conectivo, así como suprimen la respuesta inflamatoria normal. Bajo condiciones menos claramente definidas, se liberan mineralcorticoides o corticoides proflogísticos (C. P.), agentes que favorecen las defensas normales del tejido conjuntivo. El mecanismo de participación de los mineralcorticoides u hormonas proflogísticas en esta fase de la respuesta al stress exige muchas más investigaciones. Parece evidente que bajo ciertas circunstancias, como el stress quirúrgico, se liberan también cantidades incrementadas de aldosterona. Los mecanismos que regulan la liberación de STH son todavía menos claros. Hemos visto que el efecto de este compuesto aumenta los mecanismos de defensa naturales del tejido, pero se ignora si lo hace sensibilizando a las zonas afectadas a la acción proflogística de las hormonas (C. P.), o bien si realmente estimula la producción de estos esteroides en la corteza suprarrenal. Hemos adoptado el primer concepto como el que mejor apoyan las pruebas disponibles, aunque existen ambas posibilidades.

En el esquema diagramático la amplitud de la circunferencia del círculo exterior representa, en términos de actividad de tejido conectivo, el estado de actividades de defensa local existente en cualquier momento dado. Los agentes que tienden a aumentar este potencial granulomatoso se representan por flechas negras sólidas. Los que tienden a inhibirlo se representan por flechas blancas de trazos. El potencial defensivo normal se indica por la amplitud del segmento (a). El efecto de STH consiste en aumentar ligeramente este potencial (b), pero esto ocurre principalmente proporcionando un substrato o sensibilizando el tejido afecto a los efectos proflogísticos más profundos de las hormonas (C. P.) con máxima amplitud de (c). No obstante, las hormonas (C. A.) pueden no sólo invalidar estos efectos completamente, sino que pueden ser también lo bastante anti-inflamatorias para disminuir incluso la respuesta normal del tejido, como lo indica la delgadez del segmento en (d). Véase el texto para una consideración de los demás factores que modifican estas actividades.

la ACTH tiene propiedades antiinflamatorias locales *no mediadas por la suprarrenal* (MENKIN), redondeando así por completo el concepto de la dualidad y antagonismo en la esfera hipofisaria.

Todas las observaciones precedentes están de acuerdo con la teoría general previamente esbozada, aunque no son, en modo alguno, necesarias para su existencia, ni su ausencia representaría una objeción demasiado seria. Si esta teoría fuese *incapaz* de abarcar satisfactoriamente a todos los hechos existentes conocidos carecería, desde luego, de toda utilidad o ya no podría ser tenida como tal. El lector debe comprender que estamos tratando más bien de una teoría que de una ley y, más especialmente, que nos ocupamos de generalidades muy amplias dentro de un marco bastante flexible de dicha teoría. Teniendo esto presente, existe un cierto número de variables complejas que hay que mencionar aunque sólo sea sumariamente.

En un punto objetivo periférico cualquiera, el efecto total dependerá del predominio de la actividad de C. A. o C. P. (véase figura 1). Esta relación es algo excepcional en el sentido de que con una proporción fija de los dos tipos de esteroides la acción cortisol predomina a grandes dosis, mientras que el efecto de la DOCA se percibe más fácilmente a niveles más bajos. Esto explica quizá el hecho de que la desoxicórticosterona estimule en los animales adrenalectomizados las respuestas inflamatorias, mientras que en presencia de la suprarrenal es mucho más difícil demostrar tales efectos. También puede explicar los resultados encontrados en el experimento de la implantación de la bolita de algodón anteriormente citado (DESAULLES y colaboradores).

En términos de este claro resultado en el punto objetivo, es fácil comprender que en ciertos casos la respuesta inflamatoria sea beneficiosa y deseable, mientras que en otros pueda ser desastrosa. Tiene un interés teleológico saber si esto desempeña o no un papel en el determinismo del predominio final de C. A. o C. P., aunque es muy dudoso. Es muy probable que factores tales como la naturaleza, cantidad y cronicidad del stressor, así como la naturaleza y localización del objetivo, modifiquen la respuesta. El factor aislado más importante es quizá el fenómeno del condicionamiento, demasiado complejo para ser estudiado plenamente en este momento.

Finalmente, nada hemos dicho acerca de los influjos, vagos pero evidentemente significativos, de participación y coordinación ejercidos por el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo. Igualmente importantes y también ignoradas son las complejas interacciones de las otras glándulas endocrinas que desempeñan papeles menos claramente definidos en la respuesta general al stress. Sin embargo, tal como se observó anteriormente, el valor de una teoría consiste en su capacidad para absorber integrativamente toda nueva información, esperándose que el concepto de stress quedará mejor reforzado que comprometido cuando se obtenga semejante información complementaria. La figura 1 resume la información disponible acerca de las interrelaciones potenciales existentes entre las reacciones generales y locales a un stressor localizado.

Concepto de reacción alérgica

Una vez considerada la naturaleza de las respuestas adaptativas locales y generales, con especial mención del papel de la suprarrenal en la génesis y modificación de estas reacciones, volvemos hacia el examen de la naturaleza de la reacción alérgica. En este campo, desgraciadamente, existe una gran fisura entre el clínico y el patólogo. El alergólogo práctico, en gran parte, trata con la dermatitis atópica o la rinitis alérgica y éste es su concepto de la alergia. El patólogo se ocupa de las pruebas morfológicas de la relación entre antígeno y anticuerpo, como en el caso de la amiloidosis o de ciertos procesos granulomatosos. El investigador experimental, que puede ser una combinación de patólogo y alergólogo, puede concebir la respuesta alérgica en términos de reacciones anafilácticas con procesos patológicos similares a los observados en las enfermedades vasculares colágenas. El internista, en particular el hematólogo, se interesa primordialmente por ciertas reacciones de sensibilidad que pueden provocar necrosis renal, cortical o pancreática o efectos granulocitopénicos, trombocitopénicos y eritroides. Es evidente que hay que definir qué aspecto de la alergia se considera antes de poder formular una tesis cualquiera de reacción endocrina o adaptativa. Limitaremos este estudio principalmente a una consideración de la posible participación del *síndrome general de adaptación* en ciertos estados alérgicos clínicos y a la modificación de las reacciones anafilactoides y de sensibilidad experimentales por las hormonas de adaptación.

Hipersensibilidad

Las observaciones practicadas hace unos treinta años sugirieron la existencia de una relación definida entre las suprarrenales y el estado de hipersensibilidad (FLASHMAN). Los experimentos de dicha época demostraban claramente que especies tales como la rata y el ratón, de sensibilización normalmente difícil, podían hacerse fácilmente hipersensibles mediante la suprarrenalectomía bilateral. Efectos similares también se podían obtener con la hipofisectomía (MOLOMUT). Al aumentar la disponibilidad de la córticotrofina y de los esteroides corticales suprarrenales, se obtuvo información adicional que contribuyó a definir todavía más la naturaleza de esta relación.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir en dos formas netamente distintas. Una —la hipersensibilidad de tipo inmediato— comprende la anafilaxia y el llamado fenómeno de Arthus. La otra —el tipo necrotizante o retardado— encuentra su mejor ejemplo en la reacción tuberculínica. Debe establecerse una distinción entre estos dos conjuntos de respuestas de hipersensibilidad, ya que varían enormemente en su aspecto clínico y significado, así como en su respuesta a los esteroides y antihistamínicos.

La reacción inmediata es quizá la más fácil de estudiar y comprender. En este caso, la lesión hística se produce con bastante rapidez tras la nueva

exposición del sujeto sensibilizado o inmunizado al agente sensibilizante. Generalmente existen anticuerpos mensurables en el suero y su transfusión o transmisión pasiva a un sujeto nuevo no expuesto confiere sensibilidad al antígeno al que no había estado nunca expuesto anteriormente. En la mayoría de los casos, la cortisona o la ACTH no influyen sobre este tipo de reacción de hipersensibilidad, aunque los histamínicos son eficaces para prevenir las consecuencias que de otra manera serían inevitables y desagradables.

La cadena de hechos es menos clara en el tipo de hipersensibilidad retardada. Aquí, la lesión hística se produce con lentitud, no va habitualmente asociada con ningún anticuerpo circulante detectable, no es influida por los antihistamínicos y, en cambio, desaparece rápidamente con la cortisona. Es esta variedad de hiperreactividad la que simula las enfermedades vasculares colágenas en los humanos.

Hipersensibilidad e inmunidad

En realidad existe muy escasa diferencia entre inmunidad y el denominado estado de hipersensibilidad, siendo difícil estudiar el efecto de los esteroides en un caso sin considerar el otro. En relación con el tipo de hipersensibilidad retardado, LANDSTEINER y CHASE demostraron una forma de inmunidad desusada concomitante. Estos autores consiguieron hacer hipersensibles a conejillos de indias normales mediante la transfusión de leucocitos mononucleares de donadores sensibilizados. Además, se pudo demostrar que la transferencia de este principio inmunitario dependía enteramente de la viabilidad de las células transfundidas, ya que la exposición a una temperatura creciente o el trauma mecánico suprimía su acción sensibilizante. Otros estudios revelaron que un tipo de inmunidad asociada con la incompatibilidad de injertos de tejido homólogo estaba asimismo ligada con una hipersensibilidad de «tipo tuberculínico» (STOERK). Por lo tanto, un interés creciente empezó a concentrarse sobre el posible papel de varias células en la reacción de inmunidad, haciendo especial hincapié en el tejido linfoide.

Inmunidad y tejido linfoide

El tejido linfoide juega sin duda un papel importante en el mecanismo inmunitario del organismo, y los linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, según se supone, producen y contienen anticuerpos proteínicos. Se ha establecido que los extractos de bazo o de nódulos linfáticos contienen cantidades pequeñas, pero definidas, de gammaglobulina, lo que no ocurre con los extractos de timo (HARRIS). COONS demostró que el anticuerpo de la variedad clásica se encuentra únicamente en el citoplasma de las células plasmáticas y en ciertos leucocitos mononucleares inmaduros, pero no en otras células. Sin embargo, la inmunidad del tipo retardado se ejerce por las células tímicas y linfoides indistintamente, pero no puede extraerse de estas células por

ninguno de los métodos conocidos. Desde hace tiempo se sabe que la inmunización intensa va regularmente asociada con la hiperplasia pronunciada del tejido linfoide. Y, por el contrario, la atrofia linfoide parece ir asociada con la formación deficiente de anticuerpos (STOERK y EISEN). Dado que las células plasmáticas representan solamente un pequeño porcentaje de tejido linfoide y que ni la hipertrofia ni la atrofia afectan exclusivamente a estas células, existe la posibilidad de que otras células linfoides estén relacionadas de alguna manera desconocida con el proceso de la formación de anticuerpos.

Es evidente que ninguna explicación sencilla puede aclarar satisfactoriamente todos los hechos conocidos. Es posible que ciertos tipos de antígenos existentes en las células linfoides no den lugar a un tipo de inmunidad demostrable en tal individuo, pero estimulan la formación de un precursor del anticuerpo en cantidades proporcionales a la cantidad de células linfoides. En este tipo de razonamiento, el exceso o la falta de este precursor sería responsable de la producción abundante o deficiente de un anticuerpo específico en respuesta a un antígeno dado (BURNET y FENNER).

La inmunidad y las suprarrenales

Si bien se había creído que las suprarrenales eran necesarias para el desarrollo de las respuestas inmunitarias primarias y secundarias, estudios posteriores indican que no es éste el caso y que los niveles de gammaglobulina pueden mantenerse en ausencia de las suprarrenales (EISEN y cols.). La cortisona administrada a grandes dosis durante un largo período de tiempo puede suspender, sin embargo, la formación de anticuerpos circulantes (GERMUTH y OTTINGER), aunque no su degradación.

Así, grandes dosis de cortisona inhibirán los fenómenos de hipersensibilidad si se administran durante la sensibilización, posiblemente por inhibición de la formación de anticuerpos (GERMUTH, OTTINGER y OYAMA). La hipersensibilidad ya existente, como en el fenómeno de Arthus o en la reacción anafiláctica, no se modifica ni con el tratamiento previo intenso con cortisona (S. HARRIS y T. N. HARRIS). Son posibles excepciones el efecto protector de la cortisona sobre la muerte anafiláctica atípica de los ratones (SOLOTOROVSKY y WINSTEN) y las reacciones anafilactoides descritas por SELYE. En estos casos, la protección ofrecida puede serlo a través de la supresión de la respuesta inflamatoria y no por interferencia en la unión antígeno-anticuerpo.

En toda consideración sobre los efectos de la cortisona sobre la hipersensibilidad o las respuestas inmunitarias, tanto sus efectos específicos sobre la actividad de los anticuerpos y sus efectos inespecíficos sobre el resultado de las reacciones antígeno-anticuerpo, hay que tomar en consideración y separar el proceso inflamatorio. En algunos casos, la dosis de esteroides requerida puede proporcionar una pista sobre cuál de los procesos es el primario. Así, grandes dosis de cortisona son necesarias para mantener la viabilidad de injertos tumorales heterólogos. En este caso, la incompatibilidad

se cree que es de la variedad de inmunidad «inmediata» (STOERK). Los injertos tumorales homólogos que dan lugar al tipo de inmunidad «retardada» son facilitados por pequeñas dosis de cortisona administradas durante un breve período de tiempo. En el primer caso es posible que el efecto beneficioso de la cortisona se deba a la inhibición de la respuesta inflamatoria y, en el segundo, a la inhibición de la respuesta de los anticuerpos.

La hipersensibilidad experimental y las suprarrenales

Ya hemos hecho referencia a la semejanza que existe entre ciertos tipos de fenómenos de hipersensibilidad retardada y las enfermedades vasculares colágenas de los humanos, así como a la eficacia de los esteroides en la profilaxis de este tipo de reacción. Así, las ratas sensibilizadas con extractos esplénicos mezclados con bacilos de Koch muertos por el calor, aceite mineral y aguafuerte desarrollan una poliartritis crónica muy similar a la artritis reumatoide (STOERK y cols.). Esto puede evitarse no sólo mediante la administra-

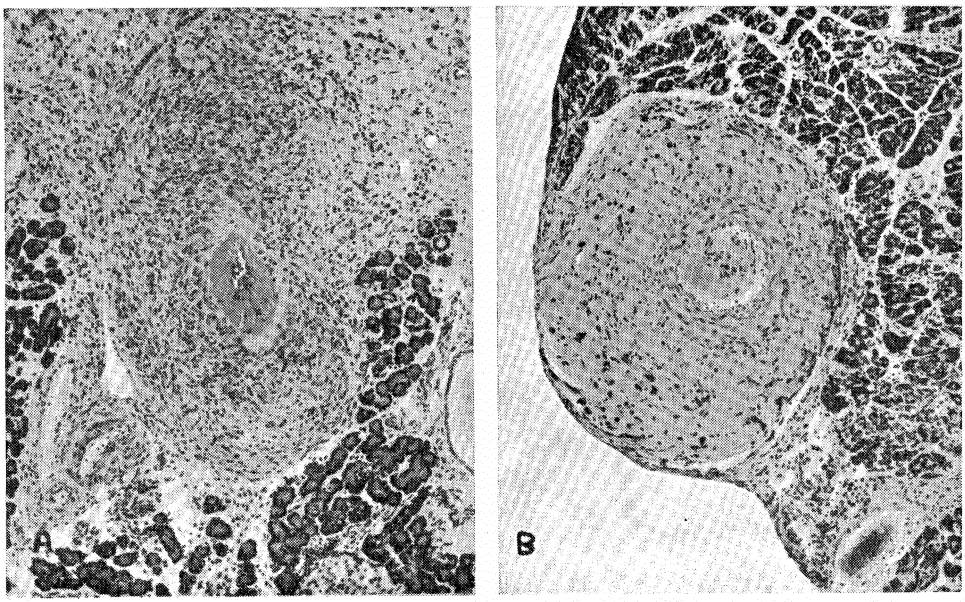


FIG. 2. — Efecto de la cortisona sobre la poliarteritis nudosa experimental producida por la DOCA (según SELYE).

A. Poliarteritis en una arteria mesentérica de una rata de 31 días tras la implantación subcutánea de dos esférulas de DOCA de 30 mg (sensibilizada por nefrectomía unilateral y fuerte dieta salina). Obsérvese el marcado depósito de hialina bajo el endotelio y el granuloma intensamente celular que desorganizaba la estructura vascular.

B. Animal similarmente tratado en el que la dosificación de DOCA se continuó dos semanas más que en A, pero recibiendo durante este tiempo, además, 5 mg de cortisona. Obsérvese que a pesar de la sobredosificación de DOCA más prolongada se está curando la lesión vascular. La hialina subendotelial ha desaparecido completamente y el granuloma celular ha sido substituido por tejido cicatrizal acelular. Los escasos puntos negros, grandes, que aparecen en la cicatriz corresponden a fagocitos que contienen pigmento hemático.

ción de cortisona, sino también mediante otros agentes como la mostaza nitrogenada y la desoxipiridoxina, que eliminan el tejido linfoide y, por lo tanto, la inmunidad. En este caso no es difícil de definir el lugar de acción de la cortisona.

En ratas debidamente sensibilizadas mediante nefrectomía unilateral y sobrecarga salina, la administración prolongada de DOCA puede producir poliartritis y, como se indica en la figura 2, las lesiones de la poliarteritis nudosa. La cortisona es capaz de suprimir estos efectos de los mineralcorticoides, pero, en este caso, el sitio de acción y su mecanismo no es tan claro.

Estudios como los anteriores acentúan la impresión de que el desarrollo de trastornos colágenos o de fenómenos de hipersensibilidad en los humanos pueden tener una base distinta a la de la hipersensibilidad retardada y ser debido a estar acelerado por una biogénesis esteroidea patológica. La reciente ampliación de estos estudios a los monos demuestra de un modo concluyente que este fenómeno ocurre en los primates (SELYE) y que no es específico de una especie. Si bien la eficacia clínica de la ACTH y de la cortisona en los trastornos colágenos puede ser principalmente una función inhibidora de las respuestas inflamatorias destructivas, existe la posibilidad de que también puedan resultar otras actividades beneficiosas. Ulteriores estudios de SELYE contribuirán sin duda alguna a facilitar la comprensión de trastornos similares en el ser humano. Los pronunciados efectos de las hormonas de adaptación sobre la génesis y la modificación de estos modelos experimentales de enfermedad humana proporcionan, sin embargo, una amplia base para la especulación correcta respecto del papel que en tales casos desempeña el *síndrome general de adaptación.*

Stress y alergia clínica

La relación entre hipersensibilidad y el *síndrome general de adaptación* quizá queda mejor ilustrada en las situaciones clínicas. Aunque no todos los casos de alergia clínica encajan en el marco actual de este concepto, ciertos ejemplos son muy compatibles.

En el viejo paciente asmático que tiene síntomas desde hace muchos años parece existir un descarrilamiento en la transmisión de la excitación al mecanismo hipófisosuprarrenal. En esta situación, apenas pueden existir dudas de que el asma aguda o el eczema generalizado constituyen una situación de fuerte tensión que habría de conducir lógicamente a una mayor secreción adrenocortical. Que esto *no* ocurría lo demostró ROSE al observar que incluso durante un asma intensa era baja o normal la excreción de glucocorticoides. Y, sin embargo, la suprarrenal es capaz de responder, ya que tales pacientes pueden obtener un alivio marcado de sus síntomas después del acto quirúrgico, con incremento concomitante de la excreción de glucocorticoides (WEIL y BROWNE). Otros autores han demostrado que en enfermos con asma bronquial de marcada severidad y larga duración existía una neta disminución en la excreción de 11-oxicórticosteroides y un incremento

en 11-desoxicórticosteroides por comparación con los normales. A los fines de nuestro estudio es importante observar que la proporción entre 11-oxicórticosteroides y 11-desoxicórticosteroides estaba significativamente disminuida en estos enfermos (HIOCO y SAMTER).

Podrían citarse otros muchos ejemplos. Así, se prestó especial atención al tejido linfático y a la morfología suprarrenal en un grupo de 13 enfermos asmáticos que fallecieron durante un grave ataque de asma bronquial, sugiriendo los estudios una clara relación entre el asma bronquial y el *síndrome general de adaptación* (WINER, BEAKEY y SEGAL). En otro grupo de 17 enfermos con asma bronquial establecida y en los que la muerte fue debida a enfermedad intercurrente, existían hallazgos anatómicos de periarteritis nudosa, cardiopatía reumática, glomérulonefritis y otros trastornos con una posible base de hipersensibilidad y considerados como enfermedades de adaptación (SEGAL y HERSCHFUS).

Es evidente que los efectos de una situación aguda, que es causa de tensión sobre el estado alérgico clínico, se conocen desde hace muchos años. El famoso médico francés del siglo diecinueve TROUSSEAU, que sufría de asma, describe una reacción típica en su «Clinique Medicale». Sospechando un día que su cochero le robaba avena, subió rápidamente al desván de su casa y le sorprendió. Quería llamarle la atención, pero no pudo emitir ni una sola palabra debido a que estaba inmovilizado por uno de sus ataques más intensos.

A continuación escribía: «No cabe duda de que el polvo de la avena que había penetrado en mis pulmones era la causa del ataque, pero también es seguro que este polvo, de por sí, no podía provocar un ataque tan extraordinario; la causa era demasiado insignificante en comparación con el efecto. Por cien veces, en los bulevares de París y por carretera, me habré encondo sumido en una atmósfera de polvo mucho más espesa que la que yo respiré en aquel momento y jamás sufrí algo parecido. Pero, en este caso, el polvo me había pillado en una situación especial. Bajo el influjo de la emoción que me producía la idea de que un sirviente me robaba, mi sistema nervioso sufrió un choque y esto fue el pretexto para que una causa que en sí era extremadamente pequeña, tuviese la oportunidad de obrar con una intensidad desmesurada».

Conclusión

En resumen, parece probable que una combinación de factores pueda ser la responsable de la génesis y perpetuación de ciertos estados alérgicos clínicos. La herencia es ciertamente una consideración importante y su influencia tiene quizá como intermediarias a las actividades endocrinas patológicas. Se concibe que las acciones integradoras del sistema nervioso también estén alteradas. Sabemos, por ejemplo, que los impulsos colinérgicos transmitidos por los nervios parasimpáticos a la mucosa nasal influyen profundamente sobre el curso de la rinitis alérgica y, a su vez, son notablemente afectados por las situaciones de tensión (HOLMES, TREUTING y WOLFF). Análogamente,

puede demostrarse que el moco bronquial aumenta notablemente en los enfermos con asma bronquial durante una entrevista emotiva (STEVENSON) Finalmente, existen abundantes pruebas en apoyo del concepto de que las respuestas endocrinas patológicas constituyen la base de ciertos estados alérgicos. Aunque son muchos los conocimientos adquiridos, en el momento actual se dista mucho de haber alcanzado la verdadera solución y existe un gran campo para ulteriores especulaciones. Puede muy bien ocurrir que los trastornos en los mecanimos integradores y coordinadores de los sistemas endocrino y nervioso central estén tan entrelazados que escapen a la disección con nuestras técnicas modernas. En cualquier caso, apenas cabe dudar de que este trastorno de la homeostasia, lleno de interés, seguirá sirviendo de estímulo para continuar las investigaciones en este campo.

RECONOCIMIENTO

El autor desea expresar su agradecimiento al Profesor Hans SELYE por haberle permitido reproducir la figura 2, y a la señorita Wanda BURNETT por su eficaz colaboración en la preparación de este capítulo.

Farmacología

(Con un estudio particular de la histamina y de los antihistamínicos)

Por F. HAUSCHILD. Leipzig

Los procesos y acciones farmacológicas tienen una importancia fundamental para el curso y el tratamiento de las reacciones alérgicas. Entre las manifestaciones del shock anafiláctico y las acciones de la histamina, acetilcolina y 5-hidroxitriptamina, existe un paralelismo notable y reconocido desde hace tiempo.

El concepto defendido por Dale y su escuela (1927) del papel principal de la histamina en la producción de la reacción alérgica, se ha revelado extraordinariamente provechoso y viene apoyado por numerosas pruebas experimentales. Sin embargo, sólo una parte del proceso alérgico queda explicado por la simple liberación de histamina. De ahí que el propio Dale atribuya por ello una cierta importancia a otras substancias de acción histaminoide, las llamadas substancias-H. Además de la histamina, y a consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo por lisolecitina y otros liberadores de histamina, se liberan otras substancias activas del propio organismo (aminas biógenas) que desencadenan conjuntamente el síndrome alérgico. De ahí que a este respecto tenga no sólo interés el comportamiento de los antihistamínicos, sino también el de los antagonistas de la acetilcolina y serotonina.

I. Histamina

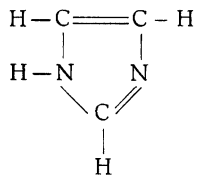
a) Generalidades

Dado que la histamina se encuentra por todo el organismo y desempeña importantes funciones de orden fisiológico, debe incluirse entre las aminas biógenas. También se la denomina a veces con el nombre de «hormona hística».

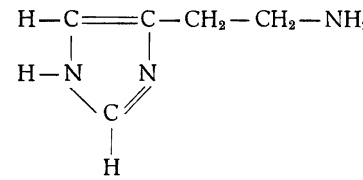
La histamina es un derivado simple del imidazol (1), el β-aminoetilimidazol (2), y también se denomina β-imidazoletilamina ó 4-β-aminoetilglioxalin.

Fue sintetizada por primera vez por Windaus y Vogt, en 1907, a partir del β-imidazolilácido propiónico y, más tarde, encontrada en el cornezuelo de centeno (Barger y Dale, 1910), la mucosa intestinal y numerosos tejidos y plantas. Pronto se vio su importancia al observar que se trataba de un componente normal de casi todos los tejidos animales y que, bajo determinadas condiciones, puede aparecer en cantidades mayores. Es probable que, al igual que la acetilcolina y adrenalina o noradrenalina, también se forme en las fibras postganglionares.

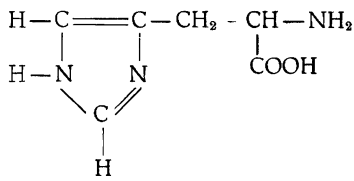
La histamina se origina, entre otras, de la histidina (3), por decarboxilación. También se forma por cocción prolongada de soluciones ácidas de histidina. Siempre aparece en la descomposición de la albúmina vegetal o animal, especialmente en los procesos bacterianos, pero también, por ejemplo, tras la irradiación de la piel con ultravioleta.



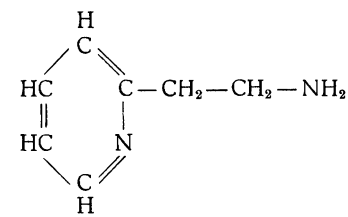
Imidazol
(1)
(=Glioxalín)



Histamina
(2)



Histidina
(3)



β-2-Piridiletilamina
(4)

La histamina es una base soluble en cloroformo caliente. Sus sales no se disuelven en cloroformo y éter, pero lo hacen ligeramente en agua, alcohol y acetona. Las soluciones acuosas ácidas a 100° son bastante estables y esterilizables. La histamina pura es estable cuando se calienta con álcalis débiles; en cambio, los extractos con impurificaciones son muy sensibles a los álcalis.

La actividad farmacológica de la histamina se debe, entre otras, a la presencia en la cadena lateral del grupo NH_2 no sustituido:

La N-metilhistamina tiene una actividad menor en varias decenas de potencias; la 2-piridiletilamina (4) tiene casi la misma actividad que la histamina. Debe observarse la estructura siguiente:

$$\text{-N=C-C-C-NH}_2 \qquad \text{o} \qquad \text{=N-C-C-C-NH}_2$$

De la estructura NH del anillo imidazol (grupo imino) debe depender la capacidad para anclarse en los receptores celulares y proteínas (Ackermann, 1910; Rocha y Silva, 1944).

La histamina puede estar unida a las albúminas por adsorción y también por enlace peptídico; la capacidad de fijación probablemente es grande en el terreno alcalino, mientras que la histamina se libera más fácilmente en reacción ácida. También los fermentos (tripsina) pueden hacer saltar el enlace aminoácido (v. también «Liberación de la histamina», págs. 179 y ss.).

1. Absorción, eliminación, distribución

La histamina es absorbida deficientemente por el tubo gastrointestinal y se duda por este motivo de que normalmente sea posible una autointoxicación gastrointestinal por la histamina formada por la flora intestinal. Se destruye en el riñón, en la pared intestinal y, en menor proporción, en el hígado. Tras la administración parenteral se absorbe rápidamente. Se fija a las proteínas y a los aminoácidos (arginina, lisina) y con ello queda ya inactivada.

La distribución de la histamina por el cuerpo no se realiza de un modo regular; el mayor contenido en histamina corresponde a la musculatura lisa (30-100 mg/kg), al pulmón (20-40 mg/kg), a la piel (6-18 mg/kg) y al riñón (5-15 mg/kg). La sangre contiene 0,0005-0,05 mg por 100 de histamina.

Estas concentraciones son tan elevadas que bastan para la aparición de intensas reacciones caso de que la histamina se encuentre en forma libre.

La neutralización rápida de la histamina tiene lugar, además de por su fijación a las proteínas, por medio de un fermento que anteriormente se conocía por histaminasa y que es idéntico a la diaminoxidasa. El fermento se encuentra en casi todos los tejidos y es inhibido por los iones CN. Su presencia es relativamente escasa en la piel, el corazón y la pared gástrica. Sólo puede desdoblar histamina libre.

En primer lugar y por ruptura del grupo NH_2 de la cadena lateral, se origina un aldehido, abriéndose a continuación el anillo imidazol. Además tiene lugar la eliminación a través del jugo gastrointestinal y por acetilación. En la inyección intravenosa lenta el organismo neutraliza unos 0,04 mg de histamina por minuto (WEISS, 1932).

2. Toxicidad

La histamina es un fármaco extremadamente activo. Sin embargo, para que se desencadenen manifestaciones tóxicas, son necesarias dosis relativamente altas, ya que es fijada e inactivada con rapidez. En los órganos aislados provoca, ya a dosis gamma, intensas reacciones.

La dosis agudamente mortal asciende en el conejo por vía oral, a 0,25 g/kg, por vía subcutánea a 0,05 g/kg y, por vía intravenosa, a sólo 0,002 g/kg. Los cobayas sufren crisis de asma con 4-5 mg/kg por vía subcutánea, siendo letales 8-10 mg/kg, y por vía intravenosa 0,25 mg/kg.

En el hombre es difícil establecer una dosis letal, ya que depende de la capacidad de desintoxicación momentánea y de la resistencia al colapso y al asma. En general, se tienen como tóxicas y eventualmente como mortales, dosis de 0,01-0,3 mg por vía intravenosa y de 3-8 mg por vía subcutánea.

b) Acciones especiales

Las acciones de la histamina son parecidas a las de la acetilcolina (véase pág. 191 y ss.):

1. La administración parenteral de histamina produce hipotensión; los capilares, arteriolas y pequeñas venas se dilatan, especialmente en presencia de eritrocitos y adrenalina (fig. 1).

2. La musculatura lisa, sobre todo la de los bronquíolos, se contrae; la histamina es, además, un activador de la motilidad intestinal y de otros órganos de musculatura lisa.

3. Se aumenta la secreción glandular, especialmente en el estómago, donde se produce un jugo muy ácido y pobre en pepsina.

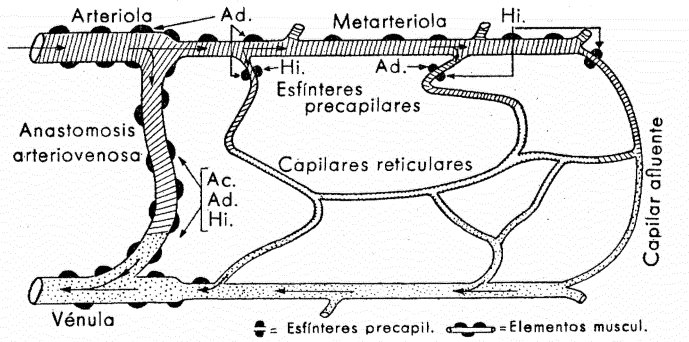


FIG. 1. — Vasos capilares (esquema según ZWEIFACH). Acetilcolina: abre las anastomosis arteriovenosas; adrenalina: contrae todos los elementos musculares y los esfínteres precapilares; histamina: estrecha las anastomosis, dilata los capilares y esfínteres precapilares.

4. La aplicación local sobre la piel escarificada o la inyección intracutánea determina una triple reacción:

a) Dilatación de los capilares (rubicundez local).

b) Aréola rojo-escarlata que se expansiona.

c) Edema local (tumefacción) que comprende la superficie de la rubicundez.

5. Permeabilidad aumentada de los capilares.

La histamina regula la irrigación normal de los tejidos, desencadena reacciones tras un trauma local y puede conducir al shock, por ejemplo después de una herida o quemadura. Determina con frecuencia una excreción de adrenalina de las suprarrenales.

La histamina tiene una importancia fundamental para la aparición de reacciones alérgicas. Puede inhibir la colinesterasa a concentraciones muy inferiores a lo que se creía (ALBERS, 1952).

1. Circulación, Corazón

La hipotensión que aparece tras la inyección o infusión prolongada de histamina es debida sobre todo a la dilatación de los elementos contráctiles de los capilares; los simpaticolíticos y la atropina no bloquean esta acción.

La histamina dilata los capilares no sólo directamente, sino también a través de un reflejo axónico y, según FLEISCH, debe denominarse «Transmisor de los reflejos nutritivos».

Los vasos sanguíneos de la cabeza reaccionan con especial sensibilidad: En el hombre, con 0,001 mg/kg de histamina ya se dilatan claramente los vasos cerebrales y faciales. Aumenta simultáneamente la presión del líquido cerebrospinal. Esto parece tener importancia para la aparición de la «cefalea histamínica».

No todos los animales de laboratorio reaccionan a la histamina con hipotensión. En el conejo a menudo se observa una elevación de la tensión sanguínea. Después de elevadas dosis de histamina, la presión sanguínea se normaliza lentamente porque el plasma sanguíneo pasa a los tejidos. De ahí que en estos casos obre favorablemente la infusión de suero salino fisiológico. También compensa la hipotensión la eliminación de adrenalina.

Con el espesamiento de la sangre disminuye la velocidad de circulación de la misma. Esto significa una sobrecarga del corazón y, entonces, se produce con especial facilidad una claudicación del corazón derecho a consecuencia del aumento de resistencia en los vasos pulmonares.

Con dosis bajas de histamina apenas se modifica la actividad cardíaca, apreciándose únicamente una ligera taquicardia con diluciones de alrededor de $1\text{-}2 \cdot 10^{-10}$. El volumen minuto puede estar aumentado.

Los vasos coronarios se dilatan inicialmente y sólo las dosis altas de histamina provocan la contracción y conducen a una lesión cardíaca; los ventrículos se dilatan y la presión auricular está notablemente elevada. Las más de las veces la muerte ocurre por colapso e insuficiente provisión de O_2, ya antes de producirse la lesión de miocardio.

La adrenalina suprime la dilatación vascular provocada por la histamina, aunque no influye sobre el aumento de presión en las arterias pulmonares, las cuales se contraen bajo la acción de la histamina.

2. *Musculatura lisa*

Mientras que los elementos contráctiles de los vasos se dilatan en general bajo la histamina, las fibras musculares lisas de otros órganos reaccionan con contracción.

Es particularmente sensible la musculatura bronquial. Se contrae y, simultáneamente, se edematiza la mucosa como en un ataque asmático.

En una sobredosificación histamínica predomina el broncospasmo y con ello la asfixia dentro del cuadro de intoxicación.

El intestino aislado reacciona a la histamina con contractura espástica (figura 10 A, pág. 202).

El intestino de cobaya aislado es particularmente sensible a la histamina. Reacciona ya a diluciones del orden de 1:500.000.000 con contractura y por ello se utiliza a menudo para la demostración de las más pequeñas cantidades de histamina y para las determinaciones cuantitativas.

El útero aislado de la mayoría de animales de laboratorio, con excepción del útero de rata, se contrae con la histamina. También reacciona el útero humano con contractura, especialmente después del parto.

Se hizo ya mención que la valoración de los extractos vegetales o animales de actividad sobre el útero (cornezuelo, hipófisis), en el órgano aislado puede resultar fácilmente errónea en presencia de histamina toda vez que ésta simula *in vitro* un efecto que no es posible por vía oral.

El punto de ataque de la histamina sobre los elementos contráctiles es directo, la adrenalina y la atropina sólo pueden eliminar el espasmo en dosis altas, mientras que los «antihistamínicos» (pág. 204 y ss.) lo pueden eliminar a mayores diluciones que el espasmo provocado por acetilcolina o cloruro de bario.

3. *Secreción glandular*

La acción de la histamina se extiende a todas las glándulas (salivales, bronquiales, lagrimales, páncreas, etc.). La secreción de jugo gástrico es particularmente excitada y las dosis para ello necesarias (0,5-1 ml 1:1.000 = = 0,5-1 mg subcutáneo) apenas modifican la presión sanguínea o la musculatura bronquial.

La histamina estimula la secreción del jugo intestinal. Su distribución en la mucosa gástrica e intestinal es variable, siendo especialmente elevado el contenido de la pared gástrica.

Si un estómago aislado se irriga con solución de Tyrode, la histamina añadida no determina una secreción de jugo, pero sí la provoca cuando los vasos se irrigan con sangre en lugar de la solución de Tyrode. Parece evidente que para su acción se requieren ciertos componentes de la sangre.

La «gastrina» es, según KAHLSON (1948), un liberador de histamina (véase a continuación) y actúa a través de la liberación de la misma. Otros autores (MAC INTOSH, 1938) creían que la irritación vagal, al provocar la liberación de histamina, estimulaba la producción de jugo gástrico.

La prueba de la histamina tiene importancia práctica para diferenciar la aclorhidria verdadera de la falsa. En la anemia perniciosa no se produce secreción de jugo.

Cuando se inyecta corrientemente histamina por vía subcutánea a animales de experimentación (ratas, ratones, cobayas) sometidos a una dieta determinada (1 día de alimentación, 2 de hambre) aparecen ulceraciones gástricas. En el estómago irrigado artificialmente, el ClH y la pepsina a altas dosis no determinan ulceración alguna, pero si se agrega histamina entonces aparecen graves lesiones en la pared gástrica (MARCONI y COSTA, 1951). Otros autores (BRUMMELKAMP, 1933) pudieron demostrar la presencia de ulceraciones con sólo el hambre (1 día de alimentación, 2 de hambre).

Probablemente existen relaciones entre la aparición de ulceraciones en la pared gástrica y la histamina; pero nuestros conocimientos actuales son insuficientes a este respecto.

4. *Aplicación terapéutica*

El clorhidrato de histamina es un polvo blanco cristalino que se disuelve fácilmente en agua; sus soluciones pueden esterilizarse y tienen un sabor ácido urente.

La histamina se emplea para provocar hiperemia en las afecciones neurálgicas y reumáticas, generalmente por vía externa (pomadas, iontoforesis histamínica) y para la desensibilización del asma bronquial, aunque no sistemáticamente. Además se emplea por vía subcutánea con fines diagnósticos en el examen de la secreción gástrica (0,25-1 mg).

«Imido» es el clorhidrato de histamina en solución ya preparada. La histidina fue aconsejada para el tratamiento del ulcus gástrico, pero su eficacia no ha sido confirmada de un modo terminante.

El «Aminoglaucosán» es una solución acuosa al 10 por 100 de clorhidrato de histamina y se aconseja como miótico enérgico. Su aplicación requiere una cierta experiencia a causa de las intensas acciones secundarias, en parte deseadas, que provoca (hiperemia, quemosis).

c) La «liberación de histamina» («Desencadenamiento»)

Si con un objeto punzante (aguja) se practica sobre la piel una raya ejerciendo una presión ligera, se produce una reacción doble:

En primer lugar, la «reacción blanca» inicial debida al desplazamiento puramente mecánico de la sangre de los capilares a causa de la presión. Al cabo de un medio minuto aparece la segunda «reacción blanca» provocada por la contracción activa del plexo subpapilar muy pequeño.

Con una presión fuerte aparece una reacción triple:

Empieza igualmente con la «reacción blanca» inicial de origen mecánico; la segunda reacción, la rubicundez local (por dilatación de los capilares y vénulas), que pronto se extiende (dilatación de las arteriolas) y, a continuación, la tercera reacción bajo la forma de una tumefacción edematosa (LEWIS, 1927).

La misma reacción triple aparece con la inyección intradérmica de pequeñísimas dosis de histamina o bien con la aplicación de histamina sobre la piel escarificada.

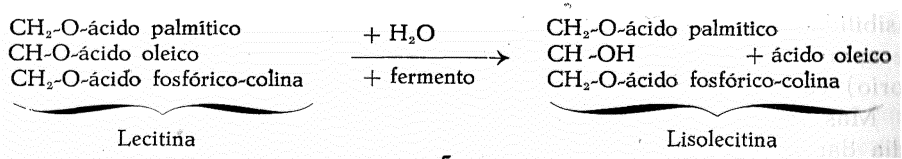
Si a un animal de laboratorio (perro, cobaya) se le inyecta una dosis tóxica de histamina se produce la muerte en colapso y bajo las más intensas manifestaciones de asfixia (broncospasmo). La autopsia ofrece, entre otras, las particularidades siguientes:

Estasis en el territorio hígado-esplácnico;
Constricción y rigidez de los bronquios;
Dilatación vascular con infiltración edematosa de los órganos y tejidos (exudación).

Análogos síntomas y lesiones anatomopatológicas similares se observan en el shock anafiláctico, como es fácil provocar, por ejemplo, experimentalmente en el cobaya.

Ya en 1910, DALE y LAIDLAW, hicieron observar esta notable analogía y sospecharon la existencia de mutuas relaciones. Después pudo demostrarse que en el shock anafiláctico se libera histamina. Sobre ello se basó la «teoría del desencadenamiento de la histamina» (DALE, LEWIS) que, últimamente, ha sido ampliada y revisada.

A continuación se pudo observar que numerosos fármacos provocan en el organismo una liberación de histamina (liberador de histamina) y que bajo la acción de lecitinasas se originan «lisolecitinas» a partir de la lecitina y bajo el desdoblamiento de ácido oleico (ecuación-5-), que son solubles en los lipoides hísticos y liberan histamina (así como las llamadas substancias H que, sin ser idénticas a la histamina, actúan de un modo similar) (FELDBERG y KELLAWAY, 1937).



-5-

Entre las llamadas substancias H hay que incluir, sobre todo, a la 5-oxitriptamina (Serotonina, véase pág. 189), a la que actualmente se atribuye una gran importancia en la reacción anafiláctica. Sus acciones dentro del cuadro de conjunto de los procesos alérgicos se pueden ordenar a menudo mucho mejor que las de la histamina. Para la evolución de la reacción antígeno-anticuerpo también tendrían importancia otras substancias activas del organismo, sobre todo los productos de desintegración de las proteínas.

La tubocurarina (ANREP, 1939) y la morfina son fármacos que liberan especialmente histamina y que, a partir de aquí, también pueden sensibilizar frente a la misma a los órganos efectores (CANNON y ROSENBLÜTH, 1940).

Se suponía que la liberación de histamina se realizaba mediante substancias que tenían alguna semejanza química por simple desplazamiento; sin embargo, al parecer, para ello no existen las habituales relaciones dosis-acción-tiempo.

Como es sabido, la aplicación intradérmica de histamina provoca manifestaciones similares a la urticaria, junto con prurito y sensaciones dolorosas; los polvos de picapica contienen un liberador de histamina extraíble.

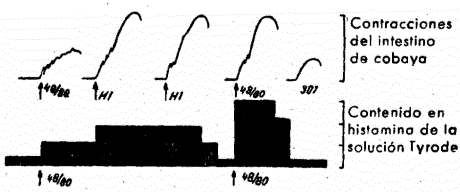


FIG. 2. — Liberación de histamina por el Compound 48/80 íleon de cobaya (Tyrode sin Mg y con adición de atropina —0,04 γ/15 ml— tomado de FELDBERG, 1954).

Los polvos de picapica que, como es sabido, se componen de pelos vegetales agudos que lesionan la epidermis, no provocan prurito cuando se extraen. Pero, si al polvo extraído se le agrega un liberador de histamina, por ejemplo, solución de morfina concentrada, vuelve a ser pruriginoso. De análoga manera se comporta el vidrio hilado impregnado de morfina. La pápula de ortiga está condicionada también por el contenido del pelo de ortiga en histamina, acetilcolina y formiato sódico (HAAS, 1951.)

FELDBERG y PATON (1951) describieron un producto de condensación de la p-metoxifenil-etil-metil-amina con formaldehido (compuesto 48/80) que consideraron como un liberador de histamina extremadamente activo, que ya a dosis gamma libera histamina y del que 2 μ reducen la tensión arterial lo mismo que 0,42 μ de histamina.

La figura 2 muestra el comportamiento del compuesto 48/80 en el íleon aislado del cobaya y, al mismo tiempo, el aumento del contenido en histamina de la solución Tyrode tras el aditamento de esta combinación.

Los azulenes, a los que se atribuye las acciones antiflogísticas y antiinflamatorias de la camomila, inhiben la liberación de histamina (STERN y col., 1956).

Los órganos y tejidos aislados dejan libre a su histamina fijada con diversa rapidez; también tras la acción de un «desencadenante» se produce una emisión que varía en intensidad y rapidez. Esto también depende, entre otras razones, de sus propiedades fisicoquímicas. Según cada caso llegará con distinta rapidez a determinadas células, o no llegará. Es por este motivo que no tiene nada de particular que tras la administración intravenosa de histamina se observen síntomas discordantes, y también que el proceso alérgico o el choque anafiláctico muestre determinadas diferencias.

d) Histamina y alergia

El shock anafiláctico fue calificado de un aumento «paradógico» de la sensibilidad frente a una albúmina «tóxica» natural (por ejemplo, mejillón) que aparece cuando han llegado ya previamente al cuerpo (al torrente circulatorio) cantidades no tóxicas.

Más tarde se observó que la inyección repetida de suero de caballo podía dar lugar a un shock parecido y que reaccionan también de un modo

anómalo los órganos aislados de animales previamente tratados. En 1910 se observó que el shock anafiláctico puede aparecer asimismo tras la inyección de albúminas relativamente simples, por ejemplo, peptona-Witte.

Pero sólo cuando se hubo comprobado que, por ejemplo, existía histamina en abundancia en el líquido de perfusión obtenido, al irrigar el pulmón aislado de un cobaya previamente tratado con determinadas proteínas o con peptona de Witte, con una solución Tyrode a la que se agregaba de nuevo semejante albúmina, se establecieron las oportunas relaciones entre el shock anafiláctico y la histamina.

El shock anafiláctico es la consecuencia de una reacción antígeno-anticuerpo que, precisamente con los anticuerpos fijados o residentes en las células, conduce a la liberación de histamina y de substancias histaminoides. Éstas son las responsables de los síntomas del shock anafiláctico.

Si los órganos aislados de animales previamente sensibilizados se ponen nuevamente en contacto con el alérgeno, responden al mismo como a la administración de histamina: el útero aislado, el intestino o el pulmón reaccionan con contracción. Esta conducta se conoce generalmente por «reacción de Schultz-Dale» (1910, 1912/13).

Más tarde hicieron observar otros autores (BARTOSCH y FELDBERG, 1932) que en el líquido de perfusión del pulmón aislado, tras la aparición de la reacción alérgica (por ejemplo, edema pulmonar) ascendía el contenido en histamina a un múltiplo del normal.

Los alérgenos conducen de un modo especial a la formación de anticuerpos específicos que circulan libremente en la sangre o bien se hallan fijados permanentemente a las células. «Alergización» equivale a «sensibilización».

Existen los más variados alérgenos, por ejemplo, exógenos y endógenos. Se encuentran resumidos en la tabla 1.

En resumen, la alergia se produce como sigue: primer contacto, en el que penetra el alérgeno (por ejemplo, suero de una especie extraña) por primera vez en el organismo, se forman anticuerpos circulantes y residentes en las células; en el curso de 7-10 días se ha terminado generalmente la formación de anticuerpos. Si después de este plazo todavía existen alérgenos (desde el primer contacto) en el organismo, que no fueron captados por los anti-

Tabla 1

Los alérgenos más importantes

Alérgenos exógenos		*Alérgenos endógenos*	*Alérgenos de invasión*
Alérgenos por ingestión (intestino)	Alimentos Medicamentos	Bacterias, Toxinas, Hongos, etc.	Toxinas de los parásitos intestinales Productos metabólicos
Alérgenos por inhalación (pulmón)	Polen Polvo Vapores	Substancias producidas en la desintegración celular (Quemadura)	
Alérgenos por contacto (piel)	Pomadas Prod. químicos		
Alérgenos por inyección	Suero Albúmina		

cuerpos circulantes, se produce la reacción antígeno-anticuerpo que se conoce entonces por «enfermedad sérica». Si no es éste el caso, persiste el estado

de alergia, es decir, los anticuerpos están presentes y preparados para la reacción (fig. 3).

Contacto renovado: Si el mismo alérgeno penetra de nuevo existiendo todavía anticuerpos, nuevamente se produce la reacción antígeno-anticuerpo, durante la cual los anticuerpos circulantes fijan y neutralizan el alérgeno. Si los antígenos entran, además, en contacto con los anticuerpos residentes en las células, la consecuencia es una liberación de histamina y de substancias H, las cuales pueden conducir a un shock anafiláctico o bien a síntomas más benignos.

La cantidad de alérgeno fijado por los anticuerpos circulantes o que llega a los residentes en las células depende de su cantidad y de las especiales condiciones existentes. Cuando existen suficientes anticuerpos circulantes pueden evitar casi por completo que tenga lugar

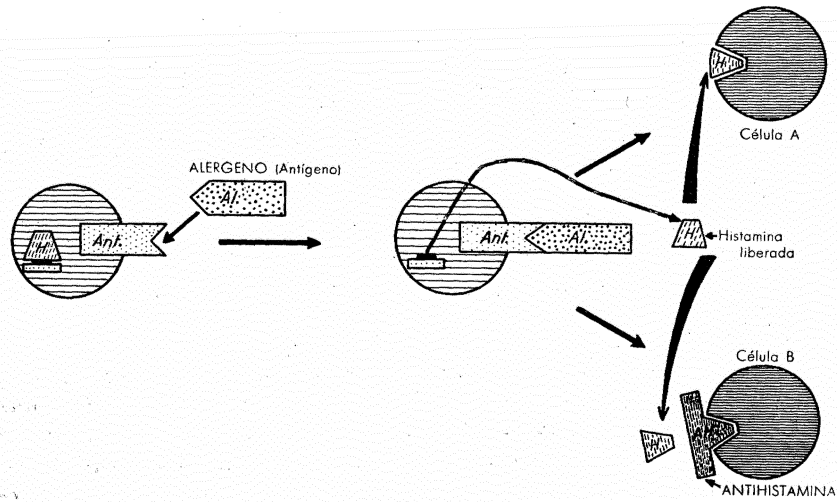


FIG. 3. — La histamina liberada por la reacción antígeno-anticuerpo reacciona con el receptor de la célula A; la histamina no puede reaccionar con el receptor de la célula B, ya que el antihistamínico bloquea el receptor. La célula A reacciona a la Hi, la célula B no reacciona a la Hi.

el contacto del alérgeno con los anticuerpos residentes en las células, de forma que no aparecen síntomas serios o dignos de mención. Pero aun cuando no estén en cantidad suficiente en la sangre, tras la reacción con los anticuerpos residentes en las células, por lo general, todavía existirán en la sangre anticuerpos circulantes, admitiéndose, en cambio, que los anticuerpos residentes en las células están entonces agotados.

Nuevo contacto: Si el mismo alérgeno llega nuevamente al cuerpo es fijado por los anticuerpos todavía circulantes, pero si no existen anticuerpos residentes en las células, puede no producirse un shock anafiláctico. Este estado se califica de antianafilaxia.

La «desensibilización» o la «anergia alérgica» se consigue cuando se administra repetidamente y en dosis muy pequeñas el mismo alérgeno. Con ello se forman grandes cantidades de anticuerpos circulantes que pueden captar totalmente el alérgeno administrado a pequeñas dosis. Con la administración sistemática de pequeñas cantidades de alérgeno se forman anticuerpos circulantes en cantidad suficiente para poder neutralizar totalmente los alérgenos que actúen después a mayores dosis, de suerte que no es posible una reacción con los anticuerpos residentes en las células; existe el estado de la «desensibilización».

Además de los alérgenos, también los factores psíquicos e insultos, la incapacidad de esfuerzo, etc., posiblemente pueden dar lugar a la liberación de histamina y substancias H, llegando los impulsos necesarios a la periferia por vía humoral (ACTH) o por vía nerviosa (RACKEMANN, 1951).

Las personas que saben que son alérgicas a las manzanas, por ejemplo, reaccionan con urticaria cuando se les sugiere que acaban de comer un pastel de manzanas.

Algunos alérgenos, tras un tiempo más o menos largo de acción, provocan necesariamente una reacción alérgica. No es obligado que sean, en modo alguno, combinaciones orgánicas complicadas, como, por ejemplo, alérgeno de la primavera o polvo de trigo.

Si faltan las medidas protectoras aparece la dermatosis por níquel tras una exposición suficiente en todos los afectados, es decir, en el 100 por 100.

El 80 por 100 de las personas infestadas por áscaris se vuelven alérgicas a sus productos metabólicos. La sensibilidad al yodo es también un ejemplo de que las substancias inorgánicas simples pueden ser alergizantes.

Las cantidades de alérgeno necesarias para la alergización son extraordinariamente escasas.

La albúmina del polen desencadenante de la fiebre del heno es ya activa a una dosis de 1/1.000.000 mg. Según EICHHOLTZ, en una prueba de desensibilización ya resultó mortal una gota de suero de caballo inyectada intravenosamente.

En un intento por esclarecer el papel de la histamina en el proceso alérgico se investigó repetidamente el contenido de la sangre o de los órganos de alérgicos en histamina sin encontrar resultados concordantes.

En la urticaria, con frecuencia está elevado el contenido en histamina, a menudo descendido. En la sangre de los asmáticos está en parte elevado, en parte normal e incluso, según ROSE (1941), disminuido.

Sería erróneo esperar que en el alérgico estuviese generalmente elevado el contenido en histamina. La mayor formación de histamina puede ser puramente local y, toda vez que la desintoxicación se realiza rápidamente, puede ser muy difícil la comprobación experimental.

Además, la demostración biológica se halla a menudo plagada de errores de técnica. A causa de su escasa especificidad no está justificado atribuir sin más las acciones resultantes únicamente a la histamina.

El hígado debe considerarse como el «órgano de choque principal». Es en él donde probablemente se libera durante el shock anafiláctico la máxima cantidad de histamina, aunque experimentalmente sólo cuando existe sangre fresca libre de heparina (la heparina aumenta la actividad de la histaminasa de la sangre).

Todavía no está aclarado hasta qué punto juegan un papel causal, desencadenante o sólo intermediario, de otras substancias que cabe incluir entre las substancias H, como, por ejemplo, la 5-hidroxitriptamina, acetilcolina y también, sin embargo, la heparina, los fermentos proteolíticos o los productos de la desintegración albuminoidea (véase págs. 191 y ss.).

Entre otras objeciones a la hipótesis de la histamina se hizo observar que la histamina inyectada no influye sobre la coagulación de la sangre, mientras que ésta está disminuida durante el shock anafiláctico. Tampoco modifica la histamina la temperatura corporal como ocurre en el shock anafiláctico.

Estos argumentos no son absolutamente sólidos, ya que la histamina inyectada en la sangre en modo alguno tiene que llegar a todos los sitios donde en el alérgico puede ser liberada, además de que se libera heparina.

El hecho de que las combinaciones simples e incluso los elementos (yodo), así como numerosos fármacos inorgánicos (dermatitis por arsénico, bismuto y oro) y de naturaleza orgánica (sulfonamidas, antibióticos, piramidón, etc.) puedan conducir también a la alergia, no pareció inicialmente explicable sin más detalles.

Desde que se sabe que la mayoría de las substancias químicas reaccionan con la albúmina propia del cuerpo tras su penetración en el organismo, y que estas albúminas pueden convertirse en extrañas con motivo de la reacción química, no es nada sorprendente que entonces puedan actuar como alérgenos.

Puede llegarse, por lo tanto, a la conclusión de que los fármacos que no desencadenan verdaderas reacciones alérgicas (¡no desencadenadas psíquicamente!), no pueden entrar con seguridad en reacción con las correspondientes proteínas corporales (por ejemplo, N_2O, éter, parafina pura).

Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos cursan también, al igual que las restantes alergosis, con eliminación de histamina a través de la reacción antígeno-anticuerpo.

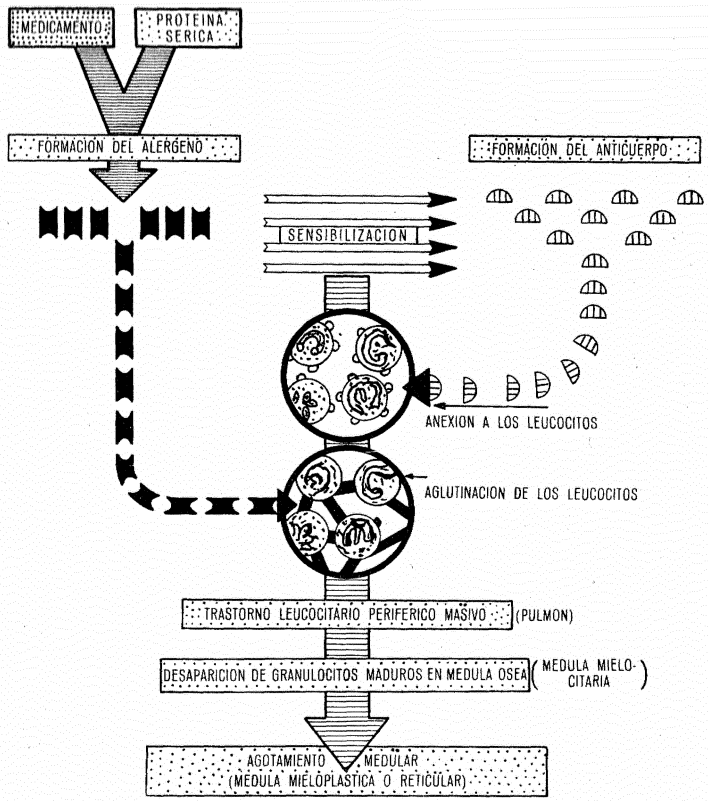


FIG. 4. — Inmunoagranulocitosis (según MOESCHLIN).

La figura 4 muestra cómo se representa la producción de la agranulocitosis, que es también, desde luego, una alergosis.

Para el diagnóstico de una hipersensibilidad existente (alergia) se utiliza generalmente la prueba de la transmisión pasiva, llamada también prueba de Prausnitz-Küstner (Fig. 5).

Aun cuando en la actualidad no es posible una interpretación satisfactoria de todos los fenómenos alérgicos, puede comprobarse, sin embargo, que en ellos interviene de un modo principal la histamina.

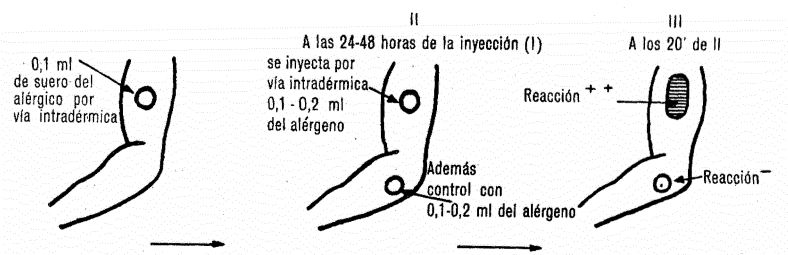


FIG. 5. — Representación de la prueba de Prausnitz-Küstner (prueba de la transmisión pasiva): el suero del alérgico se aplica aisladamente por vía intradérmica (I). Tras 24-28 horas se inyecta por vía intradérmica en el mismo lugar el supuesto «alérgeno de prueba». También después del control (II). A los 20 minutos se produce, en caso de existir alergia, la reacción positiva (III).

e) Histamina e inflamación

La histamina y las substancias histaminoides se liberan también, independientemente de una reacción alérgica o anafiláctica, en otras formas de irritación y lesión celular. Dado que toda verdadera inflamación está unida a una lesión celular (desmólisis e histólisis, RÖSSLE), se comprende que la aparición de histamina, etc., tenga también aquí una importancia fundamental. Incluso con una irritación ligera de la piel, provocada por el calor o mecánicamente, se encuentra un contenido en histamina más elevado. Las manifestaciones que acompañan a una inflamación local (calor, tumor, rubor, dolor) también se pueden provocar mediante una aplicación local de histamina. La inflamación genuina producida por substancias químicas irritantes (aceite de mostaza, de crotón, de trementina, etc.) se emplea a menudo experimentalmente como prueba con el fin de comprobar la actividad de los preparados antiflogísticos y antihistamínicos.

El llamado edema por ovalbúmina y dextrán también ha servido a menudo de prueba para la valoración de fármacos con actividad antiflogística. Se ha visto, sin embargo, que este edema no tiene por base ningún proceso inflamatorio verdadero y que incluso carece de importancia una eventual liberación de histamina (KRAMER, 1958).

Si por la administración previa de liberadores histamínicos apropiados (por ejemplo, Compound 48/80, véase pág. 181) y a causa de la eliminación la piel se empobrece en histamina, por ejemplo, sólo aparecerán en ella inflamaciones genuinas muy debilitadas o incluso totalmente inapreciables, mientras que se producirá el edema por ovalbúmina y dextrán.

II. Acetilcolina

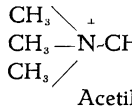
a) Generalidades

Mientras que la histamina es activa en muchos órganos efectores independientemente de la clase de inervación, los puntos de ataque periféricos preferidos por la acetilcolina son determinados lugares de la membrana de las células de los órganos efectores (receptores), inervados por vías nerviosas parasimpáticas o colinérgicas. La musculatura voluntaria de inervación motora también es estimulada por los nervios colinérgicos, lo mismo que los ganglios autónomos.

Como sabemos desde las clásicas investigaciones de LOEWI, DALE y CANNON, la acetilcolina constituye en dichos puntos la substancia transmisora fisiológicamente activa; se libera con la excitación de las terminaciones nerviosas del sistema autónomo y motor colinérgico. Numerosos hallazgos experimentales y el hecho de que la substancia cerebral sea especialmente rica en acetilcolina y fermentos desdobladores de la acetilcolina, hacen verosímil que ésta también actúe en el cerebro como importante agente transmisor.

La acetilcolina, hidróxido de acetiloxietil-trimetilamonio (6) es una base fuerte que con los ácidos forma sales fácilmente solubles en agua. El clorhidrato es higroscópico. Las soluciones acuosas de acetilcolina se descomponen más

o menos completamente según el pH a consecuencia de la saponificación de los grupos éster (ecuaciones 7 y 8). Las más resistentes son las soluciones de pH 4,0-5,0.



Acetilcolina (6)

$$\frac{[\text{Acetilcolina}^+] \cdot [H_2O]}{[CH_3COO^-] \cdot [\text{Colina}^+]} = K \qquad (7)$$

$$\text{Acetilcolina} + \text{agua} \underset{\text{colinesterasa}}{\rightleftharpoons} \text{Acetato} + \text{colina} \qquad (8)$$

La acetilcolina fue sintetizada por primera vez por BAYER en 1867 y comprobada su presencia en el cornezuelo de centeno simultáneamente por DALE y EWINS en 1914. Dado que a través de la histamina y de las substancias histaminoides se libera acetilcolina por vía refleja en diversos lugares, por ejemplo en las arteriolas, este intermediario desempeña un cierto papel en el shock anafiláctico y quizá también en el proceso alérgico. Pero cabe dudar de que sea una importancia primordial, aun cuando muchos síntomas del shock pueden ser desencadenados mediante la acetilcolina. El hecho de que la atropina (véase página 209) debilite o impida el shock anafiláctico es especialmente aducido por algunos autores (MINZ y PLOTKA, 1947, WENT y LISSAK, 1935; DANIELOPOLU, 1943, 1948; NAKAMURA, 1935) en favor de que el shok anafiláctico es de naturaleza acetilcolínica. Sin embargo, varios síntomas del shock anafiláctico, por ejemplo el fenómeno de Arthus, no son inhibidos por la atropina.

La acetilcolina se encuentra en todas las partes del organismo. Dado su rápido desdoblamiento, sólo se encuentran en la sangre y en los tejidos indicios de la misma sin esterificar. Si mediante la adición de eserina se interrumpe el desdoblamiento fermentativo, es posible encontrar cantidades mayores, aunque sólo en fracciones de microgramo por gramo de tejido fresco.

Tras la excitación eléctrica del nervio, en la sangre de salida pueden comprobarse concentraciones entre 1:10 y 1:100 millones. En las fibras simpáticas preganglionares el contenido en acetilcolina es unas seis veces mayor que en las postganglionares adrenérgicas.

Las suprarrenales contienen 1,5 microgramos por gramo de tejido fresco (=0,0015 mg/g). El contenido máximo se encontró en el órgano eléctrico del Torpedo marmorata (hasta 0,1 mg/g). Una parte de esta acetilcolina se encuentra fijada *in vivo* y sólo se libera con los métodos de comprobación.

Además de en el cornezuelo de centeno, la acetilcolina se halla en numerosas plantas (pelos de ortiga, paniquesillo); en el jugo obtenido por expresión de la col fermentada y en los líquidos de ensilado es formada por el *Lactobacillus plantarum*.

La biosíntesis de la acetilcolina es facilitada en el organismo animal por el fermento colinacetilasa, demostrado en primer lugar en el cerebro. El fermento es inactivado por el ácido acetoglutárico, el yodoacetato, la 2-metilnaftoquinona y otros productos. La cocarboxilasa facilita la biosíntesis. En la pared intestinal tiene lugar la esterificación de la colina procedente de la desintegración de la lecitina.

El catabolismo o la desintegración de la acetilcolina se realiza en parte por saponificación y en gran parte, sin embargo, a través de los fermentos desdobladores de los ésteres (esterasas), de un modo particularmente específico por la colinesterasa ampliamente distribuida por el organismo (ecuación 8). Con ello se origina colina y ácido acético que a la dilución entonces existente son prácticamente inactivos.

Se conocen numerosas substancias inhibidoras de la colinesterasa. Entre las mismas figuran la eserina (fisostigmina), la prostigmina y combinaciones similares, generalmente de carácter cuaternario básico. Junto a las mismas también actúan como inhibidores enérgicos los ésteres orgánicos del ácido fosfórico (E 605 entre otros). Todos estos inhibidores desencadenan acciones que cabe atribuir a la acetilcolina no desdoblada.

b) Acciones especiales

1. Absorción y toxicidad

La acetilcolina no se absorbe prácticamente *per os* y se desintegra ya en el tubo gastrointestinal. Por vía oral se toleran incluso 2-3 g/kg. La muerte aparecida tras dosis tóxicas es la consecuencia de la asfixia por un broncospasmo extremadamente intenso o bien el resultado de un fallo cardíaco primario. Incluso tras la inyección intravenosa o intramuscular llega únicamente una pequeña parte, y aun no siempre, de la cantidad administrada hasta los receptores sensibles a la acetilcolina.

El producto de desdoblamiento, colina, tiene fundamentalmente las mismas acciones que la acetilcolina, pero, según el objeto de la prueba y la especie animal, sólo en una dosis 1.000-100.000 veces superior.

2. Corazón, Circulación

Se distinguen dos acciones principales de la acetilcolina, la muscarínica y la nicotínica.

La muscarina se distingue por una mayor especificidad de la acción frente a la acetilcolina. Reacciona únicamente con los receptores de las fibras colinérgicas postganglionares, pero no con los de los ganglios vegetativos y de la musculatura voluntaria. La acción muscarínica de la acetilcolina, lo mismo que la de la propia muscarina, ya queda anulada con seguridad con las más pequeñas dosis de atropina.

La acción nicotínica de la acetilcolina se extiende a los ganglios vegetativos que, al igual que con la nicotina, son estimulados por la acetilcolina a pequeñas dosis e inhibidos a dosis grandes.

Las pequeñas dosis de acetilcolina provocan una caída de la tensión arterial a causa de la dilatación vascular. A dosis mayores se refuerza aún más el descenso de la tensión arterial a causa de la bradicardia que aparece. La dilatación afecta especialmente a las arteriolas. La energía contráctil del corazón queda claramente reducida y la conducción del estímulo se inhibe hasta provocar el bloqueo (véase figura 6 A). El corazón parado en diástole por dosis elevadas de acetilcolina todavía puede ser excitable mecánica o eléctricamente. La acción nicotínica de la acetilcolina sólo se aprecia experimentalmente cuando se han eliminado sus acciones muscarínicas mediante la administración previa de atropina. La acetilcolina conduce entonces a un aumento de la tensión arterial, debida en parte a la excitación de los ganglios simpáticos y en parte a la eliminación de adrenalina.

Mediante excitación de los quimiorreceptores del seno carotídeo, la acetilcolina provoca una estimulación de la respiración.

3. *Tubo gastrointestinal. Bronquios*

La musculatura lisa del intestino y también la de los bronquios se contrae espásticamente bajo la acción de la acetilcolina (véase fig. 6 B). Mediante la inhalación de una pulverización de acetilcolina aparecen estados asmatiformes que pueden conducir a la asfixia por broncoconstricción cuando se emplean dosis elevadas. Los espasmos son eliminados mediante la atropina y preparados similares, aunque también con los espasmolíticos del tipo de la papaverina. La producción de jugo gástrico y también la de otras glándulas es estimulada por la acetilcolina. Tanto el ácido clorhídrico como la pepsina ya están aumentados, pero la acidez del jugo gástrico es menor a causa de la acción «puffer» de la mucina.

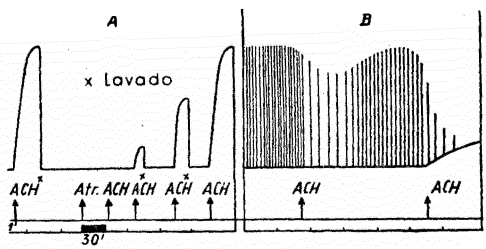


FIG. 6. — En el intestino aislado (cobaya) la acetilcolina (Ac.) provoca espasmo (1:100.000); tras atropina queda amortiguada la acción de la Ac., que vuelve a ser normal al declinar la acción atropínica. Lavado —x—. (B) Corazón aislado (rana), acción depresora de la Ac., bradicardia tras 0,001 mg de Ac., paro en diástole tras 0,1 mg de Ac.

4. *Musculatura estriada*

La musculatura estriada se contrae bajo la acción de la acetilcolina. Actúa también ahí como substancia transmisora fisiológica. La atropina influye sobre este efecto sólo a dosis extremadamente elevadas, mientras que la tubocurarina y preparados similares inhiben ya a pequeñas dosis la transmisión neuromuscular.

5. *Otras acciones de la acetilcolina*

La acetilcolina contrae la pupila y excita el hipotálamo, pero se refuerzan también otras funciones del sistema nervioso central. La aplicación directa de una solución de acetilcolina muy concentrada sobre la corteza cerebral puesta al descubierto, desencadena crisis epileptiformes. La producción de la hormona antidiurética de la hipófisis queda inhibida.

La acetilcolina conduce con frecuencia a las llamadas reacciones paradójicas. Así, en la tensión arterial, aparato vascular, intestino o útero, pueden producirse reacciones bifásicas o paradójicas cuya mecanismo no está todavía plenamente aclarado. La acetilcolina puede convertirse en un inhibidor de sí mismo y de la colinesterasa.

Aplicación terapéutica

A causa de su acción fugaz, de la escasa resistencia de la solución y de las numerosas acciones secundarias, la acetilcolina tiene una aplicación terapéutica relativamente escasa. La acción principal de pequeñas dosis se limita

en el hombre al sistema vascular. La dilatación intensa pero fugaz de las arteriolas se traduce por una rubicundez de la piel y aumento de la temperatura cutánea. En cambio, es menos pronunciada la acción sobre el intestino y los bronquios.

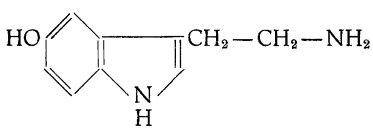
Una acción excelente de la acetilcolina es la que ejerce en determinadas formas de bradicardia paroxística. Si se emplea por vía parenteral, hay que tener siempre a punto atropina para hacer frente a eventuales accidentes. En afecciones alérgicas, especialmente en el asma bronquial, está contraindicada, al igual que los fármacos análogos a la acetilcolina (doryl, fisostigmina, prostigmina, etc.).

Mediante la iontoforesis se consigue hacer llegar a la profundidad de los tejidos, en los trastornos de la irrigación, cantidades activas que determinan una dilatación vascular.

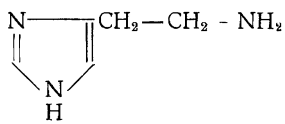
III. 5 — Hidroxitriptamina (serotonina)

a) Generalidades

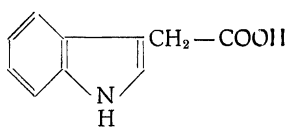
La 5-hidroxitriptamina (=serotonina, enteramina) (9) es una hormona de acción sobre la tensión arterial que ha sido aislada y químicamente analizada por las investigaciones de ERSPAMER (1952), así como de RAPPORT, GREEN y PAGE (1954). Se encuentra en las plaquetas, en las células cebadas, en la mucosa gastrointestinal y en el sistema nervioso (cerebro) en cantidades especialmente grandes, aunque también en todas partes del organismo. La 5-hidroxitriptamina (5-HT) es evidentemente la hormona animal que corresponde embriológicamente a la heteroauxina vegetal (11); la estructura indol es característica de ambas y sus fórmulas estructurales muestran analogías con la histamina (10,2).



5-hidroxitriptamina
(Serotonina)
(9)



Histamina
(10)



Heteroauxina
(ácido indolacético)
(11)

La 5-HT se libera de las plaquetas durante la coagulación sanguínea y contrae los vasos y la musculatura lisa del intestino, útero y bronquios. Su acción vasoconstrictora es unas diez veces más intensa que la de la adrenalina. Junto a estas acciones periféricas desempeña seguramente un papel importante como «substancia activa» para la función del sistema nervioso central y de regiones cerebrales especialmente determinadas.

Se ha intentado repetidamente asignar a la 5-hidroxitriptamina un papel causal en la aparición de estados alérgicos. SOEHRING (1954) ha declarado que si la 5-HT se hubiese conocido e investigado con precisión antes de la

histamina, se hubiese dirigido hacia ella el interés de los investigadores de la alergia y se hubiese tenido quizá entonces la faceta «serotonina» de la «hipótesis histamínica». De hecho, en el cuadro de conjunto de los procesos alérgicos, es posible aislar algunas acciones de la serotonina.

Las investigaciones de los últimos años han hecho aparecer, sin embargo, como inverosímil que la 5-HT desempeñe un papel dominante en el proceso alérgico o en el shock anafiláctico. Sin embargo, debería reservársele a este respecto una cierta importancia, a fin de incluirle dentro del grupo de las substancias H.

1. Aparición, formación y eliminación

La 5-HT, soluble en acetona, puede demostrarse con relativa facilidad mediante métodos farmacológicos (útero, intestino, etc., atropinizado, aislado, así como mediante métodos químicos (cromatografía en papel).

En la tabla 2 puede verse el contenido de los líquidos corporales del hombre, perro y rata.

Tabla 2

Líquido corporal	*Contenido en 5-HT en γ/ml*		
	Hombre	*Perro*	*Rata*
Líquido cefalorraquídeo	0,006	0,004	—
Sangre	0,16	0,06—0,5	0,34
Plasma (sin plaquetas)	0,002	0,002	—
Suero	0,07	0,08—0,57	0,57—1,72
Orina	0,06	0,065—0,36	—

(Según COLLIER, 1957)

El contenido de la mucosa duodenal en 5-HT es especialmente elevado (8,5 γ/g de tejido fresco), viniendo a continuación el del estómago, intestinos, bazo (1,4-4,6 γ/) y el cerebro (0,1-0,36 γ/g). En los tumores carcinoides humanos puede ascender su contenido hasta 2.500 γ/g de tejido fresco. En el cerebro, el contenido máximo corresponde al tálamo y al núcleo caudal, mientras que en el cerebelo sólo se encuentran indicios. El liberador de histamina Compound 48/80 (véase pág. 181) también libera de las células cebadas junto a la histamina, 5-HT.

La 5-HT se origina por decarboxilación del 5-hidroxitriptófano mediante una decarboxilasa que actúa de un modo netamente específico (análogamente a la formación de histamina a expensas de la histidina), tras de haberse convertido el triptófano en 5-hidroxitriptófano por intermedio de la triptofanoxidasa. La 5-HT libre se destruye especialmente a través del fermento aminoxidasa, de suerte que finalmente se origina el ácido 5-hidroxi-indolacético que se demuestra también en la orina.

Los inhibidores de la aminoxidasa impiden esta desintegración y prolongan y refuerzan correspondientemente las acciones de la 5-HT, como, por ejemplo, la l-isonicotil-2-isopropilhidrazida (IIH).

b) Modo de acción

1. Aparato circulatorio

La 5-hidroxitriptamina ejerce acción vasoconstrictora, aumentando la resistencia total periférica y elástica y reduciendo el volumen sistólico y minuto del corazón. Diversos factores modifican notablemente este comportamiento, por ejemplo, la dosis, la rapidez de infusión, la situación inicial de la tensión arterial y la clase de narcosis. En el perro sin narcosis y asimismo con narcosis a base de pentobarbital, las dosis de 0,06-0,12 mg provocan un descenso inicial y después un aumento brusco de la tensión arterial alrededor de 20-60 mm de Hg, seguido por un descenso moderado pero bastante persistente de la tensión. Éste se debe a las contrarregulaciones reflejas y a los influjos centrales (reflejo de Bezol-Jarisch, bloqueo ganglionar). En el hombre normal la inyección intravenosa de 0,5-2 mg de 5-HT provocan un aumento de la presión sistólica y diastólica (véase figura 7). En la narcosis con tiogenal la 5-HT provoca, en cambio, un descenso de la presión (HOTOVY y ROESCH, 1955).

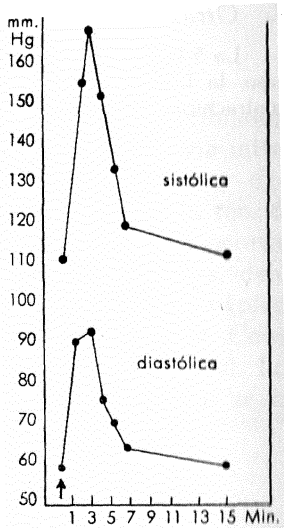


FIG. 7. — Comportamiento de la tensión arterial en el hombre normotónico tras la inyección intravenosa (en ↑) de 2 mg de serotonina (según SPIES y STONE, 1952).

2. Respiración y musculatura bronquial

La acción que sobre la respiración ejerce la inyección intravenosa de 5-HT es en parte de origen reflejo periférico y en parte de origen central directo (GINZEL y cols., 1954). Varía en las diversas especies animales y se traduce en parte por depresión y en parte por estimulación del volumen respiratorio.

Es más importante el comportamiento de la musculatura bronquial, la cual se contrae casi siempre muy intensamente bajo la acción de la 5-HT. Tanto tras la inyección intravenosa como tras la inhalación, por ejemplo, de un aerosol al 1 por 100 se produce un intenso broncospasmo con asfixia.

En el cobaya, la inhalación de un aerosol de 5-HT provoca un cuadro tóxico en un todo semejante al que aparece tras la inhalación de histamina o acetilcolina. Pero en oposición al shock provocado por la histamina y acetilcolina, este shock de la 5-HT es rara vez mortal, como demostraron GADDUM (1953) y HERXHEIMER (1953, 1955). Los animales se recuperan aun cuando continúen inhalando el aerosol de 5-HT. Ello debe atribuirse seguramente al desarrollo de una rápida tolerancia (taquifilaxia) frente a la 5-HT.

El shock por 5-HT puede yugularse mediante los más variados antagonistas de la serotonina, por ejemplo, mediante la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), que también se opone a las acciones centrales de la 5-HT. Es curioso, sin embargo, que la LSD no pueda yugular el shock anafiláctico (HERXHEIMER, 1955). También la atropina inhibe el broncospasmo del cobaya provocado por la 5-HT. Los antihistamínicos con intensa acción antiacetilcolínica (véase pág. 200) debilitan también el broncospasmo de un modo eficaz. Es por este motivo que se sospecha, por parte de muchos autores, que el broncospasmo provocado por la 5-HT

sea debido a la liberación local de acetilcolina o por irritación vagal refleja. La histamina y otros fármacos broncoconstrictores refuerzan sólo ligeramente el broncospasmo provocado por la 5-HT. Las investigaciones realizadas en los cobayas sensibilizados con ovalbúmina (HERXHEIMER, 1956) no hablan en el sentido de que para el desencadenamiento de los síntomas del shock anafiláctico en el cobaya tenga la 5-HT una importancia causal.

En el hombre sano, la inhalación de un aerosol de 5-HT al 0,67 por 100 no provoca todavía broncospasmo, pero en los asmáticos se pudieron provocar en 3 de 6 casos estados asmáticos mediante semejante inhalación (ROBSON y KEELE, 1956), lo cual no dice de momento gran cosa.

3. *Otras musculaturas lisas*

La 5-HT provoca en toda la musculatura lisa un aumento del tono o contractura. En este caso, la LSD representa un antagonista enérgico, pero tampoco consigue modificar aquí las contracturas de los músculos lisos que aparecen con motivo de una reacción anafiláctica

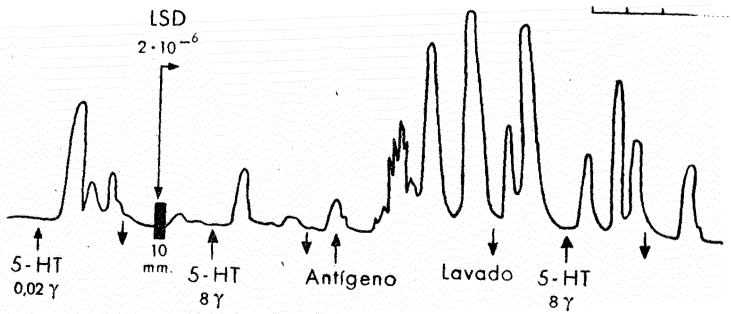


FIG. 8. — Utero aislado de rata. Antes del LSD, que actuó por espacio de 10 minutos, 0,02 y de 5-HT provocaron la contracción, después de LSD 8 y sólo provocaron una contracción muy débil. La contracción por el antígeno (ovalbúmina) no se inhibe con el tratamiento previo por el LSD. (según BROCKLEHURST, 1957).

(BROCKLEHURST, 1956). Este comportamiento habla en favor (fig. 8) de que la 5-HT no desencadena tampoco el espasmo anafiláctico de otros músculos lisos que no sean los bronquiales. La sensibilidad del útero a la 5-HT es mucho mayor con un tratamiento previo a base de estrógenos.

Al igual que la triptamina, la 5-HT ya contrae la musculatura intestinal a una gran dilución (0,02-0,1 γ). La atropina no ejerce una acción inhibidora definida. El bloqueo de los ganglios vegetativos con hexametonio, por ejemplo, no impide la acción de la 5-HT, mientras que los anestésicos locales inhiben las contracciones provocadas por la 5-HT en proporción a su capacidad anestesiante.

4. *Sistema nervioso central*

La aplicación periférica de 5-HT no logra atravesar sin más la barrera del líquido cefalorraquídeo. Pero si se inyecta directamente en el mismo (0,075-0,5 mg) se aprecian entonces ligeras acciones depresivas sobre el sensorio (letargia), perdiéndose además el tono muscular central y apareciendo eventualmente sudoración, temblor y contracciones espasmódicas.

En ciertos territorios cerebrales se encuentra la 5-HT en cantidades especialmente elevadas, con el correspondiente aumento de fermentos formadores de 5-HT. Las máximas concentraciones de 5-HT fueron encontradas en la substancia gris del hipotálamo, del área postrema y del cerebro medio.

Mediante reserpina, bencedrina-pervitina y también mediante el liberador de histamina 48/90, así como otros fármacos, se reduce el contanido del cerebro en 5-HT. Ello dio motivo a suponer que la acción sedante de la reserpina sería debida a la serotonina liberada. Pero los hallazgos recientes hablan en contra de esta suposición. La gran importancia de la 5-HT para la función de determinados sectores cerebrales, sin embargo, parece segura, habiéndolo demostrado el antagonismo central existente entre la LSD de acción alucinante y la 5-HT, así como otros homólogos del indol y asimismo las investigaciones electroencefalográficas.

5. Acción en el hombre

El hombre no es tan sensible a la 5-HT como el gato, reaccionando de un modo similar al perro. Si se aplican dosis de hasta 2 mg por vía intravenosa aparecen manifestaciones que son mucho más amenazadoras y desagradables que las provocadas por dosis igualmente activas sobre la tensión arterial de adrenalina o noradrenalina: opresión intensa, angustia mortal, rigidez de la musculatura con fuertes dolores, trastornos respiratorios, debilidad y mareos. Con frecuencia se aprecia tendencia al estornudo y picor nasal y asimismo una fuerte quemazón en la faringe con tos irritativa. Constituyen síntomas frecuentes la taquicardia y el tenesmo rectal y vesical. Los hipertónicos reaccionan con hipotensión al igual que el perro al que se ha producido una hipertensión artificial.

IV. Heparina

La heparina fue aislada en 1916, por I. McLEAN, como una substancia que inhibía intensamente la coagulación de la sangre a partir de fracciones de fosfátidos del hígado, razón por la cual la denominó heparina. Ejerce una intensa acción sobre la tensión superficial. Veinte años más tarde se identificaba a esta substancia como un poliéster sulfúrico de la mucoitina. Su fórmula estructural fue dada a conocer en 1950 por WOLFROM y cols. (12). MARBET y WINTERSTEIN (1952) encontraron dos heparinas distintas, la α-heparina y la β-heparina; ésta contiene galactosamina en lugar de glucosamina y menos sulfato de azufre; el nitrógeno amínico está en parte acetilado. La β-heparina tiene una acción anticoagulante menos intensa. La heparina está estandardizada en unidades internacionales (U. I.). La heparina, que tiene la fórmula en bruto $(C_{24}\ H_{31}\ O_{35}\ N_2\ S_5\ Na_7)_x$, tiene un peso molecular de 17.000. En el hígado, en las células cebadas y quizá también en la sangre, se halla unida a un complejo lipoproteico (peso molecular de 100.000).

En la sangre no se encuentra normalmente heparina libre, pero es demostrable en ella durante el shock anafiláctico y se encuentra en forma libre en la sangre circulante (JAQUES y WATERS, 1941). Entonces también está correspondientemente prolongada la coagulación de la sangre. Esta heparinemia es demostrable asimismo en la experimentación animal (perro,

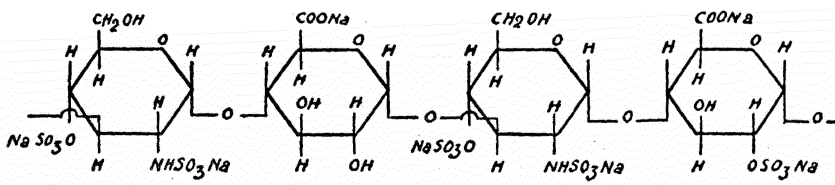
shock con peptona). Los liberadores de histamina (véase pág. 179), provocan una eliminación de heparina desde el hígado al torrente circulatorio (McINTOSH y PATON, 1949).

La importancia de la heparina en el marco del proceso alérgico se limita posiblemente, al principio, al hecho, exclusivamente, de estar prolongado el plazo de coagulación de la sangre. Quizá tengan que relacionarse con ello las hemorragias espontáneas que aparecen.

La heparina es un «anticoagulante retardador de la coagulación con acción directa». Su principal punto de ataque —actúa *in vitro* e *in vivo*— es el propio curso de la coagulación. Retarda la formación de fibrina con sus cofactores, como anti-tromboquinasa, como anti-protrombina y como anti-trombina. Obra, además, como anti-acelerina (OWREN, 1954). La heparina impide la coagulación de la sangre ya a la dilución de 1:100.000, o por vía intravenosa a la dosis de 10 mg/kg.

Según HAHN (1943), WELD (1944) y otros autores, la heparina ataca activamente al metabolismo lipoideo. Disminuye la viscosidad de la sangre (NICHOL y FASSER, 1947).

La heparina se ha aconsejado en el tratamiento y profilaxis de la trombosis coronaria al pretender con ello evitar la formación de trombos. Las investigaciones ulteriores han demostrado que la heparina dilata claramente los vasos coronarios del corazón del perro (100 mg/kg) y casi desarrolla la acción



Heparina (12).

de la teobromina (GILBERT y NALEFSKI, 1949). Otros autores han observado también vasodilatación con la heparina.

DUMAS (1952) y más tarde BEIGLBÖCK y cols. (1952), así como KELLER (1953, 1954), observaron en hipertónicos un claro descenso de la tensión arterial tras las inyecciones de heparina. Las cantidades necesarias de la misma para ello eran tan bajas que provocaban un retardo de la coagulación clínicamente menospreciable o totalmente nulo. Las investigaciones experimentales en animales permitieron demostrar estas acciones de la heparina incluso sobre la presión arterial de ratas hipertónicas (WASER y KELLER, 1954; HARDEGG y cols., 1955). MAYER (1956) pudo demostrar esta acción de la heparina incluso en la hipertensión nefrógena artificial de las ratas.

Actualmente no existe una noción clara sobre la aparición de esta hipotensión arterial. Suponen algunos autores (SARTORIUS, 1954) que se produce a causa de una liberación de substancias histaminoides por la heparina. El tratamiento previo con antihistamínicos impide la hipotensión provocada por la heparina. La dosis óptima para influir sobre la hipertensión es de 100 U. I./kg, mientras que dosis demasiado altas o bajas resultan a menudo ineficaces.

En el animal de experimentación la heparina provoca una inversión de la acción de la adrenalina y noradrenalina sobre la tensión arterial, tal como se observa tras la administración de simpaticolíticos (SARTORIUS, 1954). El dicumarol no ejerce este efecto. Todavía no está aclarado hasta qué punto discurre esta acción heparínica a través del sistema lóbulo anterior de hipófisis-suprarrenales. La acción de la ACTH puede suprimirse con heparina

(Weissbecker y Hitzelberger, 1953). Es posible imaginarse que la heparina influye sobre la función de la corteza suprarrenal y así se produce una acción hipotensora, sobre todo al haberse demostrado que el título de heparina desciende tras la aplicación de DOCA y una elevación del mismo conduce quizá a una inhibición de la función córticosuprarrenal.

En el intestino aislado de cobaya la heparina ejerce un efecto antagonista de la histamina y de la 5 hidroxitriptamina, que no es, sin embargo, específico, sino que se hace extensivo también al espasmo provocado por doryl y cloruro de bario (Scheiffarth y cols., 1958). Falta y quizás otras acciones sobre el sistema general serían, en el sentido de Görisch (1958), puros efectos de la heparina sobre la tensión superficial.

V. Antagonistas de la histamina

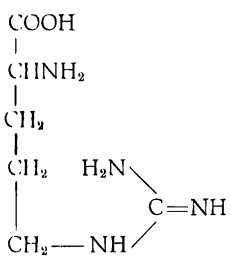
a) Generalidades

Conocemos numerosos fármacos capaces de eliminar rápidamente algunas acciones de la histamina. Los principales representantes de este grupo son los simpaticomiméticos del tipo de la adrenalina. También la efedrina, bencedrina, pervitina pueden influir eficazmente sobre los síntomas del shock anafiláctico así como también sobre otros estados alérgicos (urticaria, edema de Quincke). Asimismo se incluyen aquí los analgésicos, narcóticos, iones de calcio, así como algunas hormonas y vitaminas.

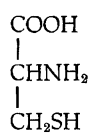
Después se han encontrado antagonistas de la histamina cuya acción se realiza fundamentalmente por el desplazamiento (inhibición competitiva) de la histamina de sus receptores celulares (Feinberg, 1946). Se les denomina antihistamínicos o antagonistas específicos de la histamina (fig. 3, pág. 182).

El desplazamiento de la histamina de sus receptores en la célula se modifica linealmente con la dosis del antihistamínico y sigue la ley de la acción de masas (Wilbrandt, 1950).

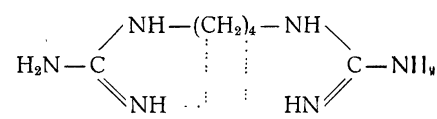
Algunos aminoácidos con relaciones estructurales con la histamina bloquean su acción, tal como se demostró ya en 1937 (Edlbacher), en el intestino aislado del cobaya, por ejemplo. Son sobre todo la histidina (3), cisteína (14), arginina (13) y la arcaína (15), cuyas relaciones estructurales con la histamina se desprenden de las fórmulas. Pero son poco apropiadas para los fines de tratamiento (salvo la histidina).



Arginina
(13)



Cisteína
(14)



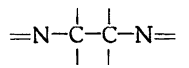
Arcaína
(15)

Ya con anterioridad, FOURNEAU y BOVET (1933) habían encontrado que algunos éteres fenólicos ejercen acción antihistamínica (929 F=isopropil-5-metil-fenoxietil-dietilamina=timoxietildietilamina).

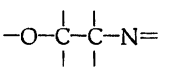
La verificación sistemática de toda una serie de éteres fenólicos demostró que la combinación conocida por F 1571 (N-fenil-N-etil-N'-dietil-etilendiamina) actúa ya perfectamente como antagonista de la histamina y protege al cobaya contra dosis de histamina 2 a 6 veces mortales (STAUB, 1939).

Continuando estos ensayos se encontró una combinación afín a la F 1571 con la denominación de RP 2325 (N-fenil-N-etil-N'-dimetil-etilendiamina) que sólo se distingue de aquélla por los dos grupos metílicos y muestra ciertas ventajas (HALPERN, 1942). Se expende como antihistamínico bajo el nombre de «Antergán».

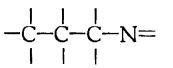
Desde entonces se conocieron incontables combinaciones, que representan antihistamínicos, y que a pesar de no estar a menudo suficientemente investigadas, han pasado al comercio. Se han clasificado en los que tienen la estructura fundamental



o sea la estructura etilendiamina, y en los que tienen un nitrógeno substituido por el oxígeno y que, por lo tanto, poseen la estructura

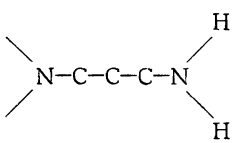


de la monoetanolamina, es decir, que poseen colamina y, finalmente, en los que tienen la estructura propilamina, siendo substituido el oxígeno del residuo colamina por un átomo de carbono:

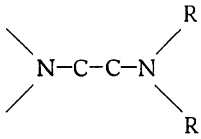


Los principales representantes de estos grupos son el Antergán, Benadril y Avil. En las tablas 3, 4 y 6 (véase pág. 198 y ss.) y en las fórmulas de la figura 9 (véase pág. 197), puede verse la estructura de toda una serie de preparados similares y perfeccionados. Entre los mismos se encuentran algunos derivados de la fenotiazina cuyo principal representante se conoció bajo el nombre de «Fenergán» (REUSE, 1948) y que permite reconocer también su pertenencia a la serie etilendiamínica, así como los que contienen halógenos, la «Clorociclicina» y el «Tenfadil» (véase más adelante, y las tablas 3 y 4).

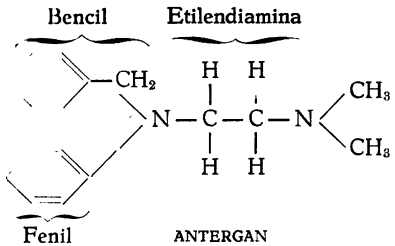
Si se buscan las relaciones existentes entre la estructura química y la actividad antihistamínica, se aprecian conexiones que también fueron aducidas para explicar la inhibición por competencia; como se dijo anteriormente, la actividad de la histamina está unida a la estructura:



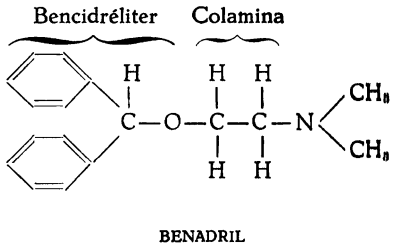
Con ella compiten los grupos de composición semejante, los antihistamínicos, con la estructura



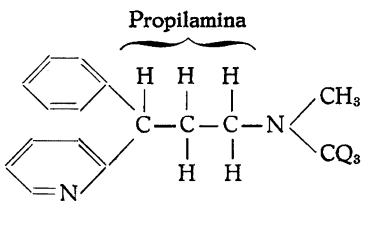
o con la estructura análoga de la colamina o propilamina (fig. 9), siendo aquí importante que la acción óptima se alcanza cuando los dos restos (R) unidos al nitrógeno amínico representan grupos metílicos, mientras que las combina-



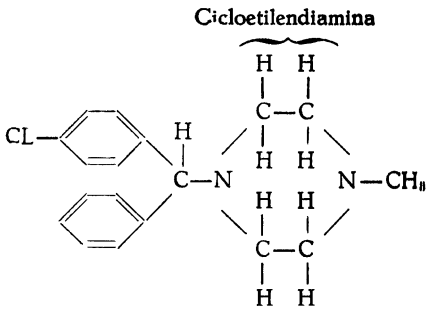
ANTERGAN



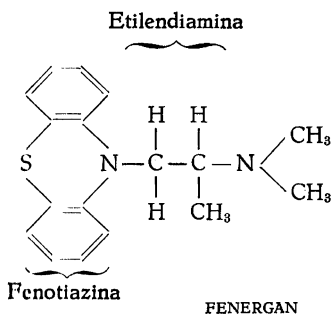
BENADRIL



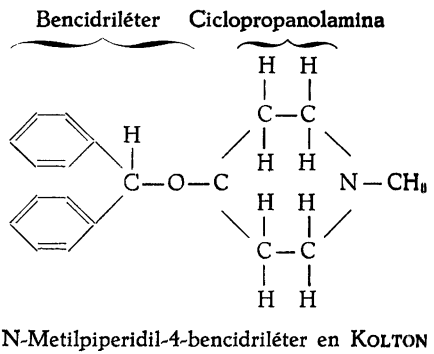
AVIL



CLOROCICLICINA



FENERGAN

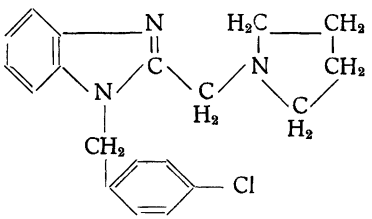
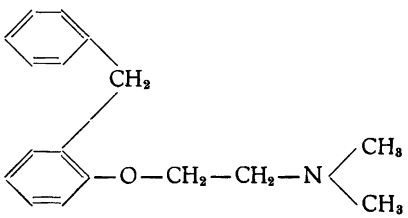
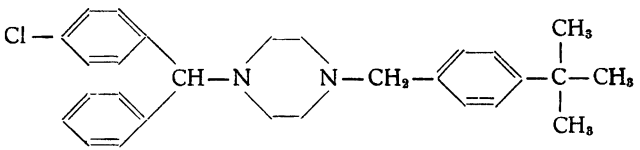
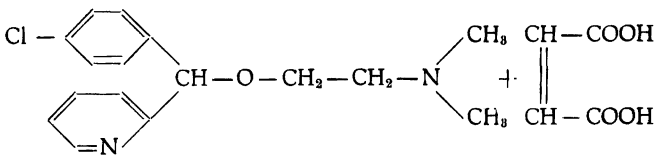
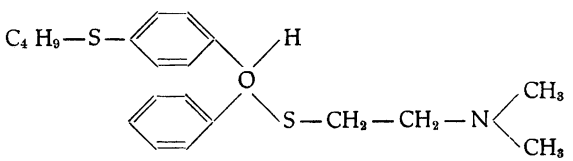
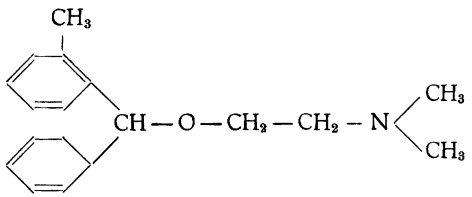
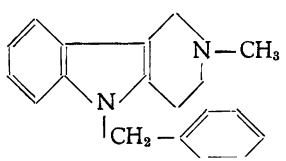


N-Metilpiperidil-4-bencidriléter en KOLTON

FIG. 9. — Diferentes fórmulas estructurales de los antihistamínicos (ver texto).

ciones cuyo R=H o etilo suelen ser poco activas. Esto se desprende, también, de los datos de las tablas siguientes:

Tabla 3

PREPARADO	F O R M U L A
Alercur 1-(p-clorobencil)-2-pirrolidil-metil-bencimidazol.	
Bristamina (Feniltoloxamina) N,N-dimetil-2-(α-fenil-o-toloxi)-etilamina:	
Buclicina (Vibacina, Longifen) -(p-clorobencidril)-4-(p-tert. butil-bencil)-piperacina.	
Clistina -[p-cloro-α-(2-dimetilamino-toxi)-bencil]-piridinmaleato.	
Covatin (Covatix) -butilmercapto-bencidril-β-dime-l-amino-etil-sulfuro.	
Lisipal -dimetilaminoetil-2-metilbencidril-er.	
meril N-Metil-9-bencil-tetrahidro-γ-rbolin.	

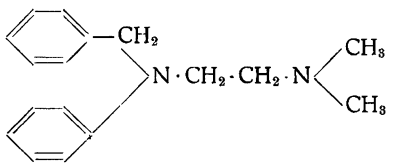
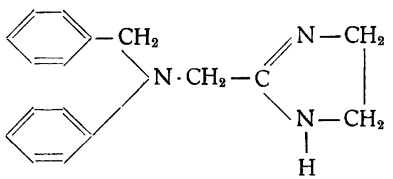
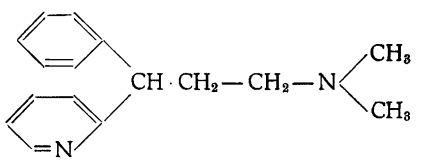
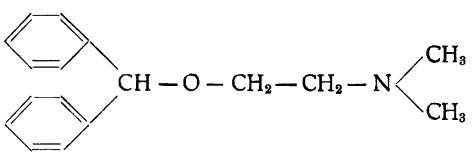
En la columna 2: Fórmula de la base libre.

En la columna 3: Dosis letal en el ratón blanco (sin seguridad estadística).

En las columnas 4 a 6: Las cifras que no están entre paréntesis son comparables; las entre paréntesis lo son condicionalmente.

En la columna 4: Cifras superiores: Dosis límite todavía activa (a la izquierda, en mg/kg i. p.) (cobaya) que protege contra el broncospasmo de un aerosol de histamina (1-2 por 100); a la derecha: duración de la protección en min. [1]
Cifras inferiores (entre paréntesis): dosis en mg/kg s. c., que inyectada al cobaya 30 minutos antes, le protege contra el broncospasmo provocado por el aerosol de histamina.

En la columna 5: Cifras superiores: dosis límites (mg/kg i. p. cobaya) que protege contra el shock anafiláctico; cifras de la derecha: porcentaje de animales protegidos [1].

Nombre y denominación química	*Fórmula estructural*
1	2
«*Antergán*» «Bridal» «Lergitin» N-bencil-N-fenil-N'-dimetil-etilendiamina.	
«*Antistina*» «Antastén» «Fenazolina» N-bencil-N-fenil-2-imidazolino-metilamina.	
«*Avil*» «*Trimetón*» «Profenpiridamina» 1-(2'-piridil)-1-(fenil)-3-dimetil-aminopropano.	
«*Benadril*» «Benodire» «Dabilén» «Amidril» «Difenihidramina» Bencidril-β-dimetil-aminoetiléter.	

la 4

y dosis activas [1]

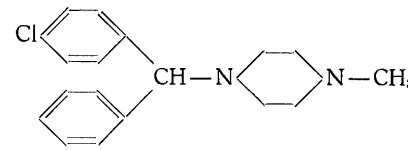
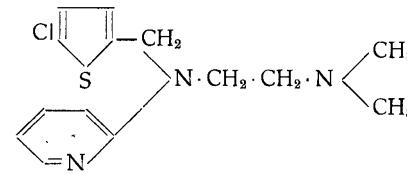
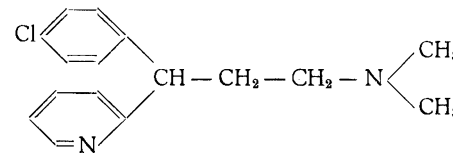
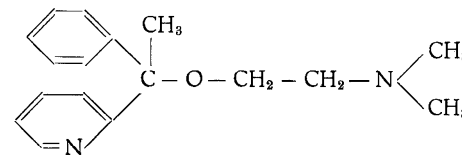
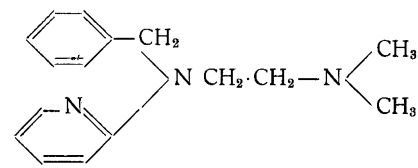
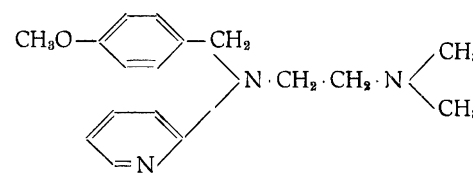
Cifra inferior (entre paréntesis): dosis en mg/kg, que inyectada 30 min. antes por vía subcutánea protege al animal.

En la columna 6: Cifras superiores: dosis del preparado en mg/kg i. p., que protege contra una dosis letal de histamina; a la derecha: porcentaje de los animales protegidos [1] (cobayas).
Cifra inferior (entre paréntesis): dosis en mg/kg i. v., que protege de la muerte (cobaya) con 0,5-0,6 mg de histamina i. v.

En las columnas 7 a, b, c: Concentración en mg/litro que inhibe el espasmo del intestino aislado de cobaya provocado por histamina (Hi), cloruro de bario (Cl_2Ba) o acetilcolina (ACH).

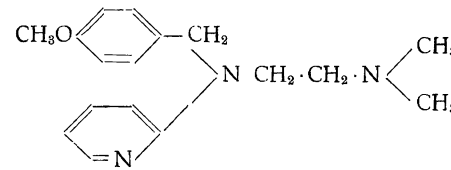
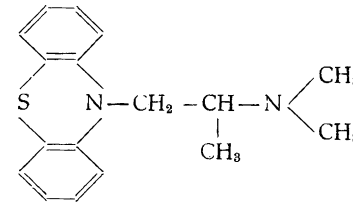
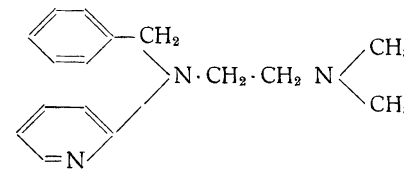
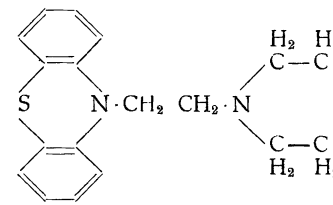
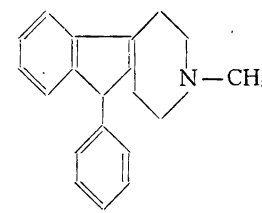
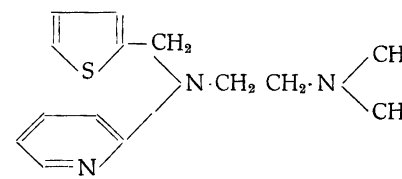
[1] Según FEINBERG, 1950.

Dosis letal mg/kg	*Broncospasmo histamínico*	*Shock anafiláctico*	*Protección contra una dosis letal de histamina*	*Influjo sobre el espasmo del intestino aislado provocado por*			*Dosis única terapéutica media*		
				Hi	Cl_2Ba	ACH	oral	i. m.	i. v.
3	4	5	6	7a	7b	7c			
125 i p. 325 o.				0,1	10	20	0,1	—	–
	(0,15)	(2,0)	(0,048)						
125 i p. 400 o.	15,0 150'	1,0 100%	0,1 20% 1,0 20% 5,0 70%	0,1	50	10	0,1	0,05 –0,2	0,05 –0,1
	(1,5)	(2,5)	(0,095)						
8,5 i.v. 50 i.p.	5,0 150'	3,0 0% 10,0 84%	0,1 60% 1,0 83%	0,05	30	12	0,025 –0,05	0,03 –0,05	0,03 –0,05
	(1,0)	(0,6)							
25 i.v. 70 i.p. 160 o.	10,0 120'	1,0 35% 3,0 70%	0,1 66% 1,0 100%	0,03	10	6,3	0,025 –0,05	0,01 –0,05	0,01 –0,05
	(1,5)	(0,1)	(0,09)						

Nombre y denominación química	*Fórmula estructural*
1	2
«*Clorociclicin*» «Di-paralene» «Histantín» **N-Metil-N'-p-clorobencidril-piperacina.**	
«*Clorotén*» «Piritén» «Tagatén» **N-(5 cloro-2-tenil)-N-(2-piridil)-N'-dimetiletilendiamina.**	
«*Clortrimetón*» «Clorprofenpiridamina» **1-(2' piridil)-1-(p-clorofenil)-3-dimetilaminopropano.**	
«*Decaprín*» «Doxilamín» **Fenil metil-(2-piridil)-carbinol-β-dimetilaminoetiléter.**	
«*Hetramina*» **N bencil-N-(2-pirimidil)-N'-dimetil-etilendiamina.**	
«*Neo-antergán*» «Neo-bridal» «Antisán» «Histacol» **N-p-Metoxibencil-N-(2-piridil-)-N'-dimetil-etilendiamina.**	

(entre págs. 198-199) - (b)

Dosis letal mg/kg	*Broncos-pasmo histamínico*	*Shock anafiláctico*	*Protección contra una dosis letal de histamina*	*Influjo sobre el espasmo del intestino aisl. provocado por*			*Dosis única terapéutica media*		
				Hi	Cl_2Ba	ACH	oral	i. m.	i. v.
3	4		5	6	7a	7b	7c			
40 i.v. 140 i.p. 300 o.	3,0 420′	1,0 70% 3,0 100%	0,1 60% 1,0 90%	0,02			0,025 –0,05	—	—
	(3,0)		(0,3 s.c.)						
100 i.p 390 o.	3,0 270′	1,0 50% 3,0 80%	0,01 33% 0,1 90%	0,1		10	0,025		
	(0,2)		(0,05 s.c.)						
	2,0 240′	3,0 80%	0.01 50% 0,1 100%				0,002 — 0,004		
7,5 i.v. 80 i.p. 470 o.	5,0 240′	1,0 89% 3,0 100%	0,1 70% 1,0 100%	0,1	10	20	0,025		
		(1,2)							
20 i.v 70 i.p.	12,0 150′	3,0 10%	0,1 20% 1,0 83%						
	(1,5)	(5,0)	(0,25)	0,15			0,025		
20 i.v. 100 i.p. 325 o.	2,0 240′	0,1 40%	0,1 77% 1,0 100%	0,01	25	10	0,025 –0,05	0,01 –0,05	0,01 –0,05
	(0,05)	(0,5)	(0,01)						

Nombre y denominación química	*Fórmula estructural*
1	2
«*Neo-hetramina*» N-p-metoxibencil-N-(2-pirimidil)-N'-dimetiletilendiamina.	
«*Fenergán*» «Atosil» «Prometazín» N-(β-dimetilamino-propil)-fenotiazina.	
«*Piribenzamina*» «Tripelennamina» «Azarón» N-bencil-N-(2-piridil-)-N'-dimetil-etilendiamina.	
«*Pirrolazot*» «Piratiazina» N-(pirrolidino-etil-)-fenotiazina.	
«*Teforina*» «Fenindamina» 1-fenil-4-metil-3, 4, 5, 6-tetrahidropiridindén.	
«*Tenilén*» «Histadil» «Tenilpiramina» N-(2-tenil)-N-(2-piridil-)-N-dimetiletilendiamina.	

Dosis letal mg/kg	*Broncos-pasmo histamínico*	*Shock anafiláctico*	*Protección contra una dosis letal de histamina*	*Influjo sobre el espasmo del intestino aisl. provocado por*			*Dosis única terapéutica única*		
				Hi	Cl_2Ba	ACH	oral	i m.	i. v.
3	4	5	6	7a	7b	7c			
120 i.p. 245 o.	10,0 150' (3,5)	10,0 70% (10,0)	0,1 20% 1,0 60% (0,15)				0,025 –0,05		
20 i.v. 160 i.p.	3,0 420' (0,05)	3,0 100% (0,4)	0,1 60% 1,0 100% (0,02)	0,01	3	0,1	0,025	0,025 –0,05	0,01 –0,05
12 i.v. 65 i p. 200 o.	1,0 390' (0,1)	1,0 50% 3,0 70% 5,0 88% (0,5)	0,1 60% 1,0 100% (0,025)	0,02	6	1	0,05		
18 i v. 100 i.p. 1.200 o.	1-2,0 270' (0,5)	3,0 90% (4,0)	0,1 60% 1,0 100% (1,0)	0,05			0,025 –0,05		
22 i.v 90 i p. 280 o	5,0 240' (2,0)	3,0 62% (0,1)	0,1 77% 1,0 100%	0,02	50	2	0,025 –0,15		
15 i v. 70 i.p 220 o.	3,0 270' (0,1)	3,0 100% (7,5)	0,01 50% 0,1 90% 1,0 100% (0,015)	0,02	100	2	0,025 –0,1	0,02	0,01

Tabla 3

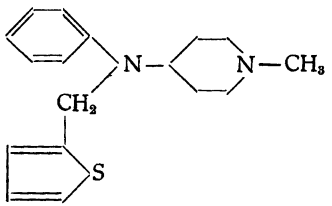
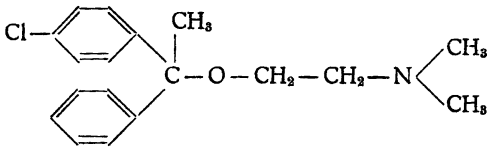
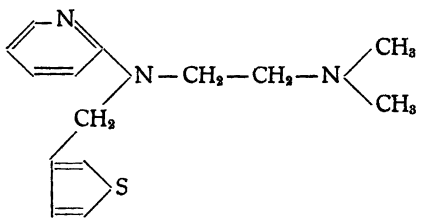
PREPARADO	FORMULA
Sandostén (Tenofenopiperidina) 1-metil-4-(N'-fenil-N'-tenil-2-amino)-piperidina.	
Sistral β-dimetilaminoetil-(p-cloro-α-metil)-bencidriléter.	
Tenfadil (Tenildiamina) N,N-dimetil-N'-(3-tenil)-N'-(2-piridil)-etilendiamina.	

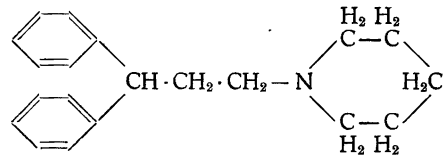
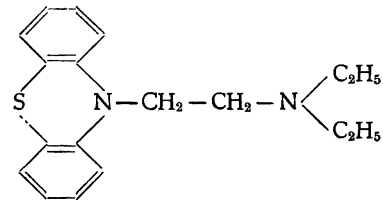
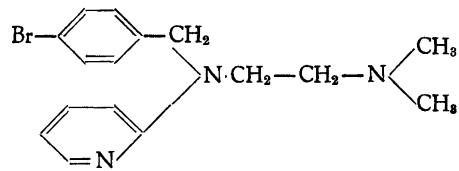
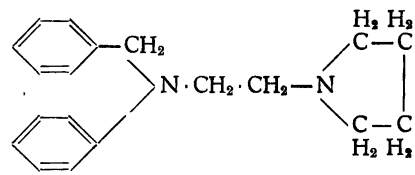
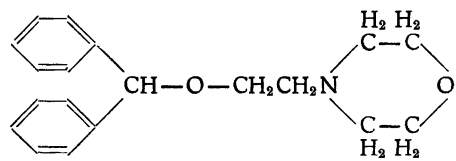
Tabla 5

Número de dosis de histamina mortales tras tratamiento previo con antihistamínicos (10-20 mg/kg subcutáneos)

Preparado	*Número de dosis letales de histamina neutralizadas*		
	Cobaya	*Conejo*	*Perro*
Antergán	45—60	20—25	2—2,5
Neo-antergán	80	30	2—2,5
Fenergán	1.200—1.600	400—450	15—18
RP 3015 (Fenetazina) [1]	400	100—125	12
Pirrolazot	30 (1 mg/kg)	—	—
F 929	2	—	—

[1] Dimetilaminoetil-fenotiazina.

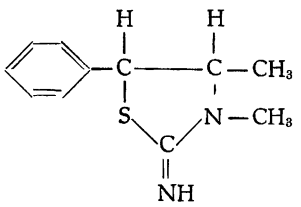
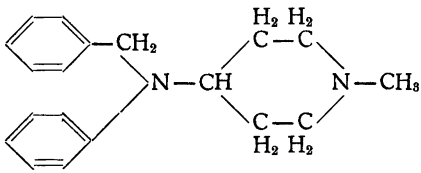
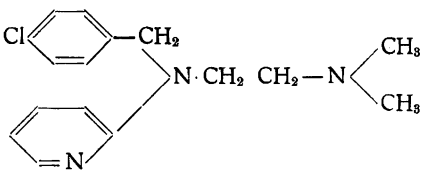
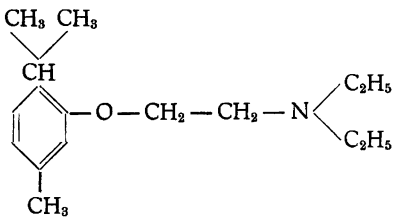
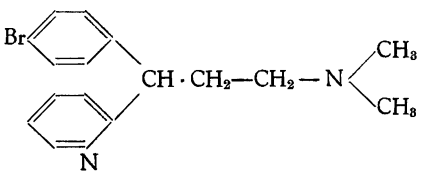
Tabla 6

		Dosis letal mg/kg	*Broncospasmo mg/kg*
«*Aspasán*» 1,1-difenil-3-piperidino-propano (es un componente).			5,0
«*Diparcol*» «Casantín» «Tiantán» «Latibón» N-(β-dietilaminoetil-)-fenotiazina.		75 i.p.	0,75
«*Hibernón*» N-p-bromobencil-N-(2-piridil-)-N'-dimetiletilendiamina.			
«*Luvistín*» N-bencil-N-fenil-pirrolidinoetilamina.		100 i.p.	0,75
«*Linadril*» Bencidril-β-morfolinoetiléter.		20 i.p. 330 o.	3,5

) Métodos de comprobación

Existen los más diversos métodos para enjuiciar experimentalmente la actividad antihistamínica de los fármacos. Se estudia comparativamente su comportamiento frente a las acciones histamínicas típicas, por ejemplo, en el intestino, útero, bronquios, aparato circulatorio, cétera, pero también su capacidad para yugular las reacciones alérgicas, por ejemplo, el ock anafiláctico, las reacciones cutáneas, el edema, etc., desencadenados experimentalmente.

Tabla 6

		Dosis letal mg/kg	Broncospasmo mg/kg
«*Priatán*» 2-imino-3,4-dimetil-5-fenil-tiazolidina.			0,2
«*Soventol*» N-bencil-N-fenil-4-amino-1-metilpiperidina.		75 i.p. 750 o.	1,5
«*Sinopén*» N-p-clorobencil-N-(2-piridil-)-N'-dimetiletilendiamina.		45 i.p.	1,0
«*Tastromina*» F 929. Timoxietil-dietilamina.		10 i.p.	
«*Ilvin*» Bromopropenpiridamina. [=1-(2-piridil)-1-(p-bromofenil)-3-dimetil-aminopropano.		300 s.c. 600 o. 39 i.v. (Ratte)	0,14

Es conocida la prueba de Bovet-Staub: en el cobaya o en el conejo se determina qué dosis antihistamínica dada protege contra un cierto número de dosis letales de histamina. Entre los distintos preparados existen a este respecto diferencias considerables, tal como se desprende de la tabla 5, así como de las cifras de la tabla 4 (columna 6).

Tabla 7

Concentraciones límites activas antagónicas (mg/litro) en el intestino aislado de cobaya

Preparado	*Espasmo por*		
	Histamina	*Cl_2Ba*	*Acetilcolina*
Atropina	0,8	200	0,001
Papaverina	3,0 — 5,0	4,0	5,0 — 6,0
Trasentina	4,0	0,5	0,5
Dolantina	0,2	3,0 - 10,0	0,1 — 0,2
Benadryl	0,03	10	0,3
Antergán	0,1	10	20

Llama especialmente la atención la gran capacidad de neutralización del fenergán, el cual impide la acción mortal aguda de 1.200-1.600 dosis histamínicas letales.

La investigación en el intestino aislado de cobaya proporciona con frecuencia informaciones importantes (véase fig. 10): se determinan aquellas dosis de antihistamínico susceptibles de inhibir completamente, hasta un 50 por 100, ó una proporción comparable, la contrac-

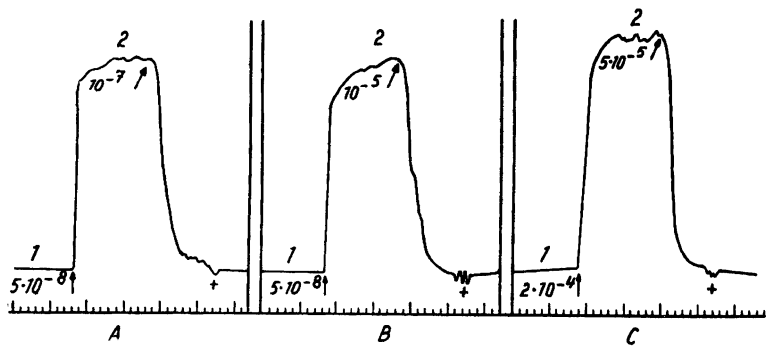


FIG. 10. — Acción de la antistina sobre el intestino delgado aislado de cobaya. Para las investigaciones comparativas se emplearon segmentos igualmente sensibles del mismo intestino. A, acción sobre el espasmo histamínico: 1, acción de 5×10^{-8} de histamina; 2, administración de 10^{-7} de antistina. B, acción sobre el espasmo acetilcolínico: 1, acción de 5×10^{-8} de acetilcolina; 2, administración de 10^{-5} de antistina. C, acción sobre el espasmo producido por el $BaCl_2$: 1, acción de 2×10^{-4} de $BaCl_2$; 2, administración de 5×10^{-5} de antistina; señal de tiempo, 10 segundos; + = lavado.

tura del intestino provocada por histamina, cloruro de bario o acetilcolina. A un antihistamínico específico se le exige que inhiba ya el espasmo histamínico a dosis muy inferiores a las requeridas para el espasmo provocado por el cloruro de bario o la acetilcolina. Las tablas 7 y 8 muestran (véase también la tabla 4, columna 7 *a-c*) que también otros fármacos son activos, pero que la atropina, por ejemplo, desarrolla el efecto más enérgico frente al espasmo de la acetilcolina.

Tabla 8

Concentración límite activa antagonista (según Loew y otros, 1946)

Preparado	*Espasmo por*		
	Difosfato de histamina	*Cloruro de bario*	*Bromuro de acetilcolina*
Papaverina	1: 83 000	1:41 500	1: 58 000
Atropina	1:583 500	1: 7 500	1:150 000 000
Benadryl	1: 37 500 000	1:95 850	1: 3 250 000

La disminución de la permeabilidad capilar y elevación de la resistencia capilar, puede comprobarse experimentalmente de muy diversas maneras, (método de la ventosa, de la permeabilidad de los colorantes, etc.). Los antihistamínicos pueden influir considerablemente sobre la misma. Lo mismo vale para la prueba cutánea histamínica.

No pueden mencionarse aquí un gran número de otros procedimientos, debiéndose consultar a este respecto la literatura especializada (véase HAAS, 1951).

c) Comportamiento especial de los antihistamínicos

Todos los antihistamínicos tienen otras acciones que no cabe atribuir sin más a su antagonismo histamínico, sino que representan, en parte, indicaciones para el establecimiento de nuevas relaciones entre la estructura química y la acción farmacológica.

Numerosos antihistamínicos ejercen una marcada acción sedante, casi todos poseen notables cualidades anestésicas locales y muchos carecen de afinidad para los tejidos. Generalmente también obran como espasmolíticos, es decir, modifican el espasmo provocado por la acetilcolina o el cloruro de bario no sólo a través de la histamina, sino también por excitación vagal, influyendo asimismo sobre numerosas acciones vegetativas.

Como se dijo anteriormente (pág. 186), la histamina actúa tan sólo tras la liberación de acetilcolina o colina, siendo en resumidas cuentas el shock anafiláctico un colapso por acetilcolina. Pero la mayoría de los autores destacados no comparten actualmente este criterio [1].

Tabla 9

Acciones adrenolíticas de los antihistamínicos (según Haas, 1951) [2]

Preparado	*Lisis total*	*Lisis-30 %*
Antistina	4,0	1,0
Luvistín	10,0	—
Neo-antergán	0,1	1,0
Fenergán	0,4	—
Piribenzamina	5,0	0,1
Soventol	0,4	0,1
Sinopén	4,0	1,0

[1] Según algunos autores (MINZ y PLOTKA, 1947), la histamina sólo actúa a través de la acetilcolina, destacándose de un modo especial la importancia de la acetilcolina o colina para la aparición de los síntomas del shock (WENT y LISSAK, 1935).

[2] Vesículas seminales aisladas del cobaya; concentración límite activa en mg/litro.

Una parte ejercen acciones netamente adrenolíticas, como lo demuestran las pruebas realizadas en las vesículas seminales aisladas del cobaya (tabla 9). Además existe un antagonismo frente a las acciones de los iones de potasio.

Las propiedades anestésicas locales también explicarían que algunos preparados influyan sobre el reflejo de Bezold-Jarisch y sobre el colapso por la veratrina; la antistina es un buen antagonista, el fenergán lo es incompletamente. El antergán y el neoantergán no influyen apenas sobre el colapso veratrínico (EICHHOLTZ, FLECKENSTEIN y MUSCHAWECK, 1949).

Según FLECKENSTEIN (1949), los antihistamínicos, al igual que los anestésicos locales, determinan una impermeabilización de la membrana, es decir, inhiben la despolarización y la salida de potasio.

Algunos autores consideran que la impermeabilización de la membrana representa la acción fundamental de los antihistamínicos. Esta noción parece apoyada por los resultados indicadores de que la antihistamina no sólo reduce la hialuronidasa en sí, sino también su propia acción (MAYER y KULL, 1947).

Con numerosos fármacos generales los antihistamínicos producen efectos antagónicos y sinérgicos:

El efecto nicotínico sobre la tensión arterial queda generalmente debilitado, la hipotensión desencadenada por la acetilcolina queda en parte sin modificar (antistina) y en parte debilitada (benadril) o incluso reforzada (neoantergán). Sin embargo, estas acciones, al igual que la modificación de la adrenalina, dependen en gran parte de la dosis y no son siempre reproducibles.

En el comercio se encuentran numerosos preparados combinados, especialmente con efedrina, teofilina, cafeína, fenacetina, etc., que parecen estar en parte acreditados.

En general, puede decirse que los antihistamínicos ejercen su más enérgico antagonismo frente a la histamina en las arteriolas: un buen antihistamínico puede paralizar por 1 Mol el efecto de 100 Mol de histamina en las arteriolas, pero sólo el de 5 Mol en el intestino aislado y el de 0,01 Mol de histamina en la piel (urticaria).

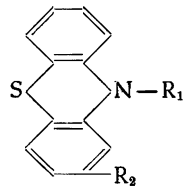
La función glandular es probablemente la más difícil de modificar, aunque los ensayos referentes a la inhibición de la secreción de jugo gástrico provocada por la histamina, han demostrado que las antihistaminas administradas por vía oral carecen probablemente de efecto porque no llegan en concentración suficiente a los receptores de las glándulas. Pero ello es posible cuando se administran simultáneamente fármacos de acción visceral.

Una parte de los antihistamínicos se caracteriza por sus acciones nicotiolíticas y sirve para el tratamiento sintomático del temblor del Parkinson. De ellos cabe mencionar los siguientes: Diparcol (=RP 2987, Casantín, Latión, Tiantán), Parsidol (=Dibutil), Fenergán (=Atosil), Disipal. Todos tienen solamente una acción escasamente acentuada, mientras que la acción antiacetilcolínica similar a la de la atropina y la nicotinolítica son muy acusadas.

También tienen importancia las acciones sedantes sobre el sistema nervoso central de muchos antihistamínicos. Algunos preparados son muy enérgicos en este sentido, pasando a segundo plano la acción antihistamínica. Por tanto, se les puede incluir en parte en el grupo de los «tranquilizantes»; se

Tabla 10

Comportamiento de los derivado

	Estructura:  R_1 =	R_2=	En las tablas 1-3: adrenalina en el a m/100; 6: la dosis l de piramidón; 8: dc 24 horas. Concentración lí Asma-Hí 1	Asma-Acet. 2
—	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	H	$m/_{1000}$	$m/_{100}$ ineficaz
Diparcol (=casantín, latibón, tiantán).	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	H	$m/_{100}$	$m/_{100}$ ineficaz
Promazina (=sparine, verofen).	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	H	$m/_{100}$	$m/_{100}$ ineficaz
Clorpromazina (=largactil, megafen, propafenina).	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	Cl	$m/_{100}$	$m/_{100}$ ineficaz
Fenergán (=atosil).	$-CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)(CH_3)$	H	$m/_{2000}$	$m/_{200}$
Parsidol (=dibutil, rodipal).	$-CH_2-CH(CH_3)-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	H	$m/_{100}$	$m/_{200}$
Padisal (=multergán, tiazinamium).	$-CH_2-H-N^+(CH_3)(CH_3)(CH_3)\,SO_3CH_3^-$	H	$m/_{4000}$	$m/_{4000}$

(entre págs. 203-204)

ensayos en el cobaya; 4: aumento de la acción antialérgica de la ısma experimental; 5: concentración límite, verificada sólo hasta ímite (ratón) que refuerza todavía la acción analgésica de 50 mg/kg ısis con la cual mueren la mitad de los animales en el término de

nite Asma-alérg.	Influjo sobre la acción antialérgica de la adrenalina	Dilatación de la pupila del ratón	Influjo sobre la analgesia del piramidón	Influjo sobre la acción antipirética del piramidón	DL_{50} (ratón i. p., mg/kg) en 24 horas
3	4	5	6	7	8
m/100 ineficaz	0	m/100 ineficaz	50 mg sin acción	20 mg	120
m/100 ineficaz	2 ×	m/100 ineficaz	50 mg sin accion	50 mg sin acción	225-250
m/100 ineficaz	0	m/100 ineficaz	1 mg	0,5 mg	200
m/100 ineficaz	0	m/100 ineficaz	1 mg	0,25 mg	225-250
m/100 ineficaz	0	m/100 ineficaz	50 mg sin acción	15 mg	175-200
m/100 ineficaz	0	m/10 ineficaz	50 mg sin acción	40 mg	225
m/100 ineficaz	0	m/100 ineficaz	50 mg sin acción	50 mg	75-90

utilizan en el tratamiento sintomático de los estados de angustia, tensión y excitación, aunque también han encontrado amplia aplicación en psiquiatría (depresiones, excitabilidad, crisis hipomaníacas). A este grupo pertenecen la Clorpromacina (Megafén, Largactil, Propafenina) (véase tabla 10), el Clortrimetón, Covatín (véase tablas 3 y 4), el Pacatal y el Verofén (véase tabla 10).

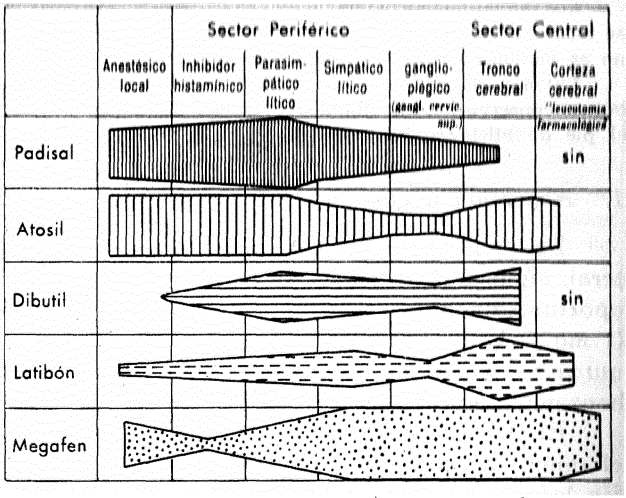


FIG. 11. — Puntos de ataque de los derivados de la fenotiazina en el sistema nervioso vegetativo. Se trata de una reproducción esquemática, existiendo transiciones insensibles en la acción de los derivados fenotiazínicos sobre el simpático y parasimpático.

La Clorpromazina se mostró un enérgico antagonista del dinucléotido-flavina-adenina del sistema enzil de la d-aminoácido-oxidasa. Ésta desempeña, como es sabido, un papel importante en el metabolismo cerebral. Suponen algunos autores (YAGI y cols., 1956), que existe una relación entre esta inhibición y la acción sedante o antipsicótica de la clorpromazina.

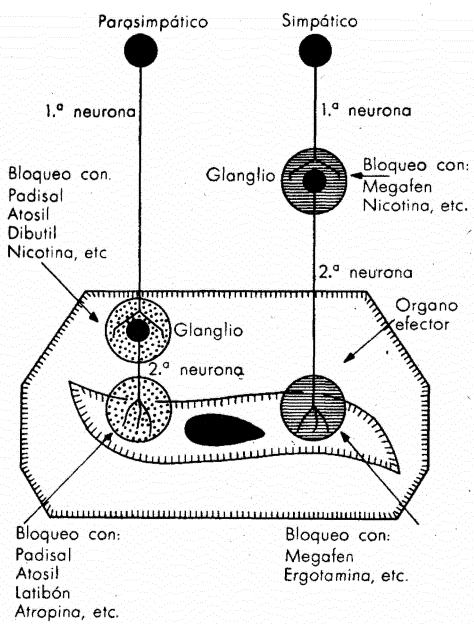


FIG. 12.

Algunas indicaciones sobre el comportamiento de los derivados más importantes de la fenotiazina se exponen en la tabla 10, así como en las figuras 11 y 12. De ello se desprende que la actividad antialérgica es escasa, siendo la actividad antihistamínica especialmente intensa en el Fenergán y el Padisal (Multergán); este último se caracteriza, además, por su enérgica acción anticolinérgica, la cual es también todavía considerable en el Dibutil. El Megafén y el similar exento de Cl influyen, sobre todo, sobre las acciones centrales del piramidón y de los narcóticos (empleo en la narcosis potenciada y en la hipotermia artificial), siendo escasa su actividad antihistamínica. El Diparcol es el único representante que refuerza la acción antialérgica de la adrenalina.

La toxicidad no varía demasiado; sólo el Padisal (Multergán) es mucho más activo e incluso más tóxico que los otros antihistamínicos a causa del carácter cuaternario del nitrógeno.

Los antihistamínicos fracasan en numerosas alergosis. La lesión cardíaca anafiláctica no se modifica, por ejemplo, con el Benadril. La hipotensión en el shock anafiláctico del conejo no se modifica con la mayoría de los preparados, aunque sí en otros animales.

La mayoría de las antihistaminas tienen acción fungística y con ellas se consigue una buena conservación de líquidos descomponibles (sangre). En las micosis interdigitales y en el pie de atleta se han conseguido buenos resultados (con la aplicación local).

1. *Absorción y eliminación*

En general, los antihistamínicos se absorben bien por vía oral y parenteral, algunos (Pirrolazot, etc.) lo son menos por vía oral, de suerte que parece oportuno un aumento de las dosis por esta vía. La concentración máxima (1 mg por 100, aproximadamente) en la sangre se encontró al cabo de 30 minutos con el Antergán y, tras de 90-120 minutos, con el Benadril y la Piribenzamina.

El contenido máximo se encuentra en el pulmón así como en el hígado y el riñón. La eliminación se realiza en parte por la bilis (Sinopén, Antistina). En la orina de 24 horas se recuperó un 46 por 100 del Benadril intacto, de la Piribenzamina un 20 por 100 y del Decaprín un 10-30 por 100.

La velocidad de eliminación y con ello la duración de la acción varía según los diversos preparados:

La duración máxima corresponde al Pironil, Clorociclizina, Fenergán y Piribenzamina, teniendo una acción relativamente larga la Antistina y el Luvistán (6-8 horas), mientras que el Avil y el Soventol tienen una acción netamente corta (3-6 horas). El Buclizín tiene una acción particularmente sostenida y se denomina por ello antihistamínico-retard.

La desintegración de la antihistamina se realiza probablemente por vía fermentativa y depende de la estructura eventual sobre todo en el hígado, pulmón, riñón y musculatura.

2. *Toxicidad y acciones secundarias*

La intoxicación aguda de la antihistamina es escasa en comparación con la de la histamina, oscilando según la estructura. En general, las dosis rápidamente mortales en el animal de experimentación oscilan entre 50 y 125 mg/kg (intraperitoneal). Son especialmente activos y tóxicos el F-929, Avil, Linadril, Clorotrimetón y Sinopén (véanse tablas 4 y 6), así como algunos derivados de la Fenotiazina.

En la hiperdosificación, son los niños los especialmente afectados; los casos de muerte han sido frecuentes entre los 12 y los 16 meses de edad. El 25 por 100 de los niños reaccionan con manifestaciones secundarias desagradables o tóxicas. Las manifestaciones tóxicas se traducen las más de las veces por intranquilidad, excitabilidad aumentada, taquipnea y convulsiones tónico-clónicas acompañadas de disnea. La muerte sobreviene, las más de las veces, por parálisis respiratoria. El Antergán, a dosis tóxicas, conduce sobre todo a manifestaciones de excitación que pueden combatirse mediante narcóticos, mientras que, de lo contrario, aparecen generalmente reforzadas las acciones de los barbitúricos.

La toxicidad crónica interesa por el hecho de que estos preparados se toman a menudo durante largo tiempo. No hay que contar con una acumulación verdadera debido a su rápida y suficiente eliminación.

Otras complicaciones serias en la medicación prolongada son las agranulocitosis, los estados confusionales, delirios, fotofobia, exantemas, fiebre, etc., generalmente de origen alérgico. *A causa de su reacción con las proteínas corporales, los antihistamínicos conducen también a la alergia.*

La tabla 11 expone las acciones secundarias provocadas por las antihistaminas. Debe observarse de un modo especial la acción sedante que llega hasta la hipnosis, mientras que otros, tal como indica la tabla 12, actúan de estimulantes centrales.

Tabla 11

Acciones secundarias

(según HAAS, 1951)

	Dosis pequeñas	*Dosis grandes*
Sistema nervioso central.	Depresión, fatiga, excitación, insomnio, intranquilidad, vértigo, cefalea.	Narcolepsia, ataxia, delirio, coma, reflejos exaltados, temblor, convulsiones, fiebre, edema cerebral.
Sistema nervioso periférico.		Neuritis, parálisis.
Corazón, circulación.	Hipo- e hipertensión, taquicardia, fenómeno vasovagal.	Shock, colapso, alteraciones ECG.
Tubo gastrointestinal.	Náuseas, anorexia, pirosis, diarrea, estreñimiento.	Cardiospasmo.
Tracto urogenital.	Retención de orina (espástica), polaquiuria, hemorragias genitales, impotencia.	Nefrosis.
Órganos respiratorios.	Broncospasmos.	Broncospasmos.
Piel, mucosas.	Mucosas secas, sudoración, dermatitis, urticaria.	Igual.
Sangre.	Neutropenia.	Agranulocitosis, anemia hemolítica.

Tabla 12

Acciones secundarias centrales

Netamente sedantes	*Ligeramente sedantes*	*Sin efecto*	*Excitantes*
Benadril, Decaprín.	Piribenzamina.	Avil.	Teforina.
Fenergán.	Antistina, Luvistín.	Clistín.	Neo-hetramina.
Clorotén.	Hibernón.	Ilvín.	
Antergán.	Sinopén.	Diparcol.	
Neo-antergán.	Tenilén.	Sandostén.	
Clortrinetón.		Sistral.	
Covatín.		Tenfadil.	

3. Aplicación terapéutica

Las indicaciones principales de los antihistamínicos son las enfermedades de origen alérgico.

Pueden emplearse en la enfermedad sérica y en el shock anafiláctico. Los resultados son satisfactorios en las enfermedades alérgicas (urticaria, prurito, liquen rojo plano), así como en la fiebre del heno, rinitis alérgica y conjuntivitis (véase tabla 13). En el coriza corriente carecen, sin embargo, de efecto. En el asma bronquial el porcentaje de éxitos rebasa apenas el 40 por 100. Aquí tienen un mejor resultado aquellos fármacos que ejercen simul-

Tabla 13

Porcentajes de éxitos clínicos de los antihistamínicos (según HAAS, 1951)

	Antistina	*Benadril*	*Decaprin*	*Pyribenzamina*	*Neo-antergán*	*Soventol*	*Sinopén*	*Teforina*	*Tenilén*	*Fenergán*
Fiebre del heno	60—90%	50—80%	70—90%	70—90%	60—70%	—	—	50—80%	70—80%	80—100%
Urticaria	60—100%	70—80%	70—80%	70—90%	70—100%	80—90%	60—90%	90—100%	70—80%	80—100%
Asma bronquial	10—40%	10—60%	60—70%	20—50%	10—50%	—	—	20—70%	30—40%	20—60%
Rinitis (vasomot.)	30—90%	10—80%	60—70%	50—80%	50—80%	—	—	30—70%	60—70%	—
Eczema (dermatitis) ...	60—80%	80—90%	—	20—90%	—	80—90%	30—40%	50—100%	—	—
Jaqueca	70—80%	10—20%	0—10%	—	—	—	—	10—70%	—	40—50%
Edema de Quincke	60—100%	—	—	—	90—100%	—	—	50—100%	—	80—90%
Exantema por medicamentos	70—100%	—	—	0—10%	—	80—90%	50—60%	—	—	—

táneamente una enérgica acción espasmolítica y anticolinérgica, como, por ejemplo, el Multergán.

La cefalea de origen histamínico (un 5 por 100 de los casos de cefalea o jaqueca) cede perfectamente al tratamiento.

La mejoría puede obtenerse también en determinados espasmos viscerales, enfermedad de Menière, nefritis alérgica, etcétera.

La dosificación procede paulatinamente en pequeñas dosis, administrándose después los fármacos en dosis completas 2-4 veces al día. En los casos más urgentes, la aplicación puede hacerse también por vía intramuscular o bien muy lentamente y con precaución por vía intravenosa. También ha dado resultado la inhalación.

La tolerancia local no siempre es buena, lo cual se observa especialmente cuando se inyecta en los tejidos o bien interiormente en los que presentan un estómago hipersensible.

La acción sedante debe tenerse en cuenta, especialmente en los que desempeñan un oficio (conductores, etc.). Mediante combinación con cafeína o efedrina, eventualmente pervitina, es posible eliminarlas las más de las veces.

La Teforina y la Neo-hetramina son excitantes y no deben administrarse, por lo tanto, después de las primeras horas de la tarde.

Muchos antihistamínicos se emplean también localmente bajo la forma de pomada. Para la acción profunda o reabsorción tiene una gran importancia la clase de vehículo empleado. Con un vehículo a base de eucerina o lanolina, la absorción es más lenta que con un vehículo de gelatina (Ilvin-gelee). En el primer caso, el efecto antihistamínico es más duradero (STÜTTGEN y KRAUSE, 1956).

VI. Otros preparados

Para el tratamiento sintomático del asma bronquial y de numerosos estados espásticos de base alérgica, se emplean, además de los antihistamínicos, otros varios productos medicamentosos. A ellos pertenecen sobre todo los espasmolíticos, los cuales suelen influir especialmente sobre los espasmos bronquiales.

De un buen broncospasmolítico hay que pedir que además de una acción lo más duradera posible, actúe de un modo netamente específico sobre la musculatura bronquial, sin afectar en lo posible a los restantes músculos. Este objetivo sólo se consigue en parte con la mayoría de los preparados investigados y que se hallan en el comercio.

Es un hecho generalmente conocido que precisamente el asma bronquial se halla sometido en gran manera a influjos psíquicos y que en el 45 por 100, aproximadamente, de todos los casos puede mejorarse transitoriamente con cualquier fármaco e incluso con un producto inactivo (placebo).

Para los fines prácticos tiene que parecer indiferente de buenas a primeras cuál sea el mecanismo de acción de un broncospasmolítico. Sin embargo, tiene importancia, aunque sólo sea para poder enjuiciar en cierta manera las diversas especialidades del comercio, el saber distinguir unos de otros los diferentes grupos de espasmolíticos. Los preparados más importantes y su punto de ataque se exponen en la tabla 14 adjunta. Todos estos preparados pueden actuar en ciertas circunstancias como broncospasmolíticos.

Tabla 14

Espasmolíticos

Modo de acción	*Preparados más importantes*
Substancias con punto de ataque directo sobre la musculatura lisa (independientemente de la inervación).	Papaverina, Eupaverina, Avacán, etc. Cafeína, Teofilina (Eufilina). Cuerpos nítricos (nitroglicerina, nitrito de amilo).
Simpaticomiméticos (substancias de acción adrenalínica).	Adrenalina, Noradrenalina, Efedrina, Aleudrina, Pervitina, Bencedrina, Preludrina, Ritalín.
Parasimpaticolíticos (substancias de acción anticolinérgica).	Atropina, Escopolamina, Bantina, Parpanit, Homatropina, etc.
Punto de ataque mixto (sólo parcialmente broncolíticos).	Novocaína i. v., Dehidasal, Octín, Sestrón, Stractil, Trasentina, Pavatrina, Spasmán, Dispasmol, etc. Algunos antihistamínicos y ganglioplégicos.

En solución acuosa (ampollas) algunos antihistamínicos se colorean con el tiempo. Las coloraciones ligeras carecen de importancia, ya que no modifican su acción y su tolerancia.

Ocupa un lugar especial el tratamiento intravenoso con anestésicos locales apropiados (procaína, etc.), el cual puede ser muy eficaz en los estados alérgicos y en el asma bronquial.

Los preparados de calcio reducen el peligro de alergización y amortiguan los estados alérgicos, sobre todo por su acción impermeabilizante de membranas y vasos. Para la sedación del sistema nervioso central han dado resultado algunos sedantes y pequeñas dosis de barbitúricos.

La ACTH y la cortisona pueden obrar también de un modo excelente en el asma bronquial crónica grave, siendo la ACTH más eficaz que la cortisona. Su acción es mejorada aún por la prednisona y la prednisolona. Bajo semejante terapéutica mejora también esencialmente la respuesta a los restantes broncolíticos y a veces incluso la hace posible. En muchos casos el tratamiento con estos preparados ha dado lugar a una supresión duradera, de meses, de los accesos, aunque no rara vez puede producirse también una recidiva a los pocos días. En el *status asthmaticus* puede ser a veces salvadora la inyección intravenosa de estos preparados. Con el fin de precaver posibles complicaciones secundarias graves, debería evitarse un tratamiento más prolongado, incluso oral.

El lector encontrará en la parte especial, las diversas conductas terapéuticas a seguir.

8

Constitución y herencia en las alergias

Por H. GREBE. FRANKEBERG-EDER

Nociones preliminares

El concepto de alergia fue explicado por v. PIRQUET como una predisposición reactiva específicamente alterada a causa de una diátesis de anticuerpos. Otras denominaciones (abreviadas e incompletas) que figuran en la tercera edición de la célebre obra de K. HANSEN, son las siguientes: hipersensibilidad, sensibilidad alterada, predisposición reactiva incrementada e idiosincrasia. Todas estas denominaciones no han podido tomar carta de naturaleza frente al concepto «Alergia» más amplio y más comprensivo, y gracias al cual todo médico puede expresar actualmente la esencia de las reacciones patológicas que tiene por base. En relación también con las bases constitucionales y heredobiológicas de las reacciones alérgicas, debe hacerse constar que éstas se producen a través de una predisposición reactiva específicamente alterada dentro del organismo en conjunto, o bien dentro de un órgano aislado o de un sistema orgánico, a consecuencia de una diátesis de anticuerpos.

Actualmente se admite el hecho de que las reacciones alérgicas de las más diversas clases aparezcan acumuladas en familias y con ello sean desencadenadas de alguna manera a través de una disposición hereditaria patológica. El problema de la participación genética y constitucional en la aparición de afecciones alérgicas agudas y crónicas, de las que se hablará aquí muy especialmente, no reside tanto en el hecho de su determinismo hereditario, cuanto en las muchas posibilidades de un juego combinado entre predisposición hereditaria y medio ambiente, y con ello en la diversidad de manifestación de las bases genéticas.

El clínico alemán W. WEITZ, benemérito por sus trabajos sobre herencia en medicina, y que actualmente vive casi octogenario en Hamburgo, manifestó una vez, a propósito de la relación entre herencia y aparición de alergosis, que el hombre podía volverse alérgico a algún estímulo en un momento dado cualquiera de su vida. Esto quiere decir que en todo hombre existe una barrera de altura variable que impide la aparición de reacciones alérgicas. También puede deducirse de ello que esta barrera más o menos alta de la predisposición alérgica es, en último término, expresión de la especial predisposición hereditaria de cada individuo.

Como explicación de esta comprobación hay que hacer observar que, según nuestros actuales conocimientos sobre la participación genética en la aparición de la tuberculosis y de otras enfermedades infecciosas, basados en un gran número de investigaciones de gemelos, como las realizadas por

primera vez en Alemania durante los últimos treinta años por DIEHL y VON VERSCHUER, pudo aclararse de un modo sorprendente el viejo problema de si existía una tuberculosis hereditaria.

En series de gemelos no seleccionadas, los gemelos univitelinos mostraban (Ez, Mz), según comprobaciones de DIEHL y v. VERSCHUER, confirmadas recientemente por investigaciones posteriores de MITZSCHERICH, un comportamiento concordante en las dos terceras partes de los pares de gemelos investigados, mientras que los gemelos bivitelinos (ZZ, DZ) sólo presentaban comportamiento concordante un tercio de los casos examinados y discordante los dos tercios restantes.

Según estas comprobaciones, uno de los métodos más valiosos para el esclarecimiento de las bases genéticas de las enfermedades humanas, pudo aclararse de un modo evidente que la aparición y el curso de una afección tuberculosa dependen, muy especialmente, de la respuesta de un organismo a la acción de un agente patógeno (el bacilo de la tuberculosis).

En las enfermedades alérgicas hay que admitir la existencia dentro del organismo de un proceso patogénico similar al que rige en la tuberculosis y en otras enfermedades infecciosas. Lo que en un caso se presenta como agente patógeno, se ofrece en otro como alérgeno más o menos específico que, en su calidad de antígeno extraño, provoca en el organismo la formación de anticuerpos que se traduce por una diátesis de anticuerpos y, con ello, por una determinada manifestación patológica dentro de las formas reactivas alérgicas conocidas.

En la última edición de su libro, HANSEN llama la atención sobre el hecho de que todo intento de establecer una ordenación esquemática de los procesos biológicos está más o menos condicionada por el tiempo. Tanto para favorecer la comprensión como para dar unidad a los conceptos, creemos oportuno basarnos en las definiciones dadas por HANSEN y adoptadas también por sus colaboradores en el tratado alemán.

En este libro, E. HANHART ha escrito (antes en Zurich y ahora en Ascona) el capítulo «Herencia y Constitución en Alergia». Por su experiencia de varios decenios, debe considerarse a E. HANHART, con el cual me une una amistad de varios años, como el mejor conocedor de las bases hereditarias y constitucionales de las reacciones alérgicas. Ello debe relacionarse, sin duda, con el hecho de que dicho autor, después de su primera publicación en el año 1923, ha escrito varias referatas de revisiones realizadas durante los años 1934-1937 sobre «Clínica hereditaria de las idiosincrasias» y, asimismo, en el tratado de «Biología hereditaria del hombre» (G. JUST, 1940), el capítulo «Patología hereditaria de los llamados signos de degeneración, de la diátesis alérgica y de las afecciones reumáticas».

Las observaciones de gemelos resumidas en este trabajo de revisión han sido finalmente reunidas por L. GEDDA en su obra *Studio dei gemelli* (Roma, 1951), junto con otras observaciones de gemelos aparecidas hasta el año 1951.

Es un hecho reconocido desde hace tiempo que, incluso enfermedades humanas admitidas indiscutiblemente como hereditarias, pueden presentar en una familia un cuadro clínico distinto que en otra. Todo médico experi-

mentado sabe que incluso la forma evolutiva de diversas enfermedades es más parecida en los miembros de una misma familia que en los correspondientes a diversas familias. La variabilidad interfamiliar de la mayoría de las enfermedades humanas con mayor o menor dependencia de la predisposición hereditaria es mayor que la variabilidad intrafamiliar en los parientes consanguíneos.

De ahí que no deba sorprender que incluso en el sector de las reacciones alérgicas hereditarias se encuentren dentro de familias muy determinadas formas de presentación análogas que se distinguen claramente de los cuadros patológicos aparecidos dentro de otras estirpes.

Además, debe hacerse observar que, al igual que en la Patología general, podemos observar también en Patología hereditaria humana reacciones más específicas y más inespecíficas frente a estímulos específicos e inespecíficos. Relacionado con las enfermedades alérgicas, esto quiere decir que conocemos familias en las que aparecen siempre, invariablemente, la misma forma reactiva patológica alérgica, mientras que en otras familias pueden aparecer sucesiva o conjuntamente varios cuadros clínicos que incluimos entre las afecciones alérgicas.

En genética humana llamamos generalmente genes dominantes a los que se manifiestan ya en dosis sencillas, es decir, cuando procede de uno sólo de los progenitores, mientras que se habla de genes recesivos cuando, para manifestarse, necesitan aparecer en dosis doble, es decir, que sean aportados por cada progenitor. Esto rige tanto para las acciones génicas normales como patológicas.

Dada la frecuencia de las reacciones alérgicas en nuestra población media actual, debido no solamente a una predisposición hereditaria específica o inespecífica, sino también a un aumento continuado de los estímulos exógenos que actúan como alérgenos, no es posible comprobar siempre si en caso de herencia existe un estado heterocigoto u homocigoto de un cuadro patológico determinado.

Todavía no puede afirmarse de un modo seguro si en las reacciones alérgicas existen diferencias en la gravedad del cuadro patológico, en grado simple o doble, es decir, en estado de heterocigosis u homocigosis. De ahí que tampoco sea posible afirmar categóricamente en algunos casos si existe un carácter hereditario dominante o recesivo.

De acuerdo con la nomenclatura de la Genética general y sobre la base de las numerosas investigaciones de familias, practicadas por HANHART y otros autores, actualmente debe admitirse, sin embargo, que muchas reacciones alérgicas se comportan como equivalentes frente a fuerzas evolutivas no alérgicas consideradas como alelos, y deben ser tenidas por intermediarias. Con todo, hay que hablar de «dominancia».

Para un claro análisis genético de las manifestaciones alérgicas patológicas del hombre, finalmente, constituye otra dificultad el hecho de que un determinado gen en su camino hacia la manifestación fenotípica, en el período evolutivo anterior o posterior al parto, se halla siempre más o menos bajo el influjo de la restante comunidad génica. Este influjo puede favorecer

o inhibir la manifestación de un gen determinado, hasta tal punto, que el gen no se ponga en absoluto de manifiesto. Respecto a la reacción alérgica esto significa que, por motivos las más de las veces no demostrables, un gen no pueda manifestarse bajo la forma de un trastorno alérgico. Así, pues, al igual que en otras muchas enfermedades internas, puede ocurrir también en las enfermedades alérgicas que una predisposición no se ponga de manifiesto en un sujeto afectado por ella. De esta manera pueden quedar indemnes una o más generaciones y no reaparecer determinados signos sino tras varias generaciones, a pesar de que éstos tengan por base un gen dominante aunque, desde luego, generalmente débil. Por lo tanto, no debe extrañar que ante tales comprobaciones con frecuencia se menosprecie la importancia de la masa hereditaria en el origen, tanto de los procesos alérgicos como de otras enfermedades.

Problemas constitucionales-biológicos

Ya al principio de las investigaciones patológicas sistemáticas en el hombre, se calificó a las enfermedades alérgicas de «enfermedades constitucionales» o también de «anomalías constitucionales», haciendo con ello referencia a lo que se entiende hoy generalmente por «constitución».

Ahora bien, tanto en clínica médica como en Biología general apenas existe un concepto que haya sufrido interpretaciones tan dispares como el de constitución. Por lo tanto, parece correcto tratar algunos problemas fundamentales dentro del marco del enjuiciamiento de las bases biológico-constitucionales para la génesis de las alergias.

La dificultad que aún hoy encierra el dar una clara interpretación y un juicio comprensivo acerca de todo lo que se oculta bajo la palabra Constitución, puede colegirse del capítulo «Konstitution» que en la cuarta edición del *Tratado de Medicina Interna* (VON BERGMANN, W. FREY, H. SCHWIEGK, 1954) expone F. CURTIUS a lo largo de 337 páginas con especial documentación.

Hay que destacar muy especialmente este trabajo.

En el mismo, F. CURTIUS trata del significado del concepto de constitución y de las tareas de la investigación sobre constitución, de la crítica del concepto de disposición, de la variabilidad y norma, así como del origen y configuración de la constitución, de formas de manifestación y de la patología de la constitución, según puntos de vista morfológicos y fisiológicos, sobre la disposición constitucional después de enfermedades y, finalmente, sobre la metódica de la investigación de la constitución y del diagnóstico de la misma, así como sobre el tratamiento.

En su libro *Körperbau und Charakter,* E. KRETSCHMER ha puesto de manifiesto las estrechas relaciones existentes entre constitución y genotipo, tal como sigue: «Entendemos por constitución, el conjunto de todas las propiedades individuales que se deben a la herencia, es decir, que están arraigadas en el genotipo». Lo peculiar de la constitución frente al genotipo lo

formula como sigue: «Queda bien claro que el investigador práctico de los problemas constitucionales nunca podrá separar netamente del concepto de constitución la modificación de la disposición hereditaria condicionada por estímulos externos, sobre todo de clase precozmente adquirida, si no se quiere llegar a definiciones totalmente ficticias, estériles y en el fondo también ilógicas; pues todo lo concreto viviente se nos da siempre como el producto de la acción recíproca entre disposición y medio ambiente».

Lo adecuado de esta definición, con respecto al enjuiciamiento de las bases biológico-constitucionales de las alergosis, lo podrá remarcar todo aquel que por propia experiencia clínica conozca hasta qué punto la acción recíproca entre disposición hereditaria y medio ambiente se traduce precisamente en las reacciones alérgicas por un calidoscopio de manifestaciones clínicas.

La relación entre genotipo y constitución, sobre la que hemos de volver una y otra vez al enjuiciar las bases de las formas reactivas alérgicas, la ha expresado W. LENZ (1949) de una manera muy bella y sencilla: «El genotipo es el conjunto de las disposiciones hereditarias; la constitución es la suma de las propiedades esenciales permanentes que se han desarrollado sobre la base de las disposiciones genotípicas en un medio ambiente determinado». Según eso, en los procesos biológico-constitucionales se tendrá que ver aquellas propiedades que para la manifestación de reacciones alérgicas, patológicas, sufren más o menos claramente en su desarrollo la acción del medio ambiente y cuyo impulso reciben en cierta manera de la masa hereditaria.

Tal como ha destacado, finalmente, HANHART de un modo especial, y tal como fue realzado también por KÄMMERER, entre constitución y disposiciones alérgicas existen tan sólo escasas correlaciones.

Mientras KRETSCHMER incluye, por ejemplo, al catarro del heno en la constitución esquizotímica, HANHART hace resaltar que entre los alérgicos, los tipos esquizoides son tan raros como los histéricos.

HANHART destaca muy especialmente que, tras una gran experiencia, puede confirmar la escasa tendencia al suicidio de los asmáticos, citada sobre todo por GUTMANN (1951), y que los alérgicos declarados desarrollan rara vez una esquizofrenia o una forma expresiva más leve del síndrome esquizofrénico.

El hecho de que en algunos alérgicos se encuentre una especial afectividad con un curso similar de sus reacciones alérgicas, lo interpretaba HANHART como un «paralelismo psicofísico». La mayor excitabilidad del sistema nervioso vegetativo y central conduce en los alérgicos a separaciones matrimoniales en un porcentaje superior al promedio. Una predisposición a las convulsiones en el sentido de crisis epilépticas o similares se encuentra tan excepcionalmente como la constitución atlética, frecuente, según investigaciones de KRETSCHMER, en los epileptoides.

Entre las peculiaridades biológico-constitucionales de los alérgicos citadas por HANHART, debe confirmarse que en los alérgicos se encuentran con frecuencia trastornos vasoneuróticos y, en cambio, menos disregulaciones vegetativas. Entre los trastornos vasoneuróticos, HANHART menciona una gran

tendencia al rubor y al sudor, así como trastornos en la irrigación periférica (pies fríos, sabañones y falta de irrigación accesional de los dedos). Sin embargo, según HANHART, no pertenecen al cuadro del alérgico los síntomas que van desde la debilidad vascular con acrocianosis hasta la enfermedad de Raynaud pronunciada.

Como es sabido, los alérgicos también tienden menos que otros a la arteriosclerosis y a la hipertensión. Su predisposición reactiva vasoneurótica conduce a una capacidad reactiva corporal y anímica acelerada. Según HAFTER, en el intervalo entre las manifestaciones alérgicas visibles en los alérgicos, rara vez se encuentran signos patológicos en el tubo gastrointestinal, incluyendo las alergias alimentarias, las dispepsias y la formación de ulceraciones.

En el terreno de las consideraciones sobre la constitución e interpretación de las manifestaciones alérgicas, también cabe mencionar que en los alérgicos la diabetes sacarina es menos frecuente que en el promedio general. Esto lo han podido confirmar estadísticamente HANHART, en sus extensas investigaciones realizadas en Suiza, sobre alergia en general, y E. P. JOSLIN, en los Estados Unidos, SCHLIAK (bajo la dirección de KATSCH) en Greifswald y GUTMANN en Jerusalén, en un gran número de enfermos asmáticos.

El hecho de que los alérgicos alcancen con frecuencia edad avanzada, HANHART lo ha podido atribuir, basándose en sus grandes estadísticas de Basilea y Zurich, a que los alérgicos enferman rara vez de carcinoma.

Resumiendo lo dicho sobre las relaciones entre Constitución y Alergia, puede decirse, de acuerdo con HANHART, que las peculiaridades en cierto modo caracterizadas corporal (leptosomático) y funcionalmente (esquizotímico) traen consigo que las predisposiciones en esencia heredadas no «puedan reportarse al denominador común de una mayor sensibilidad o de una especial tendencia a la formación de anticuerpos». Una afectividad característica con excitación rápida e intensa, así como un rápido retorno a la normalidad, muestran una conexión con la predisposición a las crisis alérgicas, la cual hace pensar también en una facilitación psíquica en el sentido de los reflejos condicionados.

Fundamentos de la predisposición alérgica

Si la esencia de las afecciones alérgicas debe buscarse en la existencia de una especial predisposición alérgica, habrá que contraponer entre los fundamentos que pueden conducir a una predisposición alérgica hereditaria, tanto a los datos encontrados en especies animales aisladas y en los representantes de las más diversas razas humanas, como a los hallados en determinadas familias o en individuos solamente. En sus exposiciones resumidas sobre la heredopatología de las afecciones alérgicas llamaron la atención sobre este punto tanto W. WEITZ (1940-1949) como E. HANHART (1940-1957).

El hecho citado por HANHART de que, por ejemplo, el cobaya muestra una tendencia mucho mayor que otros roedores a las reacciones de shock

anafiláctico, que puede considerarse de un modo absoluto como expresión de una intensa predisposición alérgica, es bien conocido de todo aquel que ha practicado alguna vez investigaciones experimentales en animales.

En la literatura médica se cita una y otra vez, como ejemplo de una sensibilización completa de una población, la observación de ANCONA, según la cual en una aldea italiana enfermaron en el año 1922/23 de asma bronquial todos los que trabajaban en la recolección a consecuencia del contacto con el ácaro del trigo *Pediculoides ventricosus*. La comprobación de si en este caso existieron diferencias familiares en la intensidad de la reacción asmática —lo cual es de suponer— también tendría importancia en observaciones análogas futuras para el problema de las peculiaridades genotípicas y constitucionales como base de la predisposición a la alergia.

El ejemplo dado por HANHART y según el cual B. BLOCH pudo sensibilizar tan intensamente con la primolina de la *Primula china* a ocho personas tenidas por no alérgicas, en las que produjo una idiosincrasia cuantitativa general a la primula, no debe conducir —tal como hizo observar ya HANHART— a una generalización.

Dada la predisposición alérgica de los hombres actualmente vivientes, parece tener especial importancia el problema del estadio de civilización y, asimismo en particular, el problema de la municipalización.

El problema de la herencia de la predisposición alérgica, finalmente, ha sido expresado de modo tácito por HANHART, a quien debemos investigaciones básicas sobre el mismo en estos términos: «En la predisposición alérgica nos enfrentamos con un atributo muy problemático desde el punto de vista genético sin tener en cuenta que todavía ignoramos qué es lo que realmente se hereda en este caso».

Sin embargo, el problema de si una predisposición alérgica en el sentido estricto es atribuible a una sola unidad hereditaria en el sentido de MENDEL, es decir, a un gen monohíbrido, puede considerarse actualmente por completo aclarado de acuerdo con HANHART y muchos otros autores. Aun cuando con anterioridad a las investigaciones fundamentales en familias, llevadas a cabo por HANHART, se había pensado también repetidamente en la posibilidad de una herencia recesiva, habrá que dar la razón a HANHART cuando, tras sus investigaciones en grandes grupos de familias suizas no seleccionadas, llega a la conclusión de que existe una dominancia; al enfermar uno de los padres, cabe esperar casi que el 50 por 100 de sus hijos sean igualmente alérgicos y que, si la enfermedad afecta a ambos progenitores, el porcentaje sea aproximadamente del 75 por 100.

El hecho de que BUCHER y KEELER hayan encontrado entre 118 descendientes de 28 ramas de una estirpe numerosa un 35 por 100 solamente por comparación con el 50 por 100 esperado, puede interpretarse con HANHART, independientemente de la posibilidad de no haber captado suficientemente reacciones alérgicas mínimas, en el sentido de que, según los hallazgos de la genética general, en la manifestación génica colaboran modificadores que la facilitan o la inhiben. Tales comprobaciones también pueden hacerse en todas o casi todas las enfermedades del hombre tenidas por hereditarias.

Los datos de la investigación en familias y gemelos actualmente disponibles permiten afirmar, sin lugar a dudas, que la predisposición a la alergia viene esencialmente determinada por la masa hereditaria de cada individuo. La comprobación realizada por G. DAHLBERG de que con respecto al problema de la herencia de la disposición alérgica todavía no existen datos suficientes, este distinguido genetista sueco la fundamenta en el hecho de que no se hayan realizado hasta ahora investigaciones comparativas en animales (falta de modelos para la herencia de una predisposición alérgica individual) y en que la aparición frecuente de predisposiciones alérgicas dentro de una familia también puede explicarse por la difusión que tienen precisamente las reacciones alérgicas y ser entonces la frecuencia familiar de las mismas puramente casual.

Las cifras referentes a la aparición de reacciones alérgicas entre la población blanca de los Estados Unidos oscilan, según numerosos datos, entre un 22,7 por 100 (SERVICE) y un 58 por 100 (VAUGHAN). La proporción de un 10 por 100 de alérgicos dada por HANHART y admitida también diez años antes por RAKEMANN para los Estados Unidos en conjunto, indica que, a pesar de las muy altas comprobaciones aisladas, uno de cada diez hombres que viven actualmente en Centro Europa y en los Estados Unidos, alberga una predisposición para la alergia de origen hereditario.

La dificultad para realizar exactas comprobaciones estadísticas sobre la frecuencia de las predisposiciones alérgicas está determinada, no solamente por las alergias realmente observadas, sino también por el problema referente al verdadero límite de las reacciones alérgicas. A este respecto hay que señalar, sobre todo, las reacciones cutáneas alérgicas que en los últimos años aumentan incesantemente y en las que juegan, sin duda, un gran papel el desarrollo de nuestra industria química y nuestro contacto corporal con las noxas que actúan como alérgenos juntamente con la predisposición hereditaria.

Cuando a finales de 1958 se extendió por toda Alemania una enfermedad infecciosa, desconocida hasta entonces por la mayoría de los médicos, que se acompañaba de una erupción cutánea generalizada, aparecieron en casi todos los enfermos un número tal de reacciones alérgicas que la enfermedad, de origen sin duda infeccioso, fue considerada al principio como una forma especial de alergia. El hecho de que la enfermedad y sus síntomas (exantemas urticáricos pruriginosos con reacciones febriles) obedeciese muy bien al tratamiento con antipiréticos inespecíficos y vitamina C y las más de las veces con calcio y antihistamínicos, hacía sospechar razonadamente una participación alérgica en dicha enfermedad que, después de recibir varias denominaciones, fue bautizda, finalmente, con el nombre de eritema infeccioso.

Sin embargo, el ejemplo de esta enfermedad puede demostrar que, dado el indudable incremento de la predisposición alérgica de la Humanidad ultracivilizada, haya que contar en el futuro con intensas reacciones alérgicas en el curso de las enfermedades infecciosas.

El problema del mecanismo genético de las predisposiciones alérgicas en sentido estricto ha sido especialmente estudiado por los autores americanos A. S. WIENER y sus colaboradores J. ZIEVE y J. H. FRIES, reseñando HANHART brevemente estos trabajos y exponiéndolos junto con sus resultados en un cuadro sinóptico. Este cuadro sinóptico, que se reproduce también a continuación, comprende una nota sobre las proporciones medias de MENDEL en el curso hereditario intermediario de la diátesis alérgica admitido por WIENER, ZIEVE y FRIES. En este cuadro, HH significa un individuo homocigoto libre; hh un homocigoto con predisposición para la alergia y enfermo ya antes de los diez años; Hh heterocigotos que son las más de las veces (en un 5/6) portadores latentes y más rara vez (en un 1/6) alérgicos manifiestos (después de los doce años). Si se admite como correcta la tesis de WIENER, ZIEVE y FRIES, que HANHART toma también en consideración junto a su concepto de un curso hereditario dominante respecto a las bases genéticas de la predisposición a la alergia, resultan las posibilidades de combinación siguientes (según WIENER, ZIEVE y FRIES y HANHART) (véase la página 220).

El hecho de que en el problema de la manifestación de una predisposición alérgica hereditaria existan, junto a la intensidad de una acción irritativa alergénica y de la reacción hereditaria a este estímulo, diferencias especiales también en la reacción temporal a un estímulo semejante, las cuales nos dan una nueva visión sobre la participación del genotipo en el proceso alérgico, viene a complicar todavía más la problemática que se está discutiendo.

En primer lugar, debe establecerse que, de acuerdo con otras muchas reacciones patológicas reconocidas como hereditarias, toda reacción alérgica que se manifieste ya durante los primeros años de la vida orienta de un modo especial hacia la parte correspondiente al genotipo. Esta comprobación debe tenerse por válida incluso en el caso de que algunas reacciones precoces consideradas como alérgicas, como el asma infantil o quizá también el pílorospasmo, puedan involucionar espontáneamente, si bien hay que reconocer con HANHART que la demostración resulta difícil.

A base de sus investigaciones en familias, con 191 sujetos de experimentación (104 hombres y 87 mujeres) de todas las edades con asma bronquial, y de sus investigaciones comparativas en familias de 200 sanos, SCHWARTZ llegó a la conclusión de que el asma, la rinitis vasomotora, la neurodermitis y probablemente también la fiebre del heno, tenían no solamente un origen hereditario, sino también estrechas relaciones patogenéticas. Los datos de correlación estadísticos encontrados por SCHWARTZ en sus familias asmáticas correspondían a una predisposición alérgica cuya penetrancia era de 40 por 100 para el gen considerado por él como dominante. Según SCHWARTZ, del matrimonio de un asmático con una pareja sana, resultan 50 por 100 portadores del gen para la predisposición alérgica y que, de ellos, un 20 por 100 estaban enfermos (13 por 100 nuevamente con asma, 7 por 100 con fiebre del heno, rinitis vasomotora y neurodermitis).

Las proporciones medias de Mendel en el curso hereditario intermediario de la diátesis alérgica

Según A. S. WIENER, J. ZIEVE y J. H. FRIES, expuestas por E. HANHART

I. Ambos progenitores *fenotípicamente libres.*	
a) Ambos progenitores fenotípica y genotípicamente libres:	HH × HH = 4HH (ningún progenitor tiene un alelo para la diátesis alérgica).
b) Un progenitor fenotípica y genotípicamente libre, el otro con tara genotípica:	HH × **Hh** = 2HH + 2**Hh** (de estos últimos 1/6 son alérgicos después de la pubertad y 5/6 alérgicos latentes).
c) Ambos progenitores heterocigotos para la disposición diatésica alérgica:	**Hh** × **Hh** = HH + 2**Hh** + **hh** (los últimos son todos manifiestamente alérgicos *antes de la pubertad*).
II. Un progenitor alérgico manifiesto, el otro normal.	
a) Un progenitor alérgico manifiesto *antes de la pubertad,* un progenitor feno- y genotípicamente libre:	**hh** × HH = 4**Hh** (todos los hijos heterocigotos, de ellos 1/6 alérgicos *tras* la pubertad).
b) Un progenitor alérgico manifiesto *antes de la pubertad,* un progenitor heterocigoto:	**hh** × **Hh** = 2**hh** + **Hh** (la mitad de los hijos homocigotos o heterocigotos).
c) Un progenitor *heterocigoto* tarado, el otro *homocigoto* libre:	**Hh** × HH = 2HH + 2**Hh** (la mitad de los hijos *homocigotos* libres, 1/2 manifiestamente alérgicos *después* de la pubertad).
d) Ambos *progenitores* heterocigotos, uno de ellos manifiestamente alérgico:	**Hh** × **Hh** = HH + 2**Hh** + **hh** (véase Ic).
III. Ambos progenitores *manifiestamente* alérgicos.	
a) Ambos progenitores manifiestamente alérgicos *antes de la pubertad:*	**hh** × **hh** = 4**hh** (todos los hijos enfermos *antes de la pubertad*).
b) Un progenitor alérgico *antes de la pubertad* y el otro después:	**hh** × **Hh** = 2**hh** + 2**Hh** (la mitad de los hijos alérgicos *antes* de la pubertad y 1/12 sólo *después* de la pubertad).
c) Ambos progenitores sólo se vuelven manifiestamente alérgicos *después de la pubertad:*	**Hh** × **Hh** = HH + 2**Hh** + **hh** (véase Ic).

HANHART ha comprobado además que, tal como lo indican sus propias investigaciones, la fiebre del heno «es una expresión mucho más fiel de predisposición alérgica» que el asma.

Este autor sostiene la opinión de que, además de la fiebre del heno, toda otra predisposición reactiva alérgica bajo la forma de una verdadera alergosis puede originarse también por vía no alérgica. Esto rige especialmente, según HANHART, para las formas de alergia vasomotoras tales como urticaria, edema de Quincke y jaqueca. De hecho, con una observación precisa de tales reacciones se podrá comprobar en la práctica médica que éstas apare-

cen más a menudo en enfermos cuyas familias estaban hasta entonces indemnes de manifestaciones alérgicas.

Durante un viaje por España había comido con verdadero placer, hace ya varios años, durante largo tiempo, cigalas, gambas y crustáceos semejantes que no existen en mi país. Sólo hacia el final de mi viaje reaccioné al consumo de un plato especial, integrado esencialmente por dichos crustáceos, que había ya comido en otros sitios, servido en el puerto de Barcelona, con un exantema urticárico agudo que desapareció de nuevo rápidamente tras la toma de algunas tabletas de un preparado antihistamínico. Ni antes ni después de este proceso agudo he presentado una reacción alérgica, como tampoco ninguno de mis familiares. Es, pues, seguro que para la manifestación de predisposiciones alérgicas, incluso hereditarias, es necesario, junto a la presencia de los genes indispensables para ello, la existencia en la gran mayoría de las reacciones alérgicas de un impulso provinente del exterior en el sentido de una acción irritativa sobre el organismo. Incluso la fiebre del heno que HANHART considera fuertemente determinada por el genotipo, necesita para su aparición el alérgeno polínico cuya importancia en la dependencia estacional de las reacciones vasomotoras y en la aparición temporal del cuadro patológico durante la floración de las hierbas se pone claramente de manifiesto en todos y cada uno de los casos.

El hecho de que una reacción alérgica pueda manifestarse de una manera muy distinta en los mismos individuos y en sus familiares también ha tratado de explicarlo W. WEITZ en el sentido de que «el sujeto predispuesto a la alergia a menudo está sensibilizado frente a varios genes y que la naturaleza de la afección alérgica depende de la predisposición reactiva del organismo y ésta, a su vez, de diversos factores, también, sobre todo, de la edad». Para explicar esta comprobación, WEITZ expone el caso de un alérgico que, de lactante, presentó una costra láctea, en su primera infancia una urticaria por fresas, en su adolescencia un catarro del heno y, más tarde, un asma bronquial y prurito de ano. Mientras que el padre había padecido jaqueca y frecuentes crisis de cólicos mucosos, el hermano del sujeto observado había sido tratado por W. WEITZ de jaqueca y varios ataques de edema de Quincke. Aunque, por lo general, el cuadro de las reacciones alérgicas en el seno de una familia determinada no es tan abigarrado como en este caso, debe darse por sentado y a modo de resumen que, *junto a formas de expresión específicas y más inespecíficas de la predisposición alérgica,* parece existir en cuanto a su manifestación una *dependencia del grado de la sensibilización, de la edad, del equilibrio hormonal y del metabolismo.*

Resultados especiales de la investigación de gemelos en la diátesis alérgica

Tras haber insistido repetidamente en la exposición general que antecede sobre las bases heredobiológicas de la predisposición alérgica, en el hecho de que ésta se manifiesta en algunas estirpes de una forma más específica y

unitaria que en otras, al estudiar a continuación los especiales resultados de las investigaciones hasta ahora disponibles sobre el problema de la herencia de las alergias, será preciso substituir el nombre de enfermedad alérgica, quizá demasiado resumido, por el concepto más amplio de diátesis alérgica. Semejante proceder también parece indicado porque, de acuerdo con la labilidad de la manifestación génica, se encuentran una y otra vez, junto a alérgicos pronunciados, otros miembros familiares con reacciones alérgicas apenas perceptibles. Si sólo se viesen estas personas ligeramente alérgicas se tendería a descuidar o a menospreciar la disposición hereditaria patológica base de su reacción. De ahí que deba realzarse muy especialmente el hecho de que la investigación de la herencia de formas alérgicas determinadas o incluso generales sobre la base de investigaciones de grupos familiares, sólo conduce a resultados valorables y correctos cuando se estudia una serie no seleccionada de familias, lo más grande posible, y cuando en la correspondiente investigación de las mismas se practica en lo posible un estudio personal de todos y cada uno de los miembros de la familia. El método de la encuesta por carta no puede ser en modo alguno suficiente dado el numeroso contingente de formas reactivas alérgicas. Una investigación sistemática de las familias y asimismo de los gemelos, que todavía son necesarias para la ampliación de nuestros actuales conocimientos sobre las bases heredobiológicas de la diátesis alérgica hasta los graves estados patológicos, resultarán por ello, con frecuencia, realmente engorrosas. Sin embargo, el resultado alcanzado en cada caso compensará con creces las molestias ocasionadas.

Entre las reaccciones alérgicas patológicas cuya aparición depende en mayor o menor grado del genotipo, hay que mencionar las siguientes: alergia polínica (fiebre del heno), asma bronquial, hemicránea (jaqueca), alergias alimentarias y medicamentosas, enfermedades cutáneas alérgicas (edema de Quincke, urticaria, eczema, etc.).

Formas alérgicas especiales

Aun cuando en la mayoría de las familias, como sabe todo médico práctico, en que con frecuencia se presentan reacciones alérgicas, se encontrarán sucesivamente varias de estas manifestaciones alérgicas cuando se realice una investigación sistemática, parece justificado el estudio en capítulos separados de las distintas formas alérgicas especiales antes citadas.

Alergia polínica (Fiebre del heno)

HANHART ha podido comprobar, una y otra vez, en sus extensas investigaciones en familias de alérgicos, que existen familias con un gen especial para la alergia polínica.

Así, entre 99 descendientes de un profesor de la Universidad de Basilea que alcanzó avanzada edad y siempre estuvo libre de alergia, pero que se

casó sucesivamente con dos hermanas con tara alérgica (la primera murió a los 29 años a consecuencia de una grave alergia polínica), HANHART pudo comprobar lo siguiente:

En ambos matrimonios la mayoría de los hijos fueron pronunciadamente alérgicos con predominio de la alergia polínica. En la generación de los nietos también se encontró, junto a la dominancia de la «fiebre del heno», asma, neurodermitis, urticaria y jaqueca. Con una mujer que sufría cólicos mucosos (desencadenados por fresas) un alérgico polínico de esta estirpe tuvo, de los 45 a los 55 años, cinco hijos de los cuales tres padecían «fiebre del heno», uno jaqueca y otro urticaria. En otro matrimonio de esta estirpe, en el que ambos consortes eran alérgicos polínicos, dos hijos presentaban los mismos síntomas que sus padres. En una rama lateral de esta estirpe de alérgicos polínicos de HANHART, también pudo comprobarse que, en los hijos de padres con alergia polínica, volvía a predominar esta alergia.

La aparición de una alergia polínica similar en cuatro generaciones sucesivas y la relación 1:1 frecuentemente hallada entre hijos enfermos y sanos, indica que sólo la alergia polínica puede heredarse como característica hereditaria dominante simple.

Las experiencias de HANHART, al observar en la alergia polínica un síntoma guía de la predisposición alérgica, toda vez que sólo puede ser provocado por el mecanismo de la reacción antígeno-anticuerpo, se pueden comprobar una y otra vez en muchas de las reacciones alérgicas que encontramos en nuestra práctica diaria al redactar simplemente la anamnesis familiar. Con todo no hay que olvidar que la alergia polínica sólo puede producirse cuando se da una determinada exposición (floración de la hierba) y que mediante un cambio de clima o la búsqueda de regiones exentas de alérgenos (islas, clima costero) puede obviarse en todo momento la reacción patológica de una alergia polínica, sobre todo en los casos graves. Esto vale particularmente para los casos de asma polínica que forma el 10 por 100 de todos los enfermos de alergia polínica.

En el círculo familiar de los enfermos de «fiebre del heno» también a menudo se encuentra la rinitis vasomotora como una forma de manifestación de una alergia polínica patológica.

Sin embargo, en la práctica también se puede comprobar la afirmación de HANHART de que la rinitis vasomotora se encuentra a menudo en las familias como síntoma alérgico independiente. Hemos conocido una familia en la que, en el curso de tres generaciones, nueve personas enfermaron de la misma rinitis vasomotora sin otra reacción de «fiebre del heno». En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta, con HANHART, la práctica de una anamnesis minuciosa y de cutirreacciones diversas y, en caso necesario, la permanencia en una cámara libre de alérgenos.

Dado que, según las investigaciones de HANHART y sus colaboradores RENSTEINER y WEY, entre los portadores de una alergia polínica se encuentran no sólo a miembros de la población campesina, sino también a muchos de los enfermos de la ciudad pertenecientes a las más diversas clases sociales, hay que hacer referencia asimismo a la especial importancia que reúne la

investigación en gemelos para la refinada patogenia de la alergia polínica y para el problema del influjo ejercido por el genotipo.

Según la última exposición de conjunto de las investigaciones en gemelos publicada por GEDDA (1951), que fundamentalmente se basa en los datos aportados por SPAICH y OSTERTAG, así como por HANHART, se aprecia el claro predominio de los EZ (MZ) frente a los ZZ (DZ) en cuanto a la afectación simultánea de alergia polínica y, asimismo, en cuanto al curso clínico. Tanto en los gemelos examinados como en los pertenecientes a familias de alérgicos con predominio de alergia polínica, se trata más a menudo de sujetos con profesiones intelectuales que de sujetos con labores predominantemente corporales. En futuras series de gemelos no seleccionadas habrá de tenerse en cuenta, así como la proporción de sujetos examinados de la ciudad y del campo y el problema de la especificidad o no especificidad de una predisposición a la alergia polínica respecto de la cual no concuerda, al parecer, la concepción de COCA sobre una especificidad particular exclusiva.

De los estudios de gemelos realizados por SPAICH y OSTERTAG, así como por HANHART, en los que se encontraron frecuentes reacciones alérgicas con predominio de alergia polínica en los familiares (véase fig. 412 del libro de GEDDA), debe considerarse como típica la siguiente observación de HANHART:

Dos gemelos monovitelinos de 45 años padecían desde los 16 años una intensa alergia polínica que, en la época de la floración de la hierba, les impedía trabajar. En uno de ellos, las manifestaciones eran tan intensas (asma polínica) que le asaltaban ideas de suicidio. En el otro gemelo aparecían después de tomar ciertos medicamentos (preparados salicílicos) alteraciones cutáneas en las manos y tras la ingestión de fresas, tendencia a las náuseas. Con una ligera excitabilidad psíquica ambos tenían una gran vitalidad, no eran sensibles a los cambios atmosféricos ni tampoco a los catarros. De los diez hermanos sólo uno mayor sufría una fuerte idiosincrasia polínica y su hijo una afección de mediana gravedad. En el círculo familiar de un par de gemelos monovitelinos con alergia polínica, examinados por SPAICH y OSTERTAG, se pudo demostrar la presencia de diez alérgicos polínicos afectados con la misma intensidad.

Estos ejemplos pueden demostrar que ni aún en el caso de investigación en gemelos hay que descuidar el estudio de los familiares.

Asma bronquial

Mientras que las formas hereditarias de alergia polínica son relativamente raras incluso en la edad escolar y más raras aún antes de la misma, el asma bronquial de origen alérgico aparece ya, las más de las veces, en niños entre 1 y 3 años. En este caso, las formas precoces hereditarias de asma bronquial se combinan con frecuencia con alteraciones cutáneas tales como eczemas muy pruriginosos o reacciones urticáricas.

No se andará muy descaminado si se considera que las manifestaciones asmáticas primarias, especialmente de los niños, son expresión de una reacción alérgica determinada por el genotipo, mientras que las «reacciones asmá-

ticas» que aparecen secundariamente a continuación de bronquitis o traqueobronquitis inespecíficas, a menudo hay que considerarlas tanto como expresión de una predisposición alérgica como —quizá con mayor frecuencia— una sensibilización secundaria.

Como es sabido, el síntoma clínico asma bronquial representa, con su aparición en forma de crisis que se suceden a intervalos más o menos grandes, un cuadro patológico extremadamente complejo en cuya producción intervienen no sólo factores alérgicos, sino también nerviosos y psíquicos. En favor de la parte psíquica habla sobre todo el hecho de un tratamiento por entrenamiento autógeno o medidas psicoterapéuticas semejantes.

Al igual que en la historia de la investigación de la alergia polínica, en la historia de la investigación del asma también han contribuido de un modo especial los portadores de esta enfermedad. Esto vale sobre todo para el internista francés TROUSSEAU y el clínico alemán TRAUBE, los cuales padecían crisis asmáticas y consideraron como causa de las mismas la coincidencia de estos tres factores: disposición, substancia exógena (alérgeno) y un momento psíquico-situación.

Para el enjuiciamiento de la personalidad del asmático merece destacarse la comprobación de HANHART de que el asma bronquial del adulto, por lo menos, constituye mucho más a menudo que la fiebre del heno un estigma pronunciado de nerviosidad constitucional. La conciencia de esta labilidad psíquica es lo que, según HANHART, impide a muchos asmáticos el contraer matrimonio.

A pesar de la crisis típica de asma, resulta tan complejo como su patogenia la naturaleza y duración de las crisis así como la posibilidad de un pronóstico. Como es sabido, existen formas de asma bronquial infantil graves y extremadamente graves que involucionan posteriormente, de la misma manera que —con mayor frecuencia— existen formas de asma que se agravan con los años.

Ambas formas pueden ser expresión de una disposición hereditaria específica y asimismo pueden observarse junto a otras reacciones alérgicas y alternar con ellas en la misma familia.

Entre las familias de asmáticos investigadas por HANHART, algunas muestran tales particularidades que éstas, mejor que cualesquiera de las consideraciones teóricas, pueden ilustrar la polisintomatología de los cuadros alérgicos en el círculo de los asmáticos alérgico-constitucionales.

Así, HANHART estudió a fondo una familia ya examinada anteriormente por RITTER y pudo comprobar en cuatro generaciones sucesivas un asma bronquial multiforme en numerosos miembros familiares. Junto a las manifestaciones asmáticas se encontraron diversas reacciones alérgico-alimentarias, diátesis exudativa, colecistopatías y prurito, distintos síntomas de nerviosidad constitucional y diversas disregulaciones vegetativas.

En una familia patricia de Basilea, en la que HANHART pudo encontrar en los últimos 150 años revisados 14 asmáticos graves, de sus 60 descendientes adultos sólo 11, o sea, 1/5 exactamente, enfermaron de nuevo de un asma grave. En conjunto, HANHART (1940) ha examinado 34 cuadros fami-

liares de asmáticos con más de 1.200 miembros de los mismos (entre ellos 311 alérgicos, de los cuales, a su vez, 100 eran asmáticos). Otro autor pudo comprobar que la probabilidad de que un hijo de un asmático pudiese enfermar a su vez de asma bronquial alérgica era relativamente pequeña. Entre las taras familiares de estas familias de asmáticos, HANHART pudo encontrar una frecuencia mucho mayor de epilepsías, psicopatías y psicosis que en la alergia polínica. HANHART ha podido comprobar que sólo un 10 por 100 de todos los enfermos de alergia polínica adquieren también un asma polínica y que sólo un 8 por 100 de los alérgicos polínicos muestran una combinación con un asma bronquial de otra clase.

El problema de la correlación entre el asma bronquial y el hipertiroidismo ha sido defendido por H. CURSCHMANN y negado por A. HANSE. Respecto a la cuestión de un predominio exógeno o endógeno para la predisposición asmática, tiene importancia el hecho de que incluso en el caso de los ascárides de acción irritativa alergénica intensa, bien conocida, el grado de la reacción alérgica depende de la predisposición alérgica endógena y, por lo tanto, hereditaria.

El que también exista un asma bronquial de origen alérgico alimentario, con lo que se afirma un modo genético enteral, viene a completar la multiplicidad de las posibilidades desencadenantes del asma. La diversidad de las condiciones previas necesarias para el asma se pone de manifiesto asimismo en nuestra inseguridad al intentar una separación entre las raíces alérgicas y las neuropsíquicas. También es conocida la correlación entre los tipos longilíneos y asma bronquial, aunque debe evitarse el tomar como expresión de un tipo constitucional el tórax insuflado de un asmático crónico con su bronquitis enfisematosa.

Ya con anterioridad a la época de los antihistamínicos se había llevado a cabo repetidamente el empleo de la histamina como prueba para solucionar el problema de un asma alérgica o no alérgica.

Con respecto al problema de la herencia del asma bronquial se comprueba, al igual que en la alergia polínica, una modalidad hereditaria generalmente dominante al demostrar directamente la misma reacción asmática o una reacción parecida en una sucesión directa de generaciones. Esto también vale, especialmente, para los casos en los que pueden desencadenarse estados asmáticos por alérgenos diversos y obtener una respuesta distinta a los mismos. Como sea que en la patogenia de las crisis asmáticas encontramos una y otra vez la participación de sobrecargas psíquicas (excitaciones o acciones análogas frecuentes del exterior), en toda anamnesis familiar de asmáticos bronquiales se podrá encontrar un calidoscopio de alérgenos y de reacciones alérgicas.

Al parecer, no existen diferencias en los portadores homocigotos y heterocigotos de genes para la predisposición alérgica con asma bronquial. Asimismo, ulteriormente pueden mejorarse las formas juveniles de asma bronquial aparecidas con doble sobrecarga paterna. Junto a sensibilizaciones espontáneas también existen, sin duda, desensibilizaciones espontáneas.

Dada la diversidad del cuadro que presentan las familias asmáticas con las reacciones asmáticas cambiantes y su alternación con otros trastornos asimismo alérgicos, cabía esperar que los resultados de la investigación en gemelos no aportase tampoco ninguna unidad en las manifestaciones de concordancia ofrecidas por los EZ (MZ). GEDDA (1951) ha expuesto en su trabajo los casos de gemelos asmáticos publicados hasta 1951 y en él se ha referido de un modo especial a los datos aportados por SPAICH y OSTERTAG, así como a otros datos aislados. Pares EZ (MZ) totalmente concordantes se oponen a otros pares con grandes discordancias. Entre los aparentemente discordantes existen también aquellos en los que, al igual que el par ya mencionado con asma bronquial en uno y dermatitis en otro, han aparecido distintas reacciones alérgicas según el alérgeno que haya entrado en acción.

Las investigaciones en gemelos realizadas hasta ahora en relación con el asma, adolecen del defecto de estar sujetas a una cierta selección. Algunas de ellas se han publicado con el fin de destacar una especial concordancia y otras, como por ejemplo, las de KAHLER y WEBER, proceden de series de gemelos en las que originariamente se prestó atención a otras enfermedades y los datos relacionados con el asma fueron recogidos accidentalmente. En los gemelos no seleccionados de SPAICH y OSTERTAG sólo dos de los siete EZ (MZ) mostraron una concordancia completa respecto de un asma bronquial; por dos veces la pareja no asmática del par de gemelos manifestó posteriormente una pronunciada alergia de otra clase. Tres EZ (MZ) mostraban discordancia con todo; en las familias de estos EZ discordantes se encontró una frecuencia inusitada de reacciones alérgicas. De 14 ZZ (DZ) con asma bronquial sólo un par era concordante. En siete casos se encontró que la pareja no asmática presentaba otra reacción alérgica. A pesar del escaso número de observaciones de gemelos disponibles hasta la fecha se puede comprobar, sin embargo, un claro predominio de concordancia en los GM (M) por comparación con los GB (B). Según eso, no se podrá dudar de la base predominantemente hereditaria de la mayoría de los casos de asma cuyo origen exógeno no sea demostrable. Dada la complejidad del síndrome asmático a consecuencia de la alergia y de la excitación neuropsíquica, cabe esperar, sobre todo en el asma bronquial, que una investigación en gemelos exacta y extensa, con una serie lo más representativa y no seleccionada posible, enjuiciada con estrictos criterios de diagnóstico diferencial y etiopatogénicos, todavía nos proporcione con seguridad una ampliación esencial de nuestros conocimientos sobre el problema genotipo y asma bronquial.

Hemicránea (Jaqueca)

La jaqueca es una de las enfermedades alérgicas que se ha reconocido como cuadro patológico relativamente tarde, teniendo como base en la mayoría de los casos típicos, una predisposición alérgica hereditaria. El número de las formas de jaqueca no alérgicas ha sido valorado por especiales conocedores de la misma, como HANHART y WEITZ, en todavía menos de lo que

aún hoy se admite generalmente. Sin embargo, hay que hacer constar que cada vez se ha impuesto más la idea de una jaqueca alérgica de origen predominantemente hereditario como estigma familiar especial o síntoma parcial de una predisposición alérgica no específica.

Al igual que en otras enfermedades alérgicas, también ha sido un médico —y por cierto el neurólogo parisién LASÈGUE— quien en la historia de la jaqueca ya llamó la atención en el año 1873 sobre la relación entre las crisis jaquecosas hereditarias y las substancias irritativas alimentarias. En la actualidad también es posible comprobar, en muchos casos de jaqueca hereditaria, la existencia de una noxa alimentaria. En el propio LASÈGUE apareció a los 18 años de edad el primer ataque de jaqueca tras el consumo de chocolate. Entre los 20 y 21 años sufrió especialmente de ataques de jaqueca tras el consumo de chocolate, aunque posteriormente desaparecieron. El médico de Ginebra, E. RAPIN, realizó observaciones semejantes en muchos enfermos que, tras el consumo de chocolate o cacao, reaccionaban con intensos ataques de jaqueca que llegaban incluso hasta la pérdida transitoria de la visión.

Entre las formas de jaqueca de tipo hereditario cabe considerar a la hemicránea oftálmica como la más grave, no sólo a causa de su especial sensibilidad dolorosa, sino también debido a sus síntomas oculares de gravedad cambiante. Parece ser que el físico HELMHOLTZ padecía esta forma de jaqueca y, además, una alergia polínica. F. ROHRER (1951) publica sus propias molestias ocasionadas por una jaqueca oftálmica que en su juventud se acompañaba de asma bronquial y, más tarde, de eczema, y en cuya familia el padre y una hermana estaban afectados de alergia alimentaria. Bajo la dirección de W. WEITZ, su discípulo FR. SCHILLING (1923), de Tübingen, ha publicado la frecuente asociación de jaqueca y asma bronquial, urticaria y colitis mucosa.

Cabe destacar aquí la frecuente aparición de estreñimiento espástico y hemorragias urinarias en enfermas afectas de jaqueca.

En su libro *Allergische Diathese und allergischen Erkrankungen* (1926), H. KÄMMERER ha resumido en los signos siguientes la etiología alérgica de las formas de jaqueca hereditarias:

Desencadenamiento de las crisis de jaqueca tras el consumo de albúminas por vía oral, eosinofilia, descenso de la tensión arterial y leucopenia, posibilidad de desensibilización por medio de peptona y cutirreacción positiva.

E. HANHART ha llamado la atención sobre la importancia adicional que tienen los datos obtenidos de familias con reacciones alérgicas similares o idénticas. También hay que hacer constar que la crisis de jaqueca típica se reconoce fácilmente, por cierto, en todo momento a causa de su carácter de crisis típica e intensa.

Como es sabido, la aparición de la jaqueca en forma de crisis siempre ha dado motivo a comparaciones con la epilepsia o el círculo epileptoide, pero hasta este momento no es posible dar una respuesta decisiva sobre el problema de una correlación positiva o negativa.

Una diferencia entre jaqueca y epilepsia consiste no sólo en la localización y la sintomatología, sino también, sobre todo, en que, como es bien sabido, la jaqueca aparece como estigma alérgico aislado con especial frecuencia en mujeres y en que, no sólo la mayor frecuencia de las crisis ocurre durante la menstruación, sino que también la desaparición de las mismas en el climaterio habla claramente en favor de la participación de factores hormonales.

Mientras que la jaqueca y el asma aparecen en el mismo enfermo con relativa rareza, sin embargo los datos familiares indican la existencia de una aparición cambiante intrafamiliar de ambos procesos, lo cual no puede considerarse ya, desde luego, como puramente casual. HANHART ha pretendido explicar la aparición relativamente rara de jaqueca y asma bronquial en un mismo enfermo por el hecho de que los jaquecosos son predominantemente simpaticotónicos, mientras que los asmáticos son de carácter vagotónico.

Algunos investigadores (por ejemplo, H. CURSCHMANN) adscriben al síndrome jaqueca los dolores periumbilicales de la infancia y los vómitos acetonémicos recidivantes. Dado que los factores alimentarios tienen que jugar un papel esencial, el problema del factor alimentario en las formas de jaqueca hereditaria nos parece susceptible de una ulterior aclaración a través, sobre todo, de investigaciones muy intensas y detenidas de familias y tomando en consideración todos los «síntomas espásticos».

Si se comparan los sujetos afectos de jaqueca con otros alérgicos, se encuentran con frecuencia individuos pertenecientes a profesiones intelectuales en quienes el trabajo intelectual fatigante tiene que jugar sin duda un papel decisivo como factor desencadenante. Junto a la dietética, en muchos casos de jaqueca, desempeñan con toda seguridad un papel patogenético importantes los trastornos psíquicos así como también las disregulaciones vegetativas.

Con el fin de ser completos, digamos asimismo que a muchos enfermos con jaqueca hereditaria indudable los tratamos con buenos resultados terapéuticos con una dieta pobre en proteínas y grasas.

De acuerdo con su frecuente génesis alimentaria, en familias jaquecosas, con mayor frecuencia que en asmáticos, también se encuentran edemas de Quincke, urticaria y —algo sorprendentemente— trastornos de la circulación periférica y casos de síndrome de Menière.

Si se consideran los datos actuales sobre la investigación de familias con predominio de jaqueca genuina, entonces se puede encontrar con especial frecuencia un *curso hereditario dominante simple* para este estigma alérgico, aunque, como es natural, también se producen no rara vez variaciones en la manifestación y, con ello, una dominancia más irregular.

En un árbol genealógico reproducido por WEITZ se encontraron, entre 22 personas de una familia investigada por SCHILLING, 15 enfermos jaquecosos en cuatro generaciones, de los cuales 10 sufrían al mismo tiempo urticaria y otras reacciones alérgicas que tienen preferentemente una traducción dermatológica.

Los 45 sujetos con jaqueca examinados por SCHILLING tenían 149 hermanos de los cuales 65 padecían enfermedades alérgicas y, de ellos, a su vez, 49 también padecían jaqueca.

La importancia de la investigación en gemelos para el ulterior estudio etiológico de la jaqueca se desprende de los datos obtenidos por SPAICH y OSTERTAG. De diez GM con jaqueca todos eran concordantes respecto de una alergia y seis lo eran respecto de la jaqueca. En cinco GB se encontró cuatro veces concordancia respecto de una alergia y dos veces respecto de la jaqueca. Hay datos que hablan, en cada caso, en favor de la elevada participación del genotipo en la aparición de la jaqueca.

Alergias alimentarias, alergias medicamentosas, enfermedad sérica

Aunque la jaqueca muchas veces reconoce un origen alimentario, en una exposición de conjunto de las bases genéticas en las restantes alergias alimentarias y también para el enjuiciamiento del problema de si las alergias medicamentosas dependen del genotipo, quisiéramos seguir la reciente clasificación de HANHART que se agrega a la clasificación de los distintos grupos de alergia hecha por autores norteamericanos.

Como sea que, según las investigaciones de COCA, el 90 por 100 de la población blanca de los Estados Unidos sería «*food-allergic*» (ROWE encontró un 35 por 100, PIPES un 50 por 100 y VAUGHAN un 60 por 100), apenas será posible obtener ante una proporción de alérgicos alimentarios tan elevada una aportación al problema de la herencia que sea exactamente mensurable.

El problema de la importancia del genotipo en las alergias alimentarias y medicamentosas es más fácil de resolver en Europa que en los Estados Unidos porque, debido probablemente a un modo de vida más juicioso y a un menor abuso de medicamentos, la población media de Europa todavía no está sensibilizada en tan alto grado como en América del Norte.

Como ejemplo de una «sensibilización polivalente extrema» de tal naturaleza, HANHART aduce el de una doctora en ejercicio cuya madre padecía jaqueca y en cuya familia (prima, hermano de la madre, padre de la madre) se habían dado casos de asma. Esta doctora tuvo en su infancia *Crusta láctea*, después asma bronquial (con mejoría tras padecer difteria a la edad de doce años), a los once años diarreas y aftas después de consumir mantequilla; a los trece años, alergia polínica (por polen de trigo) y opresión gástrica con eructos tras el consumo de pan blanco. Posteriormente, aquejaba intensas náuseas tras pequeñas dosis de opiáceos, un síndrome de Raynaud inicial después de trabajar durante tiempo con formalina y una urticaria generalizada intensísima con edema de glotis después de una inyección de suero antidiftérico. La permanencia en algunos lugares polvorientos le causaba rinitis vasomotora. La piel se volvía rugosa y áspera con el jabón y la lana.

No cabe duda de que en esta doctora se producía una reacción alérgica intensísima y variada al someterse a la exposición prolongada de las más

variadas substancias irritativas y de un modo semejante a las aparecidas en su familia.

De las investigaciones especialmente minuciosas de HANHART, quien muestra asimismo alergia frente a la leche y productos lácteos, se desprende que, en las alergias alimentarias y también en los grupos de alergias ya descritos, en general se produce una *elección de órgano* concorde en el sentido de HANSEN, y que con ello también pueden aparecer determinadas formas de alergia alimentaria así como asma, alergia polínica o jaqueca como una especial peculiaridad familiar.

Así, HANHART ha podido examinar una estirpe en la que en cuatro generaciones de una familia constituida predominantemente por músicos y estudiosos, aparecían vómitos explosivos graves que llegaban hasta el colapso, como único síntoma alérgico, tras el consumo de queso, carne de cerdo, pollo, esturión, ostras, langosta o espárragos. En ningún miembro de esta estirpe apareció jamás urticaria u otra reacción cutánea alérgica.

Junto a sus datos que hablan pronunciadamente en favor de la herencia, HANHART también ha podido observar alergias alimentarias cuyo origen sería predominantemente «psíquico». Esto podría significar que en las alergias alimentarias hay que prestar especial atención a la anamnesis.

Entre las alergias alimentarias observadas por dicho autor hay que añadir aquí los síntomas alérgicos gastrointestinales que aparecen tras el consumo de huevos y pescado. LAROCHE, BELAIEFF y ELLINGER pudieron seguir asimismo durante cuatro generaciones una alergia específica al huevo de gallina como signo hereditario dominante simple. Un par de gemelos univitelinos examinados por HANHART en el que, tras el consumo de huevos al plato, aparecían dolores abdominales intensos, padecía asma bronquial al igual que otros seis miembros de la familia a lo largo de tres generaciones. En esta familia se habían observado, además, alergias gastrointestinales tras el consumo de chocolate, miel y col ácida, así como urticaria después de comer fresas y tras las picaduras de insectos, y también crisis de jaqueca.

En una familia de Nápoles, estudiada por MORACCI, existió, en cinco generaciones, una alergia a la mantequilla y al queso.

Según las observaciones de que se dispone actualmente, las alergias intestinales familiares pueden ser desencadenadas también, además de por la col fermentada, por arándanos rojos, cebollas, cebolletas, puerro, mostaza, apio e incluso camomila.

En una familia sensible al puerro, HANHART ha considerado que actuaba como alérgeno el aceite de mostaza-alilo.

El problema de una interdependencia o relación entre alergias alimentarias y alergias medicamentosas surge en aquellas familias en las que ambas formas de predisposición alérgica aparecen una junto a otra.

Así, LEHNER y RAJKA (1927) han publicado el caso de una familia en la que, además de alergias alimentarias frente a crustáceos, huevos de gallina, leche y fresas, también aparecieron alergias medicamentosas frente al opio (y derivados), bromo, aspirina y atropina en tres generaciones sucesivas.

Entre los medicamentos que con frecuencia provocan manifestaciones alérgicas familiares, HANHART ha podido comprobar en tres miembros de una familia la acción nociva del arsénico, algunas veces del piramidón y, además de la del bromo y yodo, la de los derivados del luminal. Lo mismo parece suceder con la quinina, aunque en un caso de frecuente aparición familiar, dicho autor admitió la existencia de una «hipersensibilidad» en lugar de una verdadera alergia (1958). Sin embargo, en una exposición de conjunto anterior (1940), HANHART reproducía el árbol genealógico de una familia alérgica en la que un miembro de la misma (médico) sufría una idiosincrasia a la quinina provocada por una exposición especial. Así, pues, al estudiar el problema del origen hereditario o no hereditario de las alergias medicamentosas, también sería necesario comprobar siempre la posibilidad de una exposición profesional o desencadenada por un temor exagerado a la enfermedad. Para un esclarecimiento definitivo de los hechos aquí estudiados, será preciso recurrir a los árboles genealógicos familiares elaborados con especial cuidado.

HANHART (1940) publicó el caso de una familia del norte de Alemania en la que de siete hijos de una madre jaquecosa, seis de ellos habían presentado reacciones alérgicas (urticaria, jaqueca) y de ellos cuatro (entre los cuales figuraban dos médicos) una enfermedad sérica pronunciada. Un acúmulo familiar semejante de reacciones patológicas al suero puede aparecer tanto después de la primera inyección como —lo más frecuente— después de la segunda. Una observación de HANHART demuestra que en los miembros de una misma familia pueden aparecer graves reacciones alérgicas tras una aplicación de suero, unas veces después de la primera inyección y otras después de la segunda, con lo cual se indica asimismo la necesidad de extremar las precauciones al aplicar suero curativo a los miembros de familias alérgicas.

Se cita el caso de dos hermanos que a los 12 y 23 años, respectivamente, después de una primera inyección de suero de caballo, reaccionaron inmediatamente después de la segunda inyección con fiebre alta y una urticaria muy pronunciada, y en uno de ellos, además, aparecieron vómitos incoercibles, varias crisis de tetania, albuminuria, cilindruria y reacción linfática en la sangre; en el otro, más resistente en conjunto, un grave colapso. En la familia, una tía materna tuvo un shock grave ya después de la primera inyección de suero de caballo, y dos primos, por el lado paterno, graves crisis de enfermedad sérica con lesión renal y hepática.

Enfermedades cutáneas alérgicas

Parece indicado practicar un estudio especial de las reacciones cutáneas alérgicas, así como de enfermedades más graves, porque es en el sector del órgano cutáneo donde precisamente será posible observar un continuado aumento de trastornos patológicos aparecidos sobre la base de una predisposición alérgica.

Esto vale tanto para las alteraciones agudas en el sector de la piel, entre las que debemos contar la urticaria y el edema de Quincke como síntomas alérgicos bien conocidos, como para las alteraciones cutáneas más crónicas entre las que el eczema alérgico y la neurodermitis representan típicas reacciones de hipersensibilidad sobre la base de una carencia de substancias protectoras de la piel.

No cabe duda de que la urticaria, con sus diversos grados de manifestación, constituye actualmente una de las enfermedades alérgicas más frecuentes y asimismo pertenece, seguramente, al grupo de enfermedades cuyo aumento se prosigue ininterrumpidamente.

De mis propias experiencias citadas anteriormente podría deducir que la frase de WEITZ, de que todo individuo puede volverse alérgico alguna vez en el curso de su vida, encuentra fácil confirmación en lo que concierne a exantemas urticáricos. El hecho de que la enfermedad infecciosa —eritema infeccioso aparecido en Alemania en el otoño de 1958 y anteriormente citada— obedeciese especialmente bien al calcio, además de la vitamina C, indica que las eflorescencias cutáneas pruriginosas, incluso sin un carácter urticárico pronunciado, pueden explicarse a menudo por una eliminación histamínica, pero que, al aparecer una exposición masiva dentro de una población sensibilizada, puede hacer especialmente difícil la búsqueda de una predisposición alérgica como base de dichas alteraciones.

La mayoría de los casos de urticaria son seguramente de origen alimentario. De ahí que en la urticaria, tal como lo han demostrado las observaciones en familias mencionadas al estudiar las alergias alimentarias, deban buscarse también preferentemente las noxas de este tipo que puedan desencadenar y poner de manifiesto la predisposición alérgica hereditaria. El hecho de que alérgenos similares puedan provocar en miembros de la misma familia unas veces alergia entérica y en otros miembros familiares urticaria, habla en favor de la misma clase de reacción en el sector de la mucosa intestinal y en el sector de la piel.

La siguiente observación particular puede demostrar qué formas de urticaria hereditaria pueden originarse también sobre una base no intestinal o sobre el terreno de una acción sérica. Un alumno de 14 años, hijo de un guarda forestal, exhibió un exantema urticárico pocos días después de haberse clavado en un dedo una astilla al partir madera de haya, mostrándose resistente a la terapéutica y dando motivo con ello a su ingreso en una Clínica Dermatológica Universitaria, donde le tuve en observación. Se pudo comprobar, sin lugar a dudas, que existía una idiosincrasia a la madera de haya y que la astilla de esta madera había desencadenado un cuadro patológico urticárico atípico. Al ser interrogado el padre de este muchacho me dijo que también él había tenido una erupción cutánea semejante hacía años al producirse en el bosque una herida por desgarro. Hay que suponer, por lo tanto, que en ambos casos se había producido una sensibilización percutánea frente a la madera de haya sobre la base, probablemente, de una predisposición alérgica hereditaria específica.

En el terreno de las reacciones cutáneas alérgicas hereditarias también hemos de incluir el llamado edema de Quincke en el que, como es sabido, pueden producirse manifestaciones que pongan en peligro la vida a través de un edema de la glotis. El hecho de que en determinadas familias se limite el edema de Quincke a la órbita y en otras se produzcan preferentemente edemas de la glotis, debe interpretarse como indicio de que, respecto al característico edema de Quincke, también existen, seguramente, ciertas disposiciones locales de carácter hereditario.

El carácter alérgico de las tumefacciones del rostro en el sentido de un edema de Quincke se puede demostrar —al igual que en muchas reacciones alérgicas— no rara vez por la eosinofilia del cuadro hemático, tal como pudo comprobarse recientemente en una enferma de 29 años con tumefacciones recidivantes en la mitad inferior derecha del rostro. El carácter alérgico del proceso se pudo aclarar por los datos encontrados en la madre quien, además de una evidente eosinofilia, sufría repetidamente exantemas urticáricos y también padecía una colecistopatía crónica.

Todas estas numerosas investigaciones en familias hablan en favor de una herencia dominante simple. En una familia norteamericana estudiada por CROWDER y CROWDER (1917) murieron quince personas de edema de la glotis en cinco generaciones.

En una familia suiza publicada por SCHUBIGER en 1923 y estudiada después por HANHART, se observaron en cinco generaciones 30 casos de edema de Quincke —de ellos cinco muertes sin signos de una predisposición alérgica general—. En las personas afectas de edema de Quincke, éste alternaba, en parte, con dolores abdominales, vómitos y síntomas renales.

HANHART (1957) publica un ejemplo especialmente ilustrativo sobre el abigarrado cuadro de familias alérgicas en las que pueden aparecer sucesivamente un edema de Quincke, manifestaciones cutáneas alimentarias y otras reacciones alérgicas.

En un matrimonio entre primos de primer grado (ambos contrayentes con cefaleas periódicas) nacieron los hijos siguientes:

1) Un hijo con eczema crónico; su hijo, urticaria por fresas.
2) Hija con eczema por arándanos, cólicos intestinales tras consumo de patatas y huevos al plato; su hijo, edema de Quincke y rinitis vasomotora; una hija, urticaria y, otra hija, jaqueca después de comer chocolate.
3) Hija con edema de Quincke, soltera.
4) Hijo con edema de Quincke, soltero.
5) Hija con obesidad, soltera.
6) Hija con colecistopatía.
7) Hijo con bronquitis crónica, reumático.
8) Hija con edema de Quincke, trastornos oculares, soltera.
9) Hijo reumático.

El problema de las relaciones entre *enfermedades alérgicas y reumatismo* que surge en esta familia y al que también pertenece el problema de la

gota así como el del «artritismo», puede dejarse de lado en este capítulo porque, de lo contrario, se rebasaría el estrecho marco de las enfermedades alérgicas.

Respecto al problema de la herencia de las reacciones cutáneas alérgicas, aportan, sin embargo, su correspondiente complemento los datos de investigaciones en gemelos obtenidos por SPAICH y OSTERTAG que damos a continuación:

1) Hermanos de 24 años (MV) que desde los 10 años sufren de catarro del heno y de jaqueca tras el consumo de chocolate, mahonesa y pasteles. Una hermana mayor padece alergia alimentaria frente a las cebollas y la leche; el padre padece alergia polínica y la madre jaqueca.

2) Dos estudiantes de medicina de 23 años (MV) con prurito en la cabeza después de comer arándanos. Uno de ellos sufre, además, de jaqueca desde la edad escolar, afección que, al igual que otras reacciones alérgicas, son frecuentes en la familia.

3) Gemelas univitelinas de 32 años, con «diátesis basedowiana», con urticaria por frío y una de ellas también tras el consumo de fresas. La madre Basedow y su abuela asma.

4) Gemelas univitelinas de 15 años de edad, con idéntica urticaria tras el consumo de fresas, peras y manzanas desde los cinco años.

5) Gemelos univitelinos de 34 años de edad, con urticaria por fresas y vómitos al oler fresas, y reacción urticárica sólo en uno de ellos con los cambios de temperatura. Padre y abuelos con asma.

6) Gemelos univitelinos de 18 años de edad, con alergia entérica (malestar después de tomar leche, cebollas y rábano rusticano) y urticaria en sólo uno de ellos frente a la mermelada de melocotón y albaricoque.

7) Un par de gemelas bivitelinas de 29 años de edad con urticaria concordante después de tomar leche fresca, frambuesas y fresas, demuestra que en los gemelos bivitelinos, también pueden aparecer reacciones alérgicas alimentarias y ser éstas eventualmente expresión de una predisposición alérgica hereditaria. El padre era asmático y la madre jaquecosa.

Estas observaciones aisladas de gemelos pueden dar idea concluyente de la especial importancia que también puede tener un estudio especialmente minucioso de los gemelos para la futura investigación de la alergia.

9

Anatomía patológica e histopatología de las enfermedades alérgicas

Por J. BALÓ. BUDAPEST

La anatomía patológica e histopatología de las enfermedades alérgicas ha experimentado un notable desarrollo durante los últimos decenios. El conocimiento de los signos anatomopatológicos e histopatológicos de la anafilaxia, especialmente de la inflamación hiperérgica como manifestación de la alergia hística se debe, sobre todo, a RÖSSLE y su escuela. Dice RÖSSLE, con razón, que no existe manifestación histológica alguna que pueda demostrar el carácter alérgico de un proceso. Y, sin embargo, existen muchas alteraciones histológicas que orientan hacia un estado alérgico. La inflamación hiperérgica representa un grado de los fenómenos inflamatorios más intenso de lo que cabría esperar por la pura y simple acción de un antígeno. Las manifestaciones alérgicas pueden ser el resultado de alteraciones de la permeabilidad vascular y producir edema. Pero la alergia también puede aparecer bajo la forma de una hemorragia, lo que hay que admitir en la púrpura de Schoenlein-Henrich o *Peliosis rheumatica,* y se observa, asimismo, en la púrpura cerebral. Las manifestaciones de la alergia también pueden provocarse en la experimentación animal. Los síntomas que se manifiestan por hemorragias exhiben el cuadro del fenómeno de Sanarelli-Schwartzman. De la misma manera que las reacciones alérgicas pueden discurrir bajo las más diversas formas, así también pueden ser muy variables las alteraciones histológicas. En su estudio sobre la alergia hística, H. KÄMMERER menciona la clasificación de B. M. BOHRED: La primera forma, la alergia necrotizante, fenómeno de Arthus, muestra el curso más rápido; la segunda forma, la alergia anafiláctica, que aparece juntamente con reacciones exudativas, se desarrolla con menor intensidad; tiene un curso todavía más lento la tercera forma, o alergia granulomatosa, y es muy lenta la cuarta forma de reacción hística conocida por hialinosis amiloidea. VON ALBERTINI cita, entre las manifestaciones histológicas de la alergia, la necrosis fibrinoide, eosinofilia, la hiperactividad funcional de la musculatura lisa, el tipo de alergia anafiláctica y la alergia infectiva, el tipo tuberculínico de la alergia.

La forma más grave de la anafilaxia es la muerte anafiláctica, que a menudo aparece en pocos momentos, de suerte que no existe tiempo suficiente para que se desarrollen alteraciones anatomopatológicas o histopatológicas muy profundas. Pero si el estado anafiláctico dura más tiempo, entonces pueden demostrarse manifestaciones histopatológicas. La enfermedad sérica o la hipersensibilidad frente a determinados fármacos pueden conducir, por ejemplo, a la muerte anafiláctica. La enfermedad sérica puede aparecer con exantema, edema, tumefacciones articulares y enfisema pulmonar.

En los casos que se prolongan es posible observar histológicamente la degeneración fibrinoide del tejido conjuntivo, que también aparece en el reumatismo. Ya que el reumatismo, esta afección alérgica tan investigada, evoluciona con una transformación fibrinoide del tejido conjuntivo, con frecuencia se la consideró como signo histológico de la alergia. La transformación fibrinoide del tejido conjuntivo puede aparecer en cualquier punto del tejido de sostén y, por cierto, bajo la forma de fenómeno de Arthus, es decir, como una necrosis que se desarrolla en el organismo sensibilizado bajo la acción del antígeno. El punto de ataque de la noxa alérgica es, muy a menudo, el sistema vascular, donde sufren la necrosis tanto las fibras musculares lisas y colágenas, como las fibras elásticas. La destrucción de las fibras elásticas es una consecuencia de las inflamaciones hiperérgicas, como lo es la transformación fibrinoide de las fibras colágenas.

Por su importancia, las alteraciones del sistema nervioso ocupan un lugar destacado entre las alteraciones orgánicas. En el shock anafiláctico el sistema nervioso puede presentar alteraciones agudas como edema o hemorragias, aunque en los casos prolongados, las manifestaciones patológicas consisten en radiculitis, neuritis, mielitis, parálisis de Landry y encéfalomielitis. Las encéfalomielitis alérgicas muestran el rasgo común de conducir a una desmielinización perivascular.

Una manifestación acompañante de las noxas alérgicas es la eosinofilia, la cual no sólo aparece en la sangre, sino que también puede hallarse en los tejidos. En el asma bronquial se encuentran asimismo células eosinófilas en la mucosa bronquial. Los cristales de Charcot-Leyden proceden de la desintegración de las células eosinófilas. Pero estas células también aparecen en los infiltrados pulmonares fugaces. La eosinofilia de base parasitaria se origina naturalmente de la misma manera que otras eosinofilias alérgicas cuando el organismo se hace hipersensible frente a las albúminas procedentes del parásito.

SCHULTZ y DALE han comprobado que en el shock anafiláctico se produce una concentración de las fibras musculares lisas. Los órganos que contienen este tipo de fibras, como los bronquios, el intestino, los vasos, son por lo tanto, órganos de shock, y la musculatura lisa el tejido de shock.

El tipo de alergia anafiláctica se caracteriza por la contractura de la musculatura lisa. A este tipo pertenecen el asma bronquial y, además, los estados espasmódicos del intestino y de las arterias.

Entre las manifestaciones alérgicas ocupan un lugar especial los granulomas alérgicos. El bacilo de Koch puede desencadenar una reacción productiva cuyo resultado es el tubérculo. Los tubérculos sólo pueden originarse en el organismo alérgico. La alergia tuberculínica es provocada por la proteína del bacilo de Koch; la formación de células epitelioides y gigantes se debe a los fosfátidos existentes en el cuerpo del bacilo de Koch. Los polisacáridos del bacilo provocan, en cambio, la emigración de los leucocitos polinucleares. Es por eso que RÖSSLE afirma que el tubérculo no es ningún producto mixto de las propiedades del agente patógeno y de la capacidad defensiva constitucional del huésped.

En el caso de que desaparezca la hipersensibilidad tuberculosa, la inundación de la sangre con bacilos tuberculosos no provoca tubérculos en los tejidos, sino necrosis miliares. Es así como se origina la sepsis tuberculosa agudísima o tifobacilosis de Landouzy. Los granulomas alérgicos se observan en las enfermedades siguientes: tuberculosis, sífilis, lepra, actinomicosis, muermo, linfogranulomatosis, linfogranuloma inguinal, reumatismo, enfermedad de Bang, tularemia, fiebre tifoidea, ileítis regional (enfermedad de Cronin), micosis fungoides, histoplasmosis, coccidioidomicosis, granuloma eosinófilo, periarteritis nudosa, lupus eritematoso diseminado, blastomicosis y moniliasis.

Finalmente, la hialinosis amiloidea constituye una reacción alérgica de desarrollo muy lento. Según LOESCHKE, el amiloide es un producto especial de la precipitación de la hialina, es decir, considera al amiloide como una unión antígeno-anticuerpo contra la albúmina de los leucocitos. Es condición previa de la formación de amiloide que el organismo sea muy sensible a la albúmina de los leucocitos y que, a través de una retención de pus, llegue al torrente circulatorio una gran cantidad de antígeno. LETTERER pudo demostrar que la albúmina alterada del organismo puede convertirse en antígeno.

A continuación estudiaremos algunos ejemplos de las enfermedades alérgicas.

La anafilaxia aguda mortal del hombre

El shock anafiláctico agudo puede aparecer a consecuencia de inyecciones repetidas, o incluso aisladas, de suero y también bajo la acción de fármacos. A continuación queremos comunicar algunas observaciones prácticas importantes, una de ellas es la anafilaxia por penicilina.

El 16 de febrero de 1956 se había admitido en la II Clínica Médica de la Universidad de Budapest, a una mujer de 48 años que, a los 16 años de edad, había enfermado de poliartritis y carditis reumática. Desde entonces existía una lesión doble de la válvula mitral que, en 1942, condujo a la descompensación. Desde dicha fecha fue tratada con preparados de digital y, de vez en cuando, con Kombetín, Novurit y Diafilina. Durante cinco años existió arritmia absoluta. Unas 5 a 6 semanas antes, y en relación con una cura de Kombetín, apareció en todo el cuerpo una urticaria acompañada de tumefacción de párpados y rostro. Tras la administración de Novurit aparecieron las mismas manifestaciones. Una semana antes, la enferma se había frotado la boca con una pomada de penicilina, hinchándosele a continuación el rostro y apareciendo vesículas.

El día de su ingreso en la Clínica se practicaron distintas cutirreacciones en las caras de extensión de ambos antebrazos, en el antebrazo derecho y parte superior una intradérmica con 0,1 c. c. de Novurit, en la inferior con 0,1 de Kombetín y, en la parte más inferior, con 0,1 de Neoadigán —un preparado de digitalis lannata—. En el antebrazo izquierdo se inyectó de la misma manera, en la parte superior, 0,1 c. c. de Diafilina, en la inferior 0,1 c. c. de suero salino fisiológico y, en la parte más inferior, 1.000 unidades de penicilina cristalizada. En el sitio de la inyección de Neoadigán aparecieron, al cabo de dos minutos, una rubicundez difusa y pequeñas vesículas. En el antebrazo izquierdo, en el punto de localización de la pápula de penicilina, apareció una tumefacción. A pesar de la administración de Senogén y Synopén, la enferma murió alrededor de 15 minutos después.

En la autopsia encontramos un corazón que pesaba 480 g y una insuficiencia y estenosis de la válvula mitral juntamente con estasis en los órganos internos, hidrotórax bilateral y ascitis. Los párpados y los labios estaban edematosos. Además existía edema de glotis (figura 1) y enfisema pulmonar. Histológicamente se comprobó en el punto correspondiente a la

intradermorreacción con penicilina, la presencia de hiperemia, edema y tumefacción del endotelio de los capilares, así como infiltración leucocitaria perivascular. En otros órganos existían manifestaciones de estasis, apreciándose en uno de los riñones un antiguo infarto.

Aunque la enferma también mostraba hipersensibilidad frente al Neoadigán, debe considerarse el caso como de alergia a la penicilina. El shock anafiláctico había sido desencadenado por la penicilina utilizada para la prueba cutánea. De esta observación se desprende que cuanto menores son las alteraciones anatomopatológicas e histopatológicas encontradas, tanto más rápido ha sido el desarrollo del shock anafiláctico.

La anafilaxia penicilínica puede aparecer, como es sabido, en el marco de la enfermedad sérica. Entre los autores que han descrito un shock anafiláctico de curso mortal cabe citar a los siguientes: BELL, FISHER, FEINBERG, COLLINS-WILLIAMS y VINCENT, BROWN y BIERLEIN.

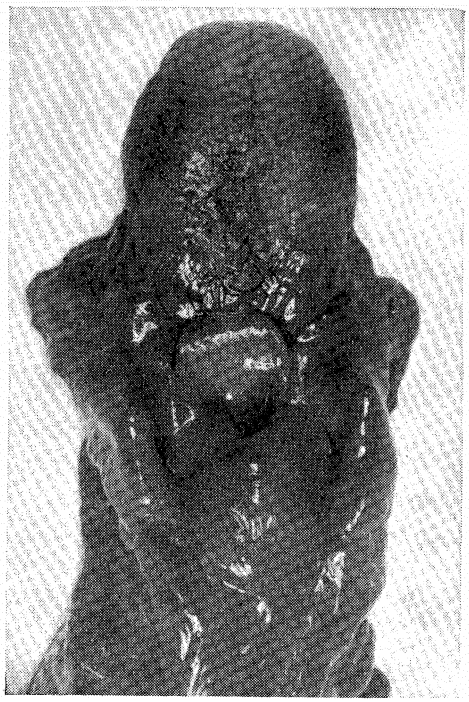


FIG. 1. — Edema de glotis en la alergia penicilínica. Mujer de 48 años.

Desde el punto de vista práctico, parece importante que también la vacunación profiláctica contra la poliomielitis —vacuna de Salk— puede provocar complicaciones mortales. E. UEHLINGER publicó uno de tales casos: una niña de 4 años y medio enfermó dos días después de la segunda inyección de vacuna Salk con manifestaciones de una parálisis de Landry de curso rápidamente progresivo.

La penicilina también se emplea para la preparación de vacunas. La vacuna de la poliomielitis que contenga penicilina puede desencadenar un shock anafiláctico en individuos sensibilizados a dicho antibiótico.

Finalmente, los antibióticos y tuberculostáticos, como estreptomicina, PAS e INH también pueden provocar graves complicaciones anafilácticas. Sobre semejantes complicaciones han aparecido trabajos de J. B. CAVANAGH, MCLETCHIE y STEVENSON. De manera análoga, ya eran conocidas las complicaciones nerviosas de origen alérgico tras el empleo de sulfonamidas (FISHER y GILMOUR).

Miocarditis aislada de Fiedler

FIEDLER describió en 1900 la miocarditis intersticial aguda, una inflamación del miocardio que aparece súbitamente con escalofríos. Enfermaban sobre todo individuos jóvenes y apenas se observaba fiebre, aunque era fre-

cuente la aparición de albuminuria y ligeras manifestaciones irritativas de los riñones. La enfermedad se limita al miocardio, quedando indemnes los demás órganos. El pronóstico es desfavorable, durando la enfermedad, por término medio, 5 a 17 días, aunque no está totalmente excluida la posibilidad de mejoría. En la autopsia se encuentra una hipertrofia cardíaca moderada, difícil de explicar. Sin embargo, histopatológicamente pueden distinguirse dos formas: la difusa y la granulomatosa. Es característico de la primera que, entre las fibras musculares, aparezca un infiltrado constituido por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, eventualmente con escasos leucocitos; también pueden encontrarse células gigantes, observadas en primer lugar por SCHMORL, quien las distinguió perfectamente de las células gigantes de Langhans, considerándolas de procedencia miógena. En la forma granulomatosa aparecen diminutos nodulillos en el corazón, parecidos a tubérculos o gomas, pero en los que no se encuentra ni el bacilo de Koch ni el Treponema pálido. En los granulomas se desarrollan necrosis. Tras la remisión del proceso, queda una extensa fibrosis.

Se ha considerado que esta enfermedad es provocada por un virus filtrable basándose precisamente en la comprobación practicada por HELLWIG y SCHMIDT de que, a partir de una miocarditis encontrada en monos antropoides, podía aislarse un virus con el cual era factible provocar una miocarditis y encefalitis en ratones, hámsters y cobayas. El virus podía inocularse por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intracraneal e intranasal. Una de las principales propiedades de este virus consiste en que es cardiotropo y no muestra identidad con ninguno de los virus conocidos.

FRENCH y WELLER describieron en 1942 una miocarditis intersticial en seres humanos, conejos, ratas y ratones aparecida bajo la acción de sulfonamidas. El 50 por 100 de los sujetos tratados con sulfonamidas enfermaría de miocarditis. Dado que la gravedad de la inflamación no guarda relación con la dosis, dichos autores suponen que la alteración debe atribuirse a idiosincrasia, sobre lo cual también orienta el carácter eosinófilo de la infiltración.

H. SIKL observó en 1935 la miocarditis eosinófila en una mujer de treinta y seis años que, tras un tratamiento con Bismogenol y Neosalvarsán, sufrió una grave dermatitis y falleció con los síntomas de una insuficiencia cardíaca. Histopatológicamente se encontró una miocarditis difusa con intensa infiltración eosinófila y cristales de Charcot-Leyden. Se observaron necrosis focales y proliferaciones tuberculoides con células gigantes que mostraban un parecido con la miocarditis de Fiedler. La sangre de la enferma había dado una reacción de Wassermann positiva, pero la anamnesis era, por lo demás, completamente negativa por lo que respecta a la sífilis. En los cortes no pudieron hallarse ni bacilos de Koch ni espiroquetas.

Junto a su caso, SIKL publicó otro (autopsiado por FINGERLAND) de miocarditis eosinófila. En este caso apareció una dermatitis en un joven tratado durante el primer estadio de la sífilis con bismuto y Neosalvarsán. El enfermo murió de insuficiencia cardíaca y en los cortes histológicos se encontró una miocarditis eosinófila con cristales de Charcot-Leyden en el miocardio.

Además, en el corazón, riñones, bazo y testículos, se encontraron focos tuberculoides en la vecindad de las pequeñas arterias, sin que fuese posible demostrar en dichas localizaciones la presencia de bacilos de Koch ni de espiroquetas. Según SIKL, también STOECKENIUS, NELSON y ZALKA han hecho, sobre los casos citados, las correspondientes observaciones.

Y. L. RAPOPORT considera a la miocarditis de Fiedler como de origen alérgico e histológicamente distingue tres formas: la inflamatoria-infiltrativa, la distrófica y la mixta. RAPOPORT también atribuye al sistema nervioso un papel en la producción de las formas vasculares de la miocarditis alérgica.

Reumatismo

En el año 1904, ASCHOFF describió los pequeños nodulillos que aparecen en el miocardio en el curso del reumatismo y que, considerados como característicos de éste, se denominan desde entonces nódulos de Aschoff. Se trata de nodulillos redondos o fusiformes, del tamaño de 0,1-0,5-0,8 mm, aproximadamente, y que aparecen en la vecindad de los pequeños vasos en estrecha relación con la adventicia (fig. 2). En la periferia del nódulo se distribuyen las células a modo de roseta, mientras que en el centro se encuentra una zona necrótica. Los nódulos contienen fibrocitos, linfocitos, células plasmáticas, algunos leucocitos polinucleares y eosinófilos. Son características las células gigantes multinucleadas que se encuentran en el nodulillo, las cuales son más pequeñas y contienen menos núcleos que las células gigantes de Langhans. Según ASCHOFF, los nodulillos se formaban bajo la acción de un virus a partir de la primera proliferación de las células de la adventicia, siendo las necrosis de carácter secundario. Según TALALAJEW, lo primario es la alteración del tejido conjuntivo en el nodulillo reumático; tiene un carácter exudativo-degenerativo, es decir, primeramente se comprueba la tumefacción mucosa del colágeno así como la eliminación del exudado fibrinoso, viniendo a continuación la proliferación celular.

Hasta que KLINGE no esclareció la naturaleza de las alteraciones reumáticas en su relación con el organismo en conjunto, los nodulillos de Aschoff habían constituido la base anatomopatológica del reumatismo. Según KLINGE, en el curso de la enfermedad reumática no son los nodulillos reumáticos la alteración primaria, sino las alteraciones del tejido conjuntivo y, sobre todo, de la substancia fundamental. La alteración más esencial del reumatismo sería la tumefacción de la substancia fundamental del tejido conjuntivo, la cual debe considerarse como una consecuencia de la alergia bacteriana. En los primeros 14 días del reumatismo articular, en los focos diseminados por todo el organismo, se produce edema y degeneración fibrinoide del colágeno. Donde las fibras colágenas se tumefactan, es posible demostrar mediante impregnación argéntica las fibrillas conectivas que, de lo contrario, no se apreciaban en las fibras colágenas en estas alteraciones del tejido conjuntivo. KLINGE las calificó de infiltrado precoz reumático.

Un mes después del comienzo de la enfermedad puede comprobarse la proliferación de las células conectivas, originándose el granuloma reumático

que corresponde al nodulillo de Aschoff existente en el miocardio. El granuloma se constituye por la multiplicación de los fibrocitos y la formación de células gigantes. En la multiplicación celular toman parte las células adventicias de los pequeños vasos y, en menor número, también participan elementos celulares inflamatorios. Según las investigaciones de TALALAJEW, la multiplicación celular aparece especialmente marcada en los nodulillos del miocardio en comparación con los nodulillos reumáticos diseminados por el organismo. En los focos del miocardio, ANITSCHKOW observó células con un núcleo especial, alargado u oval, cuya cromatina se hallaba en la dirección del eje longitudinal del núcleo. A estas células les dio el nombre de miocitos (células de Anitschkow). A su modo de ver, se trata en dichas células de los núcleos supervivientes de las fibras miocárdicas destruidas. Según WENEZIANOVA-GRUSDKOWA, corresponden a histiocitos. ALTSCHULER y ANGEVINE atribuyen la tumefacción del tejido conjuntivo en los nodulillos reumáticos a la precipitación de mucopolisacáridos ácidos.

FIG. 2. — Granuloma reumático del corazón (nódulo de Aschoff).

Al tiempo que cicatriza el granuloma reumático, conduce a la formación de tejido conjuntivo. Los primeros fibrocitos tumefactos adquieren de nuevo una forma alargada y, en lugar del nodulillo, se origina una cicatriz. Pero, por lo regular, el reumatismo no cura después de un brote, sino que aparecen recidivas. Cuando se produce una recaída, en la cicatriz reumática puede observarse una tumefacción fibrinoide y aparecer de nuevo, a continuación, un nodulillo celular, es decir, formarse en la cicatriz un nuevo granuloma reumático. Pero también existen cicatrices infiltradas de linfocitos, signo de estados irritativos continuados. En tales focos existe una inflamación que se prolonga.

Junto a los nodulillos de Aschoff existen otras manifestaciones del reumatismo, la endocarditis verrugosa, la poliartritis reumática y la lesión del sistema vascular. En los músculos de fibra estriada y en el cerebro también aparecen formaciones nodulares que provocan alteraciones de tipo focal, la corea de Sydenham o corea menor. Entre las alteraciones cutáneas del reumatismo figuran la púrpura o peliosis reumática y otras alteraciones de localización distinta, como pericarditis y pleuritis.

La endocarditis verrugosa constituye un síntoma del reumatismo. Antes se consideraba a la endocarditis como la consecuencia de una lesión endo-

telial. Como demostró BÖHMIG, la endocarditis verrugosa se debe a la inflamación serosa del tejido fundamental de las válvulas. La transparencia vítrea de las válvulas y, además, la ausencia de una lesión endotelial, indican que se trata de un edema subendotelial. La necrosis fibrinoide que se origina sobre la superficie de las válvulas conduce a la producción de sedimentaciones trombóticas.

En la poliartritis reumática, las articulaciones no muestran alteraciones macroscópicas muy notables. Lo más destacado es el edema de ls partes blandas de las articulaciones. Los vasos de la sinovial y de las vellosidades articulares están ingurgitados de sangre. En la sinovial se encuentran coágulos de fibrina y el líquido articular está aumentado y turbio. En el tejido conjuntivo de la sinovial aparecen típicos infiltrados precoces reumáticos en cuyo lugar se forman granulomas reumáticos. Son muy característicos del reumatismo los nódulos que aparecen en las caras de extensión de las articulaciones, en los tendones y en las fascias. Contrariamente a los nodulillos microscópicos existentes en los tejidos, en el reumatismo nudoso dichos nódulos se aprecian ya a simple vista y pueden alcanzar un tamaño que oscila entre el de un guisante y el de un huevo de paloma. En el centro de los nódulos se encuentra una tumefacción fibrinoide del tejido conjuntivo. Alrededor de las masas fibrinoides se ordenan en forma de empalizada las células conectivas proliferantes. Por debajo de las mismas se encuentran leucocitos y linfocitos, aunque también se observan células gigantes multinucleadas del tipo de Paltauf-Sternberg. Estos nódulos pueden mostrarse en el reumatismo agudo o subagudo, aunque también sin reumatismo. Existen nódulos que aparecen rápidamente y desaparecen con la misma rapidez; en otros se encuentran calcificaciones. Según el concepto de KLINGE, la poliartritis crónica primaria o artritis reumatoidea se halla en estrecha relación con el reumatismo agudo.

En el reumatismo también pueden afectarse las arterias y las venas. En las pequeñas arterias se observa la tumefacción fibrinoide o mucosa-mucoide de la íntima y media, que evoluciona con destrucción circunscrita de las laminillas elásticas. Sin embargo, también se observan granulomas reumáticos con células gigantes cuya estructura es similar a la del nodulillo de Aschoff. Enferman preferentemente los vasos coronarios del corazón.

En la pared de la aorta a menudo se encuentran alteraciones reumáticas, como transformación mucoide o tumefacción fibrinoide en la íntima de la aorta o en las regiones vecinas de la media; también se observan focos granulomatosos. Como una alteración similar, en las paredes internas de la aorta aparecen en la fase precoz pequeñas placas y engrosamientos de constitución vítrea. Ulteriormente, en estas alteraciones se originan depresiones cicatrizales. Pero lo más característico son las apreciables modificaciones en la media de la aorta, que se conocen como mesoaortitis reumáticas. En puntos aislados de la media se acumula mucoide en el período precoz, aunque también se produce una tumefacción fibrinoide del conectivo de la túnica media. En los puntos donde tienen lugar estas alteraciones se aprecia una destrucción de las laminillas elásticas de la aorta. Junto a las alteraciones degenera-

tivas de la pared aórtica existen asimismo infiltraciones formadas principalmente por linfocitos, aunque también por grandes células basófilas que, debido a la ordenación en capas de la pared vascular, ofrecen una configuración más aplanada que los nódulos del miocardio. No hace mucho, RÖSSLE ha llamado la atención sobre el parecido existente entre las manifestaciones de la mesoaortitis reumática y la mesoaortitis sifilítica. Las manifestaciones reumáticas se encuentran también en la adventicia; es excepcional que la aorta se halle aprisionada por broches anulares a consecuencia de una cicatrización de la adventicia. BARNARD califica a este cuadro patológico de periaortitis reumática. A consecuencia del reumatismo también puede quedar afectada la arteria pulmonar, lo que califica CHIARI de mesopulmonitis reumática. Como destaca KLINGE, las alteraciones reumáticas arteriales desempeñan un importante papel en la producción de la arteriosclerosis.

Las alteraciones reumáticas de los músculos fueron descritas por HUZELLA y calificadas por V. MEYENBURG de miositis reumática. Las alteraciones reumáticas de los pulmones consisten fundamentalmente en afecciones vasculares reumáticas. El eritema nudoso que se tenía anteriormente por reumático, es una manifestación de la tuberculosis y de otras enfermedades.

Con respecto a la patogenia del reumatismo, antes se tenía la opinión de que la enfermedad era producida por estreptococos. Este punto de vista era sostenido en 1900 por WESTPHAL, POYNTON y PAINE.

Frente a este concepto, DE VECCHI defendía la opinión de que la causa del reumatismo era un virus filtrable. Las investigaciones etiológicas en este sentido fueron llevadas a cabo por SCHLESINGER, SIGNY y AMIES, que aglutinaban los corpúsculos elementales del reumatismo con el suero sanguíneo de enfermos reumáticos.

En la sesión de la «Sociedad de Patólogos Alemanes», celebrada en el año 1927, KLINGE comunicó que la reinyección de suero de caballo a conejos daba lugar a una inflamación tempestuosa del aparato sinovial. Mediante tratamiento previo con suero de caballo, se consiguió crear un estado reactivo del tejido que con la reinyección en la articulación determinaba una inflamación que concordaba con las alteraciones encontradas en las articulaciones humanas afectas de reumatismo. Pero, en este caso, no sólo se originan graves alteraciones en las articulaciones, sino también en los vasos situados en la vecindad de la articulación inyectada. Las arterias y las venas mostraban una necrosis subendotelial de la íntima, acompañada de tumefacción, y que se propagaba a la media. La adventicia contiene infiltrados. Las válvulas cardíacas y el miocardio también se afectan regularmente.

La inflamación alérgica posee una predilección muy especial por la pared vascular. Según KLINGE y FASSBENDER, la arteritis alérgica se puede provocar con la mayor seguridad ligando en sentido distal y proximal la vena yugular del conejo e inyectando en su luz el suero de caballo entre las dos ligaduras. Otro método consiste en la inyección intravenosa del suero. En este caso hay que inyectar una cantidad mayor del suero antigénico para que pueda producirse una alteración reumática en el corazón, en los vasos coronarios y en las arterias mesentéricas, pulmonares y renales.

Periarteritis nudosa

Ha sido difícil de esclarecer la etiología de la periarteritis nudosa, enfermedad excepcional que evoluciona en varias formas. En el curso de las investigaciones sobre la etiología apareció la posibilidad de que la enfermedad fuese de origen infeccioso. No sólo aparece en el hombre, sino también en el reino animal (BALÓ); entre los venados que habitan el parque privado de Ludwigsburg, en Alemania, apareció de forma endémica. BOHROD observó la enfermedad en los corzos americanos. Dado que las investigaciones bacteriológicas no conducían a ningún resultado, HARRIS y FRIEDRICHS creyeron que el agente patógeno era un virus filtrable. La indicación de GRUBER de que la periarteritis nudosa no era ninguna enfermedad infecciosa, sino la expresión de una reacción hiperérgica sobre la base de diversas noxas infectotóxicas, dio a las investigaciones etiológicas una nueva dirección, admitiendo que dicha reacción se manifiesta de un modo discontinuo en la pared vascular arterial cuando en algún punto de la misma, y debido a un proceso infeccioso precedente, ha tenido lugar una absorción de gérmenes infecciosos o de sus productos y se ha creado una hipersensibilidad local.

FIG. 3. — Periarteritis nudosa en los vasos del corazón.

Clínicamente domina la lesión generalizada de los vasos, aunque también puede destacar en primer término la afección de órganos aislados (BALÓ y NACHTNEBEL). Lo más corriente es que aparezca en el marco de la polineuritis (BALÓ), polimiositis, de una enfermedad de los órganos intraabdominales y de una enfermedad renal. Desde el punto de vista anatomopatológico, está caracterizada por la presencia de nódulos reconocibles a simple vista en las pequeñas arterias de todo el cuerpo. Donde existan estos nódulos pueden desarrollarse aneurismas, que eventualmente se desgarran, o en los que se forman coágulos que, al organizarse, determinan una obliteración vascular (figura 3). Los nódulos arteriales aparecen las más de las veces en los vasos del corazón, del estómago, intestino, mesenterio, epiplón, riñón, páncreas, bazo, hígado, corazón y de los nervios periféricos; la afectación del cerebro es excepcional. Es difícil diagnosticar la enfermedad en el ser vivo, compro-

bándose sólo con seguridad mediante la biopsia de eventuales nódulos cutáneos o musculares.

Histológicamente puede observarse en la adventicia y media de las arterias exudados fibrinosos y, en la adventicia, infiltrados de leucocitos polinucleares y linfocitos (fig. 4). Debido a la imbibición fibrinosa, la lesión de la pared vascular se extiende, por lo general, a los dos tercios del perímetro vascular. En el seno de la lesión de la íntima se origina un trombo cuya organización determina la obliteración del vaso.

FIG. 4. — Periarteritis nudosa. Imbibición fibrinosa de la pared vascular.

FIG. 5. — Periarteritis nudosa. Desaparición de las fibras elásticas y proliferación de la íntima.

Bajo la acción de la noxa alérgica quedan destruidas las fibras musculares lisas y los elementos elásticos de la pared vascular. La destrucción de las fibras elásticas es muy visible en la periarteritis nudosa. Según RÖSSLE, la periarteritis nudosa es una enfermedad de las arterias y venas, por lo que sería más correcto hablar de panangiitis. Esta afección vascular se produce por la penetración del alérgeno específico a través del endotelio de la pared vascular y su fijación en la musculatura lisa y elástica de la media. A consecuencia de ello, se origina una necrosis fibrinoide de las fibras elásticas (figura 5) y de los elementos musculares (v. ALBERTINI). La necrosis de la media conduce a la destrucción del endotelio y después a la trombosis. La organización del trombo produce la obliteración o bien, a través del debilitamiento de la pared vascular provocado por la necrosis fibrinoide, el origen de un aneurisma que puede desgarrarse.

El origen alérgico de la periarteritis nudosa lo demuestra el hecho de que aparezca juntamente con otras afecciones alérgicas conocidas. Así, RACKEMAN y GREENE observaron la aparición conjunta de periarteritis nudosa y asma bronquial. FRIEDEBERG y GROSS describen una periarteritis nudosa a la que se agregaron posteriormente una fiebre reumática y una afección cardíaca reumática. SPIEGEL también encontró que, en ciertos casos de periarteritis nudosa, existían alteraciones reumáticas.

Que la inyección del antígeno en el tejido de animales sensibilizados provocaba una lesión vascular a consecuencia de la inflamación hiperérgica, es un hecho que ya habían comprobado RÖSSLE y GERLACH. Pero KLINGE, VAUBEL y JUNGHANS hicieron observar que, tras la inyección intravenosa del antígeno, también aparecía una arteritis hiperérgica en vasos muy alejados del sitio de la inyección. KLINGE llamó a esta alteración arteritis hiperérgica y destacó el hecho de que semejantes lesiones de la pared vascular exhiben la naturaleza afín de las alteraciones reumáticas y de la periarteritis nudosa.

Según KNEPPER y WAALER, cuando se inyectan cantidades grandes (20-30 c. c.) de suero extraño, tras la inyección intravenosa del antígeno, se origina una arteritis hiperérgica en los vasos del corazón. Mediante sobrecarga funcional —marcha de los animales sobre un tambor giratorio— aparece ya, con la inyección de pequeñas cantidades (1-2 c. c.), una arteritis hiperérgica en los vasos de los órganos funcionalmente sobrecargados: corazón y pulmones.

Mediante la sensibilización de conejos con suero de caballo, RICH y GREGORY provocaron una hipersensibilidad, logrando producir una periarteritis nudosa tras la repetida inyección de suero de caballo. Sin embargo, comprobaron que ésta no necesita la sensibilización, ya que consiguieron provocar también la lesión vascular con una dosis aislada de suero.

Basándose en los datos de autopsia de cinco cadáveres, RICH comunica recientemente que en las personas en las que se inyectó suero curativo por neumonía lobular o meningitis, podía aparecer una periarteritis nudosa. En cuatro casos los enfermos fueron tratados precisamente con sulfonamidas y, sin embargo, en dos de ellos pudo comprobarse que la reacción hiperérgica dependía de una enfermedad sérica y no de una hipersensibilidad medicamentosa. Sin embargo, quedó demostrado que el simple tratamiento con sulfonamidas puede dar lugar a una periarteritis nudosa. Según las investigaciones de RICH, las manifestaciones de la periarteritis nudosa se originan en el organismo sensibilizado como reacción anafiláctica. En un trabajo ulterior, dicho autor comunica que la periarteritis nudosa también puede aparecer tras el tratamiento con sulfatiazol. Entre tanto, han aparecido otras comunicaciones análogas. Se dispone de muchas comunicaciones según las cuales puede aparecer hipersensibilidad a las sulfonamidas. HAGEMAN y BLAKE observaron en 1937 que en sus enfermos tratados con sulfonamidas aparecía una reacción semejante a la de la enfermedad sérica. GOODMAN y LEVY vieron, tras la sulfamidoterapia, erupciones cutáneas que traducían una hipersensibilidad. Según LEDERER y ROSENBLATT, bajo la acción del sulfatiazol se producen en el organismo lesiones vasculares. ROSENAK y MASCHMEYER tam-

bién observaron la aparición de periarteritis nudosa tras la administración de sulfadiazina.

SCHÖNHOLZER encontró asimismo, como DAVID, que las sulfonamidas se combinan con proteínas plasmáticas y que el complejo así formado actúa como antígeno. LEFTWICH hizo observar que algunos individuos reaccionaban con hipersensibilidad frente al suero de enfermos tratados con sulfonamidas.

GELFAND y ARONOFF, del Hospital de Bellevue, de Nueva York, comunicaron que desde 1916 a 1937, es decir, antes de la introducción de las sulfonamidas, sólo observaron 4 casos de periarteritis nudosa, mientras que desde 1938 a 1946, tras la administración de dichos medicamentos, los casos ascendieron a 14, comprobándose su naturaleza mediante biopsia o necropsia. El asma bronquial se observó en el 57 por 100 de los casos y la eosinofilia de más del 10 por 100 en el 43 por 100 de los 14 casos. WILSON y ALEXANDER comprobaron la presencia de asma en el 18 por 100 de los casos de periarteritis nudosa.

Junto a las sulfonamidas, cabe mencionar a otras substancias como productoras de periarteritis nudosa. SELYE y PENTZ consiguieron provocarla, en 1943, mediante dosis elevadas de acetato de desoxicórticosterona en ratas. Según su opinión, durante la adaptación se hipertrofia la corteza suprarrenal y producen corticoides en exceso. Sostienen la opinión de que la periarteritis nudosa es una enfermedad por adaptación.

Desde que ASTWOOD empleó, a partir de 1943, la tiourea y el tiouracilo en casos de tirotoxicosis, se han descrito varias acciones desagradables provocadas por estos fármacos. Las más frecuentes son leucopenia y agranulocitosis, aunque también aparecen erupciones cutáneas e ictericia. En 1945, GIBSON y QUINLAN publicaron el caso de una mujer de 46 años que fue tratada con tiourea a causa de una tirotoxicosis. Después de la cura aparecieron fiebre y polineuritis y, a las dos semanas aproximadamente, murió la enferma. La necropsia y los exámenes histológicos revelaron como causa de muerte a la periarteritis nudosa.

WATERS vio aparecer en perros una periarteritis nudosa tras la administración de grandes dosis de adrenalina. El mismo autor consiguió provocar semejantes alteraciones administrando también alilamina. DUFF, HAMILTON y MAGNER provocaron con tiramina la afección experimental de las arterias que cursa con ulcerosis de la media. Según VAN WYK y HOFFMANN, la difenil-hidantoína-dilantina provoca asimismo semejantes alteraciones. Según RICH, también la hipersensibilidad al yodo puede conducir a la periarteritis nudosa.

Además de la enfermedad sérica y los fármacos, la isquemia renal, perinefritis e hipertensión provocan arteritis necrotizante.

Sobre la base de los hechos precedentes no hay que considerar a la periarteritis nudosa como una enfermedad de etiología única, sino más bien como una enfermedad hiperérgica que se desarrolla sobre la base de una sensibilización por proteínas o medicamentos.

Endarteritis obliterante (Winiwarter). Tromboangiítis obliterante (Buerger)

En 1874 WINIWARTER describió la afección no luética de las arterias que, sobre todo en las extremidades inferiores, conduce a la gangrena. BUERGER, en 1908, pretendía que el proceso empezaba con trombosis, por lo que empleó la denominación de *tromboangiítis obliterante*. Pero BÜCHNER no considera como lesión primaria a la trombosis, sino a la proliferación de la íntima. Al principio, las arterias están estrechadas y la laminilla elástica interna aparece ondulada (fig. 6). Una proliferación de la íntima combinada con trombosis progresa cada vez más y conduce a la obliteración del vaso. El tejido de granulación que invade la luz vascular contiene pigmento hemático. El proceso puede afectar no solamente a los vasos de los miembros, sino también a las arterias del corazón (v. ALBERTINI, SAPHIR, BREDT), arterias cerebrales (LINDENBER y SPATZ) e incluso a las venas. Según HANSEN, la causa de la tromboangiítis obliterante reside en una alergia bacteriana. En cambio, para HARKARY, la alergia para el tabaco desempeña un papel decisivo en la tromboangiítis obliterante.

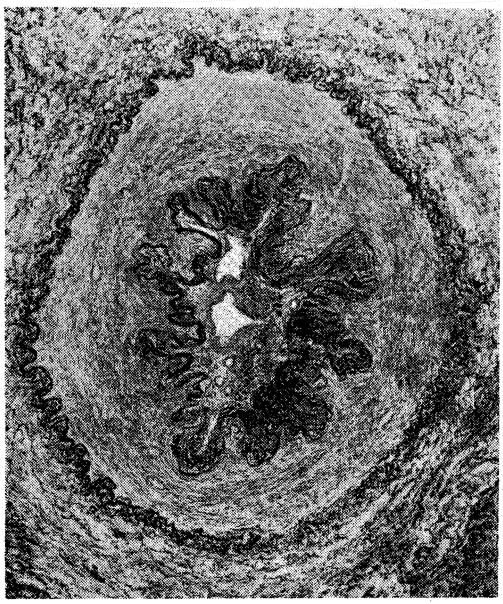


FIG. 6. — Tromboangiítis obliterante.

Arteritis de la temporal

La *arteritis temporalis* provoca un engrosamiento difuso o nodular de la arteria temporal (figs. 7 y 8). Un tejido de granulación constituido por fibroblastos, linfocitos y células gigantes ocluye la luz vascular (fig. 8). La enfermedad es semejante en muchos aspectos a la periarteritis nudosa, aunque tiene un curso benigno. Tras la extirpación quirúrgica de la arteria, se obtiene una curación completa. Según KIMMELSTIEL, GILMOUR y HODGES, la alteración corresponde a una reacción granulomatosa-células gigantes sobreañadida a la desintegración de las fibras elásticas. BOHROD rechaza la etiología alérgica de la enfermedad.

El origen alérgico de la glomérulonefritis

El origen alérgico de la glomérulonefritis fue demostrado mediante las investigaciones de MASUGI. Al principio, LINDEMANN se había ocupado de esta forma de la glomérulonefritis experimental, habiendo completado MASUGI el método de dicho autor. MASUGI provocó un suero nefrotóxico. A intervalos

FIG 7. — Arteritis temporalis. Oblitera- ción de la luz.

FIG. 8. — Arteritis temporalis. Tejido de granulación con células gigantes.

de 4-8 días inoculaba a patos, por vía intraperitoneal, una emulsión de riñón de conejo, de forma que recibían unas 25 inyecciones sucesivas. A continuación, el suero hemático de los patos se filtraba mediante un filtro «Seitz» y se inactivaba durante media hora a 56° C. Si el suero así obtenido se inyectaba a conejos por vía intravenosa a la dosis de 10 c. c., se desarrollaban todos los síntomas de una glomérulonefritis: albuminuria, hematuria, cilindruria, edema e hipertensión arterial. La nefrotoxina también se encontraba en el suero hemático de los patos. Bajo su acción se originan, según indica la investigación histológica del riñón del conejo, las mismas alteraciones que encontramos en la glomérulonefritis humana. Según MASUGI, hay que considerar a la glomérulonefritis como una forma evolutiva de la alergia tisular.

SCHWENTKER y COMPLOIER trataban conejos con emulsión de riñón de conejo a los que habían administrado toxina estreptocócica o estafilocócica. La consecuencia era una glomérulonefritis. CAVELTI puede provocar, por prin-

cipios semejantes, la formación de autoanticuerpos. MORE y WAUGH provocaron una glomérulonefritis con gammaglobulina; MCLEAN y colaboradores, mediante la administración prolongada de suero de caballo. Con anterioridad y en relación con la endocarditis bacteriana se había observado una nefritis focal embólica. Actualmente se ha demostrado que estas lesiones no son debidas a embolia sino a la necrosis fibrinoide de los capilares glomerulares. A estas lesiones se las denomin *glomérulonefritis focal necrotizantes;* también reconocen un origen alérgico (KAUFMAN).

El síndrome de Sjögren

Es característico de este síndrome la queratoconjuntivitis seca, la sequedad de boca, faringe y tráquea con tumefacción intermitente de las glándulas lagrimales y salivales. En el 86-95 por 100 de los casos este síndrome aparece en mujeres de edad avanzada. En los dos tercios de los casos, también existe artritis reumática. Según investigaciones histopatológicas, la substancia de las glándulas lagrimales y salivales está substituida por tejido fibroso o fibroadiposo en el que se encuentra una infiltración linfocitaria de células plasmáticas y excepcionalmente de células eosinófilas. (CARDELL y GURLING). Según F. HAAS, en una parte de los casos, en los órganos citados se encuentra una arteritis necrotizante.

Medionecrosis idiopática de la aorta

Aunque la transformación fibrinoide del colágeno es característica de la afección alérgica, RÖSSLE ha llamado la atención sobre el hecho de que en la arteritis alérgica destaca en primer lugar la destrucción de las fibras elásticas. RÖSSLE admitía que la medionecrosis idiopática de la aorta era también una enfermedad alérgica.

En 1928, GSELL estudió la causa de la ruptura espontánea de la aorta que hasta entonces no se podía explicar. GSELL hacía observar que RÖSSLE había encontrado en Basilea un caso de ruptura de la aorta en el que se apreciaba una necrosis especial de la musculatura media de dicha arteria. GSELL investigó el material correspondiente del Instituto de Anatomía Patológica de Basilea y, sobre la base de 7 rupturas de la aorta, estableció que éstas reconocían como causa determinante una necrosis primaria de la capa muscular de la pared aórtica (fig. 9). Siguió la curación de la capa muscular en la pared vascular, desde su necrosis hasta la cicatrización, es decir, hasta el denominado callo vascular de la pared vascular.

La necrosis de la media empieza con la necrosis de la capa muscularis, tras la cual queda destruido el tejido conjuntivo de la pared vascular; a ello sigue la destrucción de las laminillas elásticas, que se desintegran en fragmentos (fig. 10). La necrosis de la media, de la que dependen las ulteriores consecuencias, muestra una extensión muy variable. En las pequeñas ne-

crosis se produce la reparación, en la que faltan por cierto las manifestaciones inflamatorias. En el punto de localización de la necrosis se encuentra substancia fundamental mucoide, después se forman delicadas fibras de tejido conjuntivo y hasta cierto punto también se regeneran las fibras elásticas.

La necrosis de la media aórtica es parecida a las alteraciones que se originan bajo la acción tóxica. Experimentalmente pueden producirse necrosis de la pared vascular mediante adrenalina, calcificándose la región necrótica de la pared vascular. B. FISCHER observó necrosis tras el empleo de venenos

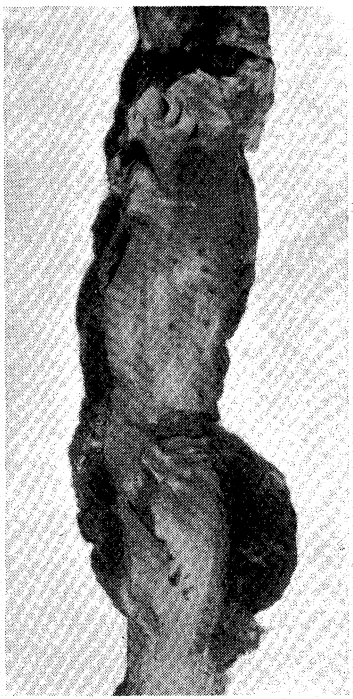


FIG. 9. — Medionecrosis aortae idiopathica con ruptura y hemorragia.

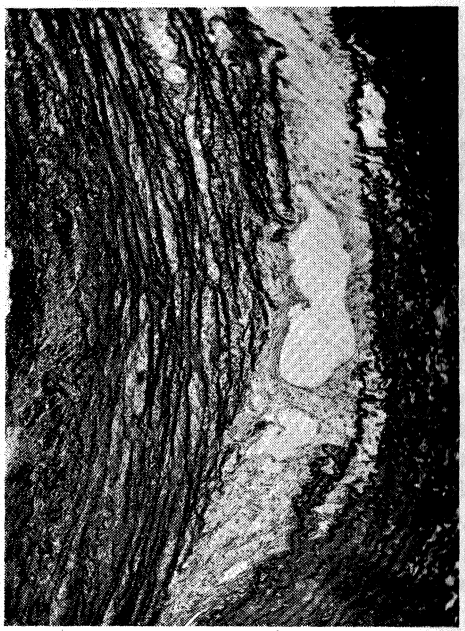


FIG. 10. — Desaparición de las laminillas elásticas en la necrosis idiopática de la aorta.

metálicos y Digalón. En tres casos de GSELL se originó una insuficiencia renal y la intoxicación consiguiente, en un caso sepsis crónica y nicotinismo, una vez tuberculosis de la adventicia y, en dos ocasiones, sífilis.

Tras la comunicación de GSELL, ERDHEIM dio a conocer observaciones análogas que denominó *medionecrosis idiopática de la aorta.* No mucho después, dicho autor publicó otras observaciones y, al encontrar quistes en la pared de la aorta, calificó al proceso de *medionecrosis idiopática quística de la aorta.*

Granulomatosis de Wegener

Bajo el título de «Formas límites de la periarteritis nudosa», KLINGE describió en 1931 una forma patológica en la que, junto a una grave afectación de los senos paranasales, existía también nefritis y uremia. En la autopsia se encontraron alteraciones arteriales parecidas a las de la periarteritis nudosa, lesiones glomerulares y granulomas en el bazo. RÖSSLE observó un caso similar y, en 1937, WEGENER se refirió a tres casos análogos en la sesión de la «Sociedad de Patólogos Alemanes». La duración de la enfermedad suele ser de 4-7 meses.

En la autopsia se encuentra un proceso pútrido-necrotizante de la cavidad nasal y senos paranasales con destrucción del tabique y de los cornetes, acompañado de estomatitis, laringitis, faringitis y traqueítis con nodulillos miliares, así como focos de tipo del infarto en ambos pulmones con fusión cavernosa. Los riñones muestran imágenes que recuerdan la glomerulonefritis focal así como multiplicación de los epitelios capsulares con formaciones en media luna. El cuadro patológico se caracteriza, por lo tanto, por un curso séptico, inflamación necrótica-granulomatosa de la cavidad nasal, faringe y laringe, glomerulonefritis focal y arteritis generalizada con el aspecto de la periarteritis nudosa.

No ha mucho, FAHEY, LEONARD, CHURG y GODMAN observaron siete casos de granulomatosis de Wegener; sus observaciones anatomopatológicas fueron descritas por GODMAN y CHURG. En cuatro casos investigaron histológicamente la mucosa de la cavidad nasal y senos paranasales, traduciéndose la intensa inflamación de la mucosa por una inflamación de la pared arterial y venosa. Existía, además, granulación en la que podía demostrarse la presencia de células gigantes así como necrosis del tejido de granulación. Varias arterias pequeñas mostraban inflamación necrotizante. La mucosa laríngea y traqueal también contenía pequeños granulomas con células gigantes.

En los pulmones existían asimismo focos inflamatorios, demostrables radiológicamente, de un diámetro de 0,5 a 5 cm, constituidos por tejido de granulación. Este tejido contenía linfocitos, células plasmáticas y leucocitos polinucleares. Las células eosinófilas eran raras. Lo más característico eran las células gigantes plurinucleadas, las cuales podían ser tanto células gigantes de cuerpo extraño, como células gigantes de Langhans. El tejido de granulación llega hasta los bronquios y bronquíolos y estrecha su luz. También es característica la arteritis necrotizante de los pulmones con el aspecto de la periarteritis nudosa. Los territorios correspondientes al infarto muestran el aspecto de la necrosis hemorrágica sin alteraciones granulomatosas.

La superficie de los riñones contiene hemorragias puntiformes, así como infartos antiguos y recientes. Histológicamente se trata de una glomerulonefritis focal necrotizante, al igual que en la endocarditis subaguda. Es corriente que un lóbulo o bien asas aisladas del glomérulo presenten alteraciones, las cuales consisten en una necrosis fibrinoide. Su curación conduce

a la adhesión e hialinización de la cápsula. Es muy característica la inflamación granulomatosa con células gigantes en la periferia de los glomérulos. En otros órganos, como la próstata, epidídimo y ganglios linfáticos, también se observan lesiones granulomatosas y alteraciones características de la periarteritis nudosa en las arterias de todo el cuerpo.

Asma bronquial

En 1915, MARCHAND describió detenidamente el cuadro histológico del asma bronquial. Los bronquios pequeños y los aún más pequeños están repletos de moco homogéneo, encontrándose en algunos bronquios filamentos de moco que están revestidos por cubiertas de moco en forma de espiral (espirales de Curschmann). En las secreciones se encuentran epitelios descamados, células eosinófilas y cristales de Charcot-Leyden. La túnica propia de la mucosa está muy engrosada, con tumefacción hialina, en tanto que la musculatura de los bronquios no está ni hipertrofiada ni atrofiada. Según GLOOR, macroscópicamente existe un enfisema pronunciado, oclusión de los bronquios por tapones mucosos y signos de muerte por asfixia. Microscópicamente se aprecia lo siguiente: 1) estrechamiento de la luz bronquial por masas de moco espiralizadas, 2) degeneración mucosa del epitelio bronquial con formación de células caliciformes, 3) infiltración de la pared bronquial por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, 4) notable ampliación de la membrana basal, y 5) estado de hipersecreción de las glándulas mucosas. La lesión principal consiste, por lo tanto, en una discrinia, hiperproducción de un moco viscoso que evoluciona con una oclusión de los bronquios y bronquíolos y con una combinación de enfisema y atelectasia pulmonar (RIVA y PROBST).

La teoría alérgica de la neumonía lobular

En la 22.ª sesión de la «Sociedad de Patólogos Alemanes», celebrada en Danzig, A. LAUCHE defendió, en 1927, la opinión de que las especiales condiciones de la neumonía crupal se podían comprender cuando se la consideraba como una inflamación alérgica en un organismo que, a causa de infecciones precedentes, estaría sensibilizado frente al mismo agente patógeno y que en la reinfección respondería con una reacción extremadamente intensa.

STILLMAN ha demostrado que los neumococos virulentos introducidos en los pulmones por inhalación desaparecen del pulmón de ratones normales al cabo de pocas horas y rara vez conducen a la generalización de la infección. Pero si los ratones se intoxicaban con alcohol, mediante pulverizaciones de éste o bien administrándolo por vía intraperitoneal, los neumococos virulentos permanecían en el pulmón más tiempo tras la inhalación y se desarrollaba una septicemia mortal sin que los neumococos se hubiesen localizado en el pulmón. En cambio, si los ratones se inmunizaban con neumococos vivos

o muertos y tras la intoxicación con alcohol se sometían a la inhalación de neumococos virulentos, se desarrollaba, según STILLMAN y BRANCH, una neumonía lobular. En aquellos ratones que habían adquirido una inmunidad relativa frente a un tipo de neumococos, aparecía la neumonía lobular tras la inhalación de otro tipo de neumococo.

A. B. WADSWORTH inmunizaba conejos frente a neumococos y si, dos semanas después, se inyectaban a dichos animales por vía intratraqueal neumococos virulentos, aparecía una inflamación difusa semejante a la neumonía lobular del hombre.

SHARP y BLAKE administraban neumococos autolizados a conejos hasta que en su piel aparecía una reacción de hipersensibilidad. Después les inyectaba por vía intratraqueal un autolizado de neumococos, apareciendo una neumonía fibrinosa, mientras que los neumococos autolizados sin sensibilización no habían producido neumonía alguna. Lo mismo observó LINDAU, quien sensibilizaba a cobayas con neumococos por vía intraperitoneal hasta que en la piel aparecía una reacción de hipersensibilidad. Después administraba a los animales por vía intratraqueal una emulsión de neumococos que producía una neumonía crupal.

LAUCHE admitía que la reinfección con neumococos que encuentra al organismo humano en un relativo estado de inmunidad, desencadena una neumonía lobular, lo mismo que en la experimentación animal, tras haber sensibilizado al organismo la infección neumocócica precedente. Esta concepción fue confirmada mediante las investigaciones de CAMPBELL, quien, en 130 neumonías, pudo comprobar en todos los casos la inflamación de los senos paranasales. Sin embargo, LAUCHE hacía observar que en la producción de la neumonía crupal humana también intervenían otros factores, como el enfriamiento, el trauma y las intoxicaciones (alcohol).

El caso más precoz de una neumonía lobular fue observado en un lactante de 5 meses. En los casos de neumonía lobular congénita se podía comprobar siempre que la madre había padecido una neumonía lobular en el curso del parto. Con ello se explica que la predisposición a la reacción alérgica había pasado de la madre al feto y había dado lugar a la neumonía lobular del recién nacido. SUTLIFF y FINLAND investigaron la actividad bactericida de la sangre de sujetos sanos sobre los neumococos y comprobaron que esta propiedad disminuye más rápidamente durante los 10 días que siguen al parto y que después falta por completo durante unos 15 meses. A continuación aumenta de nuevo en la infancia y en los adultos hasta la edad de 40 años. Los sujetos enfermos de neumonía crupal habían entrado en contacto previamente con neumococos y su sangre contenía anticuerpos que faltan en la sangre de los niños, razón por la cual éstos, por lo general, no enferman de neumonía lobular. La infección neumocócica de los niños evoluciona ya sea bajo el cuadro de la bronconeumonía o bien provoca una afección séptica que se propaga por vía hemática.

De la misma manera que la neumonía crupal no suele observarse en la infancia, tampoco aparece en la edad avanzada, ya que también entonces se desarrolla una bronconeumonía bajo la acción de los neumococos. La

neumonía lobular más típica se observa alrededor de los 40 años de edad o más. En la edad avanzada también se observa la neumonía asténica en la que se produce un escaso exudado fibrinoso y presenta un curso prolongado. En los sujetos ancianos —al igual que en los niños— se produce la bronconeumonía porque ha cesado su inmunidad para los neumococos.

Ante los hechos aducidos cabe considerar a la neumonía lobular como una inflamación alérgica, es decir, hiperérgica.

Los infiltrados pulmonares fugaces con eosinofilia hemática

En 1931, LÖFFLER describió una alteración pulmonar especial que denominó *infiltrados sucesivos fugaces de los pulmones con eosinofilia hemática*. Se puede comprobar mediante la investigación roentgenológica de los pulmones. En la región de los campos pulmonares existen grandes sombras roentgenológicas a juzgar por las cuales podría suponerse la existencia de lesiones profundas, siendo así que desaparecen en el transcurso de pocos días. La sombra roentgenológica muestra una extensión variable, es homogénea o en forma de mancha, de límites precisos o mal delimitados y aparece aislada o bien múltiple en uno o en ambos pulmones. La noción fundamental es la fugacidad. La sombra desaparece en un tiempo sorprendentemente corto, en 3-8 días, pero en un caso dado aparece de nuevo en otro lugar y de ahí el nombre de infiltrados sucesivos.

El síntoma característico de la alteración es la eosinofilia de la sangre en la que el porcentaje de eosinófilos puede ser muy alto. No existe paralelismo alguno entre el tamaño del infiltrado pulmonar y el grado de la eosinofilia. También es característico que la alteración pulmonar provoque un trastorno extremadamente insignificante del estado general. Los enfermos no guardan cama y todo lo más aquejan durante algunos días una cierta fatiga. En la mayoría de los casos tampoco aparece fiebre.

Dado que los infiltrados pulmonares con eosinofilia hemática representan una enfermedad benigna, las autopsias y los exámenes histológicos de los pulmones son excepcionales. VON MEYENBURG ha practicado la autopsia en cuatro casos en los que se demostró la existencia de infiltrados pulmonares fugaces. En 3 casos se trataba de fallecidos de accidentes y en 1 caso del pulmón de un fallecido por tétanos. En los 4 casos, el pulmón contenía focos inflamatorios y, en puntos aislados, las células del exudado se componían en un 100 por 100 de leucocitos eosinófilos. Además del exudado celular los alvéolos pulmonares contenían suero, fibrina, células alveolares parietales y eritrocitos. Entre los eosinófilos se encontraban incontables cristales de Charcot-Leyden y en 3 casos también aparecieron células gigantes, las cuales v. MEYENBURG hace derivar de las células de la pared alveolar.

Supone que las células gigantes participan en la propagación del exudado. No se comprobó la presencia de agentes patógenos en 3 casos y sólo en el caso 4 se encontraron diplococos en los focos pulmonares que, según todas las apariencias, eran neumococos. Los focos intrapulmonares mostra-

ban en dos casos el cuadro de la neumonía focal hematógena; en otros casos, el de una bronconeumonía. En los casos de neumonía focal hematógena, también existía en el hígado una infiltración de células eosinófilas. Según eso, el antígeno desencadenante del infiltrado pulmonar eosinófilo tendría que llegar hasta el pulmón a través de la inspiración o del torrente circulatorio. El antígeno puede ser el neumococo, aunque en otros casos se desconoce. En presencia de un infiltrado pulmonar eosinófilo también se ha observado una epididimitis de células eosinófilas.

Los infiltrados pulmonares fugaces no corresponden a ningún proceso patológico unitario; se trata de la expresión roentgenológico-clínica de procesos de etiología diversa, originándose sobre la base de una situación alérgica determinada. LÖFFLER pudo demostrar, en una parte de los casos de infiltrados pulmonares fugaces, que no se trataba de una etiología tuberculosa. En tales casos debe tratarse de una forma de neumonía extremadamente pobre en síntomas clínicos. Estos infiltrados fugaces corresponden en parte a infiltrados precoces tuberculosos; sólo en una minoría de los casos de LÖFFLER se pudo obtener una reacción de Pirquet o de Mantoux positiva.

Según ENGELBRETH-HOLM, tras la inyección intravenosa de aceite de chaulmogra, se origina una eosinofilia en la sangre y un infarto en el pulmón. Este autor supone que los infiltrados pulmonares fugaces deben relacionarse con los infartos pulmonares. También existe la posibilidad, naturalmente, de que el infiltrado pulmonar y la eosinofilia hemática sean provocados por un parásito. Según WILD y LOERTSCHER, el infiltrado pulmonar es provocado por larvas de áscaris. Es digno de atención que en dos de los cuatro casos autopsiados por V. MEYENBURG existiesen en el intestino *Ascaris lumbricoides*. Hay que admitir que el infiltrado pulmonar eosinófilo puede ser provocado también por substancias vegetales, posiblemente por polen.

Hemosiderosis pulmonar esencial

Esta enfermedad fue detenidamente estudiada por GEELEN. GIGON le dio el nombre de *pulmón ferruginoso*. Aparece en lactantes y niños, generalmente entre los 4 y 10 años, más rara vez en adultos. Como síntoma principal aparecen accesos acompañados de disnea y, a menudo, de hemoptisis o hematemesis. A consecuencia de ello se produce una anemia hipocrómica. La enfermedad se prolonga durante meses o años y generalmente es letal.

Desde el punto de vista anatomopatológico se encuentra el cuadro de la *induratio brunea;* los ganglios linfáticos hiliares están tumefactos y presentan un color pardo rojizo. Histopatológicamente se observa junto a hemorragias y hemosiderosis, una destrucción de la trama pulmonar elástica. La hemorragia parece ser lo primario. De la induración parda se desvía el cuadro en los casos recientes por el hecho de existir infiltración perivascular e instersticial. También existen células cebadas. En la fase precoz dominan los leucocitos, después, sobre todo, los mononucleares. En los casos recientes se observan hemorragias, más tarde hemosiderosis. Es característica

la incrustación de hierro y la fragmentación de las fibras elásticas (fig. 11). A causa de esta incrustación se originan fibras masivas, irregularmente elásticas, que están rodeadas por células gigantes de cuerpo extraño (fig. 12). Los eosinófilos no aparecen aumentados en el pulmón, aunque existe eosinofilia en la sangre.

SCHULER y FLESCH, WIESMAN, WOLVIUS y VERLOOP, STEINER, BURGHARDT y VOGEL, consideran a la enfermedad de origen alérgico. Afirman

FIG. 11. — Hemosiderosis esencial pulmonar. Destrucción e incrustación férrica de las fibras elásticas.

FIG. 12. — Hemosiderosis esencial pulmonar. Las fibras elásticas fragmentadas están rodeadas por células gigantes de cuerpo extraño.

también que se manifiesta por ataques que cursan con disnea y que los eosinófilos aumentan en la sangre. Según algunas observaciones, el cambio de medio puede mejorar o curar el proceso. Desde el punto de vista histológico, puede admitirse la naturaleza alérgica basándose en las hemorragias recidivantes, las infiltraciones de células redondas y el aumento de las células cebadas.

La teoría alérgica de la fiebre tifoidea

La teoría alérgica de la fiebre tifoidea fue establecida por R. RÖSSLE en 1948. La enfermedad empieza tras varias semanas (14-20 días) de incubación y en su curso pueden diferenciarse, junto al cuadro clínico característico, determinados períodos anatomopatológicos. Las alteraciones in-

testinales consisten, en la primera semana de la enfermedad, en la tumefacción marcada de las placas de Peyer y de los folículos solitarios; en la segunda semana, en la necrosis de los mismos; en la tercera semana, en la limpieza de las úlceras y, en la cuarta semana, en el estadio de las úlceras ya limpiadas. Nuestra atención se dirige primordialmente al segundo período, el de la formación de escaras. En los folículos linfáticos del intestino proliferan durante el período de su tumefacción, bajo la acción de los bacilos tíficos, los elementos retículoendoteliales y se transforman en monocitos redondos libres o en histiocitos. Se denominan también células tíficas. En los folículos linfáticos del intestino se encuentran los bacilos tíficos, aunque no en gran número.

Dentro del marco de la enfermedad son problemáticos los procesos que tienen lugar durante la incubación y la naturaleza de las escaras que se forman a continuación de la tumefacción de los folículos linfáticos. El paso de los bacilos de Eberth a la sangre tiene lugar en el segmento más inferior del intestino delgado.

RÖSSLE comparó el tifus con la tuberculosis intestinal. La tuberculosis intestinal primaria de los niños muestra, como es sabido, un cuadro distinto al de la tuberculosis intestinal de los adultos con lesiones pulmonares específicas. La tuberculosis intestinal primaria de los niños es una tuberculosis de los ganglios mesentéricos. Si un enfermo con lesiones pulmonares tuberculosas abiertas infecta su intestino con los bacilos de Koch deglutidos, la consecuencia es una tuberculosis de los folículos linfáticos intestinales sin participación de los ganglios linfáticos del mesenterio, lo cual se explica mediante la conocida prueba de R. KOCH. En el conejo, la primera inoculación en la piel conduce a una tuberculosis generalizada; en cambio, la inoculación cutánea en el animal tuberculoso no determina la diseminación a partir del punto de inoculación, sino que se produce una necrosis histica local con ulceración de la piel.

RÖSSLE estudia la proliferación celular noduliforme que aparece en el hígado, el granuloma, que VIRCHOW denomina linfoma y otros tifoma. El signo común de los granulomas infecciosos es un estado de sensibilización cuya expresión histológica son las proliferaciones celulares dependientes del agente patógeno correspondiente. Según RÖSSLE, las manifestaciones granulomatosas que aparecen en las enfermedades infecciosas deben contarse entre los signos de un estado alérgico.

RÖSSLE sostiene la opinión de que el período de incubación dura lo bastante para que mientras tanto el alérgeno desencadene una reacción específica. El período de incubación constituye el período de sensibilización natural del organismo. Las aglutininas contra los bacilos de Eberth aparecen en la segunda semana. Las escaras que aparecen en esta segunda semana en la luz intestinal, RÖSSLE las considera como un fenómeno de Arthus. Las hemorragias intestinales que lo hacen en el curso de la fiebre tifoidea no serían, a su modo de ver, hemorragias por erosión, sino hemorragias anafilácticas por lesión capilar.

Según eso, la fiebre tifoidea debe considerarse como una alergización infecciosa. Tras la infección enterógena, el bacilo de Eberth llega, en primer

lugar, a la sangre sin infección primaria. Después de la sensibilización, que aparece a consecuencia de la disolución del agente patógeno en la sangre, llegan los bacilos excretados en las vías biliares al órgano de choque del intestino delgado, produciéndose con tal motivo la intensa tumefacción, con necrosis y formación de escaras, de los folículos linfáticos que, en esencia, corresponde al fenómeno de Arthus. Donde los bacilos de Eberth entran en contacto, en el estadio avanzado de la sensibilización, con el tejido de choque, se desarrollan los nodulillos tíficos específicos.

Cólico mucoso

Esta afección puede compararse, según STRÜMPELL, con el asma bronquial. Se trata de una mayor secreción de moco por parte de las células caliciformes de los tubos glandulares y de una afección inflamatoria ligera de la mucosa del colon con células eosinófilas en las capas parietales y cristales de Charcot-Leyden.

El tracto digestivo puede entrar nuevamente en contacto con el antígeno tras de una sensibilización precedente. De esta forma se originan las gastritis y enteritis alérgicas. Todavía es dudoso si existe una apendicitis anafiláctica. JAFFÉ distingue una apendicitis eosinofílica.

Lupus eritematoso diseminado

El lupus eritematoso diseminado es, por lo general, una afección cutánea en la que, sin embargo, también se encuentran graves alteraciones en los órganos internos, como la endocarditis verrugosa descrita por LIBMAN y SACKS. De las proliferaciones existentes en las válvulas no pueden aislarse bacterias cultivables. La miocarditis relacionada con el lupus se acompaña de una afección de los vasos cardíacos; se observa pericarditis y pleuritis. La afección de los vasos es muy característica. En la pared vascular aparece fibrinoide y a continuación se obliteran los vasos con tejido conjuntivo (fig. 13). En el riñón, páncreas, bazo, fondo de ojo y sistema nervioso se observan asimismo alteraciones vasculares. También se ha observado artritis. En el pulmón puede existir una neumonitis lupoide que evoluciona con trombosis capilar y necrosis de la pared alveolar. En conexión con la necrosis se originan granulomas en el pulmón y en los ganglios linfáticos. La vasculitis que se extiende a todas las capas de la pared vascular conduce, asimismo, a alteraciones granulomatosas. Los corpúsculos que aparecen en las proliferaciones del endocardio y en los ganglios linfáticos, en los glomérulos, en el bazo y más rara vez también en otros puntos y que se tiñen con la hematoxilina, fueron descritos en 1924 por LIBMAN y SACKS y también en 1932 por GROSS. Este último autor admitía que procedían de núcleos celulares.

Otra manifestación es la célula-lupus eritematoso (L. E.), que fue hallada por HARGRAAVES, en 1948, en la sangre y medula ósea, y que se origina por homogenización del núcleo celular. Su producción es desencadenada por

el factor de Haserick, una gammaglobulina heterogénea que se encuentra en el suero sanguíneo del enfermo. Las células del lupus eritematoso también se pueden encontrar excepcionalmente en otras enfermedades. Según KLEMPERER, los corpúsculos que se tiñen con hematoxilina son fagocitados por los histiocitos y leucocitos.

Otro síntoma es el constituido por la alteración del bazo en forma de hoja de cebolla: alrededor de las arterias que ocupan el centro del folículo esplénico se encuentran fibras hialinas dispuestas concéntricamente (fig. 14). La fibrosis periarterial puede acompañarse de hiperglobulinemia y plasmocitosis. TEILUM encontró plasmocitosis en el bazo y en los ganglios linfáticos.

FIG. 13. — Lupus eritematoso diseminado. Oclusión de una arteria coronaria del corazón.

Es característica la alteración de los glomérulos, la llamada asa de alambre en la que la pared de los capilares se hace particularmente homogénea y da reacción fibrinoide (fig. 15). Los capilares pueden contener trombos hialinos. MUEHRCKE y colaboradores denominan a esta forma patológica *lupus-nefritis*. Debido a la proliferación endotelial se originan numerosos focos, sobre todo en el borde de los glomérulos, los cuales, sin embargo, pueden afectar a todo el glomérulo. También se ha observado una glomerulonefritis subaguda con formaciones en semiluna.

En 1950, KLEMPERER, GUEFT, LEE, LEUCHTENBERGER y POLLISTER aclararon que la substancia hallada en los casos de lupus eritematoso diseminado tangible con hematoxilina procedía de la cromatina nuclear despolimerizada. Admitían también que los trombos hialinos de los glomérulos y también las lesiones en asa de alambre (*wire loop*) procedían del ácido desoxirribonucleico. TEILUM y POULSEN no pudieron demostrar esta suposición, pero encontraron en el retículoendotelio una substancia PAS-positiva. A su modo de ver, los trombos hialinos y las asas de alambre proceden de una substancia precipitada en el retículoendotelio y endotelio de los glomérulos, BRUNSON y DAVIS hacen derivar de la sangre los trombos hialinos renales y las lesiones en asa de alambre.

Esclerodermia

MASUGI y YÄ-SHU encontraron en la esclerodermia lesiones fibrinoides vasculares, razón por la cual incluyen dicha afección entre las enfermedades alérgicas. Según mis investigaciones, en la esclerodermia se encuentra una alteración patológica de la hipófisis consistente en una perturbación de la circulación de jugos en el pedículo. Es por ello por lo que no la incluimos entre las enfermedades alérgicas.

FIG. 14. — Lupus eritematoso diseminado. Alteración en «hoja de cebolla» de las arterias de los folículos esplénicos.

FIG. 15. — Lupus eritematoso diseminado. Lesión en «asa de alambre» del glomérulo renal.

Neuroalergia

Desde 1920 sabemos que, tras la vacunación antivariólica, puede aparecer una encefalitis (fig. 16). TURNBULL y MCINTOSH han comprobado que la desmielinización perivascular, sobre todo en la vecindad de las venas del cerebro y de la medula espinal, es un hecho característico de esta enfermedad (BALÓ). Ciertas parálisis, que evolucionan también con desmielinización perivascular (fig. 17), fueron observadas asimismo en hombres y animales tras la vacunación antirrábica profiláctica. Después se conocieron las encefalitis del sarampión, la que sigue a la varicela, a las paperas y a la

escarlatina. Se han observado asimismo complicaciones nerviosas tras el tratamiento con suero de la difteria, del tétanos, escarlatina, gangrena gaseosa y tras el empleo de suero antineumocócico, gonocócico, meningocócico y estreptocócico. Tras la vacunación contra la difteria, fiebre tifoidea, paratifus, tos ferina, enfermedad de Nicolás y Favre y fiebre amarilla, también puede aparecer una neuritis o mielitis y encefalitis. MILLER y STANTON hablan incluso de una encefalopatía tras la prueba de Schick. Según MÉREI, tras la reacción de Mantoux se manifiesta una esclerosis múltiple y una leucoence-

FIG. 16. — Encefalitis postvacunal en un niño de 7 años.

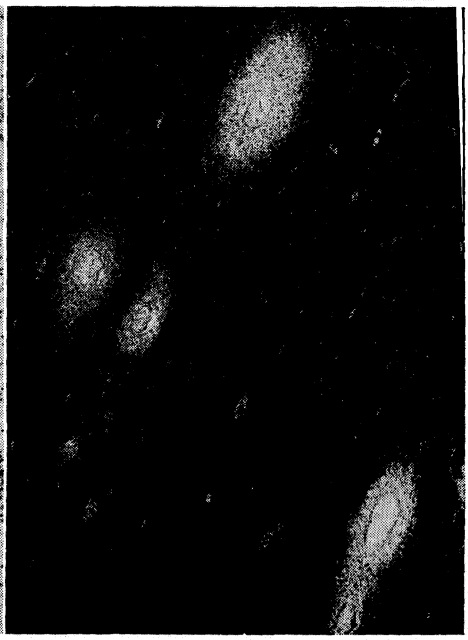


FIG. 17. — Desmielinización perivascular en la substancia blanca del cerebro en la encefalitis postvacunal.

falitis diseminada. Muchos autores describen complicaciones nerviosas a consecuencia de una intoxicación, como la debida a cianuro de cal, Salvarsán, cobalto, o tras la administración de sulfonamidas y tuberculostáticos.

Según MILLER y STANTON, es muy frecuente que después de la seroterapia aparezca radiculitis o plexoneuritis, después, por orden de frecuencia, polineuritis, así como parálisis de Landry y, muy excepcionalmente, complicaciones cerebrales y meníngeas.

Todas estas enfermedades provocaban, por su lado, muchos quebraderos de cabeza y como quiera que a las encéfalomielitis con desmielinización a menudo se agregan enfermedades víricas, se admitía que se activaban virus durmientes o bien que las afecciones víricas acompañantes desarrollaban una acción patógena. GLANZMANN, en 1927, sostenía la opinión de que todas

estas enfermedades tenían una base alérgica. En 1931 expresaron la misma opinión LEHRMITTE y HAGENAU. En relación con las encefalitis parainfecciosas, que aparecen tras las vacunaciones profilácticas, así como con las encéfalomielitis diseminadas, PETTE comprobó que, tomando en consideración el substrato histológico, con respecto a su origen se ha de admitir sin discusión un mecanismo alérgico-hiperérgico (véase el capítulo 26: H. PETTE y G. KERSTING «La importancia de las reacciones alérgicas en la génesis de las afecciones inflamatorias agudas del sistema nervioso»).

RIVERS, SPRUNT y BERRY, en 1933, preparaban emulsiones acuosas y extractos alcohólicos de cerebro de conejo con las que podían provocar en monos una encefalitis con desmielinización. RIVERS y SCHWENTKER realizaron pruebas análogas que también provocaban una encefalitis acompañada de desmielinización. FERRARO y JERVIS llegaron a los mismos resultados. MORGAN provocó encefalitis en monos Rhesus al inocularles una emulsión oleosa de cerebro o medula de mono que contenía bacilos de Koch muertos. KABAT, WOLF y BEZER consiguieron los mismos resultados en monos, mientras que sus intentos fracasaron en cobayas y ratones. FREUND, STERN y PISANI lograron provocar una meningoencefalitis isoalérgica mediante una sola inyección de la emulsión-agua-parafina del cerebro de cobaya o de conejo combinada con bacilos ácido-resistentes muertos y, precisamente, con mycobacterium tuberculosis o butyricum. Con una técnica algo modificada, FERRERO y CAZZULLO provocaron en monos una encéfalomielitis alérgica. En conjunción con resultados recientes se ha demostrado la hipótesis de ROCHAIX y DURAND, según la cual, en las encefalitis con desmielinización, tiene lugar la acción de fermentos anticerebrales.

También surge la posibilidad de que a consecuencia de la descomposición de las fibras nerviosas mielínicas, los elementos hísticos convertidos en antígeno desencadenen la formación de anticuerpos.

Según WAKSMAN y ADAMS, se origina una encéfalomielitis alérgica cuando se inoculan conejos con emulsiones de cerebro, medula espinal o nervio óptico. Si la inoculación se hace con ganglios espinales o nervios periféricos se produce una polirradiculitis o neuritis.

Los ensayos de RIVERS y colaboradores provocaban generalmente una encéfalomielitis. Los autores hacen observar que la encéfalomielitis diseminada que aparece tras la administración intramuscular de emulsión de cerebro a los monos y la encéfalomielitis que se presenta tras la vacunación antivariólica y la vacunación profiláctica antisarampionosa y antirrábica, representan alteraciones semejantes. No obstante, la alteración histológica del sistema nervioso muestra a veces un carácter crónico. Muchos autores han intentado provocar una encefalitis por desmielinización crónica. Mediante la reducción de la cantidad de emulsión de cerebro y de bacilos de Koch muertos preparados para la inyección, FERRARO y CAZZULLO consiguieron provocar una encéfalomielitis de carácter crónico. En estos casos se observó la presencia de infiltración perivascular inflamatoria, desmielinización y, asimismo, proliferación de la neuroglia en el cerebro y medula espinal. Empleando el *Mycobacterium butyricum* cultivado en un medio exento de glicerina como coad-

yuvante de la emulsión de cerebro de cobaya a inyectar, FREUND, LIPTON y MORRISON lograron provocar una encéfalomielitis crónica. Con respecto a la etiología de la esclerosis múltiple, PETTE, MCALPINE y COMPSTON, así como LEHOCZKY, hacen observar el origen alérgico que, sin embargo, discuten HALLERVORDEN y HURST.

Enfermedad alérgica y enfermedad del colágeno

En ensayos realizados en conejos, KLINGE ha demostrado que en el reumatismo, la alteración primaria está representada por la hidratación fibrinoide de la substancia fundamental. Según su opinión, la transformación fibrinoide del tejido conjuntivo es un fenómeno que se presenta en muchas enfermedades. Es por este motivo por lo que el reumatismo, la periarteritis nudosa, la dermatomiositis, la nefrosclerosis maligna, la tromboangiitis obliterante y la endocarditis bacteriana subaguda pueden clasificarse en el mismo grupo. KLEMPERER, POLLACK y BAEHR emplearon por primera vez el nombre de *enfermedad del colágeno* para designar a las enfermedades agudas y crónicas que evolucionan con una lesión generalizada de los elementos extracelulares del tejido conjuntivo. Este concepto se aplica al reumatismo, artritis reumatoidea, periarteritis nudosa, lupus eritematoso agudo, esclerodermia generalizada y dermatomiositis. Según ROULET, en la degeneración fibrinoide de las fibras, se ha excretado en el haz colágeno una masa extraña al tejido. Se encuentra entre las distintas fibrillas que constituyen el haz sin alterar en lo más mínimo cada fibrilla. VON ALBERTINI explica la degeneración fibrinoide, en primer lugar, por procesos de degeneración del tejido conjuntivo provocados por el depósito de fibrina exudada y, en segundo lugar, por la degeneración fibrinoide de las fibras. Ambos fenómenos pueden aparecer sin fibrólisis y con fibrólisis o como necrosis fibrinoide del tejido conjuntivo.

La estructura de las fibras colágenas todavía es poco conocida. OREKCHOWITSCH, TUSTANOWSKY, OREKCHOWITSCH y PLOTNYIKOWA extrajeron el procolágeno de las fibras colágenas. El residuo de la extracción fue denominado *colastromina* por TUSTANOWSKY, ZAIDES y ORLOWSKAYA. BANGA, BALÓ y SZABÓ pudieron separar, asimismo, mediante contracción y relajación, dos componentes del colágeno, el *procolágeno* y el *metacolágeno*. Mientras que, según R. S. BEAR, el colágeno se compone únicamente de cadenas de polipéptidos; según otros autores, forman los mucopolisacáridos una parte integrante, aunque pequeña, del colágeno. Según todas las evidencias, la transformación fibrinoide del colágeno puede producirse también sin alergia. La alteración del equilibrio ácido-básico, alteración de la circulación de jugos hísticos, anoxemia y avitaminosis, pueden conducir también a la degeneración fibrinoide del tejido conjuntivo. Sobre esta base queda confirmada la sentencia de RÖSSLE: No existe ninguna imagen histológica que demuestre el carácter alérgico de un proceso.

10

Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Por M. OBTULOWICZ. CRACOVIA

El diagnóstico de una enfermedad alérgica se distingue fundamentalmente de otras enfermedades. En éstas es efectivo el diagnóstico diferencial; una vez determinada la identidad de la enfermedad, el descubrimiento del factor etiológico es generalmente secundario, bien porque es ya conocido o porque no se podrá determinar. El diagnóstico alérgico es esencialmente etiológico y debe satisfacer dos postulados para poder asegurar un tratamiento eficaz de la enfermedad alérgica. Estos dos postulados son la exacta *determinación del antígeno* y el *descubrimiento de los factores que provocan y mantienen la alergización.*

Pero, ante todo, hay que comprobar que se trata realmente de un proceso alérgico. Los síntomas clínicos no nos orientan patogénicamente, ya que pueden ser tanto expresión de un trastorno alérgico, como traducir alteraciones endocrinas, tóxicas, nerviosas, metabólicas, etc.

Según FEINBERG, «desde un principio hay que cerciorarse de si nos enfrentamos con una manifestación alérgica, y debe reconocerse la naturaleza de los síntomas alegados. Esto nos obliga a una diferenciación de las molestias y afecciones que simulan unas manifestaciones alérgicas». La verdad de este presupuesto es indiscutible. El diagnóstico erróneo de enfermedad alérgica desvía al médico de la búsqueda de las causas no alérgicas de la enfermedad y promueve una serie de esfuerzos inútiles encaminados a buscar sin éxito un antígeno inexistente. Por otro lado, el desconocimiento de que se trata realmente de un proceso alérgico hace infructuoso el tratamiento. El diagnóstico es difícil y de responsabilidad y debe apoyarse en los puntos de vista seguros, ya que los síntomas de las enfermedades alérgicas no llevan el sello de patogenia alérgica. Estos puntos de vista diagnósticos deben verificarse cuidadosamente en cada caso en particular; del diagnóstico correcto depende el ulterior juicio que se forme sobre la enfermedad en conjunto. Sólo cuando sepamos o tengamos una gran sospecha de que el síntoma en cuestión sea de naturaleza alérgica, podemos llevar a cabo las pruebas antigénicas específicas y etiológicas.

En favor de una patogenia alérgica habla la semejanza o análoga configuración del síntoma sospechoso con otro seguramente alérgico, es decir, la comprobación de que pertenece a la sintomatología del shock. Ello comporta el exacto conocimiento de la estructuración genética de la sintomatología alérgica y el conocimiento de todos los síndromes patológicos alérgicos y no sólo de los convencionales. Para la exclusión de los determinantes no alérgi-

cos se requiere una exploración general y cuidadosa del enfermo, con el oportuno empleo de los métodos de exploración física y de laboratorio. También aquí la anamnesis exhaustiva representa uno de los requisitos más importantes. La preeminencia de las demás manifestaciones características de los procesos alérgicos constituye una prueba muy convincente de que se trata de una enfermedad alérgica. También habla en favor de esta etiología la aparición de tales síntomas en los familiares del enfermo, ya que la predisposición familiar es frecuente en la alergia.

Uno de los criterios más importantes que van a favor de la naturaleza alérgica consiste en la aparición regular de recidivas de los síntomas alérgicos después de la exposición a los antígenos y lesiones correspondientes. La comprobación de esta dependencia exige una anamnesis minuciosa y una inspección del lugar para tener una visión correcta de las condiciones que reinan en el hogar, en los lugares de trabajo, las inclinaciones, etc. Asimismo habla en favor de la patogenia alérgica la desaparición de las manifestaciones patológicas con el empleo de medicamentos del grupo de la adrenalina o de antihistamínicos. La comprobación de eosinofilia en las secreciones de las mucosas afectadas es una prueba segura de la sintomatología de shock, siendo, en cambio, la eosinofilia hemática un indicio menos seguro.

La exploración previa, llevada a cabo según las prescripciones citadas, permite establecer un diagnóstico provisional que necesita ser confirmado. Además de la anamnesis, se dispone de las correspondientes pruebas diagnósticas y de los métodos terapéuticos y clínicos. El valor de cada uno de los criterios antes mencionados no es igual, pero, en conjunción con los restantes, puede llegar a tener un valor probatorio. El diagnóstico clínico de afección alérgica no ofrece dificultades demasiado grandes, pero el hallazgo de las causas alergizantes y provocadoras de las reacciones alérgicas, así como de las que predisponen a la alergia, es bastante difícil si no del todo imposible. El motivo principal reside en la multiplicidad y diversidad de conexiones de las causas. Al no tomar en consideración una de las causas hace que persistan las condiciones para la alergización y aparición de las reacciones alérgicas.

Para la demostración de estas causas se han introducido en el diagnóstico de la alergia las correspondientes pruebas. Todas se basan en el principio del fenómeno de Arthus. La técnica precisa de su ejecución debe buscarse en los correspondientes manuales, ya que aquí sólo enjuiciaremos los diversos métodos con carácter crítico. Se dispone de las pruebas cutáneas siguientes: escarificación, intradérmica y puntura, epicutánea; prueba oftalmológica-conjuntival, pruebas de las mucosas nasal, bronquial y bucal que forman el grupo de las pruebas de las mucosas. A las pruebas perorales pertenecen las de eliminación y exposición de alimentos y fármacos. A las pruebas cutáneas indirectas pertenecen los métodos de Prausnitz-Küstner, de Urbach-Königstein y la prueba de exposición; la del metabolismo con determinación de la capacidad vital y neumometría pertenece a los métodos de exploración de laboratorio. A ello se añaden otras pruebas diagnósticas clínicas y serológicas como el control del pulso-dieta, según COCA; la fórmula leucocitaria, la crisis hemoclásica, el aumento de antitrombina, el índice leucopénico, la dis-

minución de trombocitos, la aglutinación de trombocitos, la desviación del complemento, la inmuno-leucopenia periférica, el entablillado «in vivo», la prueba de Prausnitz-Küstner inversa, la prueba del enturbiamiento y el método de la determinación de los fermentos.

Todos estos métodos de verificación sirven para la demostración mediata o inmediata de los anticuerpos en el enfermo alérgico, y cuya presencia atestigua la alergia y son condición indispensable para que se produzca la reacción alérgica.

La capacidad de producir anticuerpos no es exclusiva de los alérgicos, sino que es común a todos los individuos de una especie con capacidad para la producción de anticuerpos. Es característico del alérgico que los anticuerpos sólo aparecen tras de una exposición prolongada a los factores alergizantes; que con la penetración del alérgeno por la vía natural se alergiza el tejido predilecto; que la alergización sólo aparece en algunos y no en todos de los expuestos a las mismas noxas patógenas, y que para la alergización es indispensable una predisposición individual.

Podría parecer que el resultado positivo de las pruebas tendría que ser uno de los criterios de enjuiciamiento de la patogenia alérgica más seguros, pero no siempre es así. Una experiencia de varios años ha permitido exponer todas las ventajas e inconvenientes de este método de exploración, destacando el valor y la importancia de una anamnesis correctamente dirigida. La experiencia nos ha enseñado que la correcta interpretación del resultado de una prueba sólo es posible cuando se enjuicia conjuntamente con los resultados de la anamnesis, de la exploración física y de los datos de laboratorio. La prueba debe servir para la verificación de los resultados obtenidos. Los datos de la anamnesis y no los de las pruebas pueden ser orientadores para otros métodos de actuación. De ahí que sea la anamnesis el primer paso y el más importante para el reconocimiento del proceso patológico alérgico. Debe redactarse no sólo según las normas de la alergia, sino también según las que rigen el desarrollo de toda enfermedad general y debe tomar en consideración todas las condiciones de vida sociales. A ello hay que agregar, además, el mayor número posible de datos de laboratorio, así como las consultas que se crean oportunas con otros especialistas.

Con el fin de lograr resultados satisfactorios con las pruebas alérgicas hay que poner en contacto el antígeno con el anticuerpo fijado en el órgano de choque. Hay que tomar en consideración la clase propia de tejido, sea éste fibra muscular lisa, vasos, endotelios, etc. Pero esto no siempre es posible y no siempre está exento de peligro. Debe evitarse, por ejemplo, una prueba inmediata sobre los vasos meníngeos. La prueba cutánea corrientemente empleada se basa en el concepto de que en el organismo alergizado se hallan los anticuerpos no sólo fijados en las células del órgano de shock, sino también en las células de la piel, lo cual ocurre realmente en muchos casos. Las pruebas inmediatas pueden realizarse en aquellos órganos de shock asequibles como la piel y algunas mucosas, debiendo limitarse en los otros casos a practicar una prueba cutánea mediata. Las pruebas tampoco deben practicarse cuando el antígeno es de procedencia endógena, como

por ejemplo, un producto del metabolismo o de la desintegración de tejido propio. Muchos fracasos se deben al empleo de métodos «standard» sin tomar en consideración las condiciones específicas que concurren.

Generalmente se desea que los síntomas alérgicos aparezcan tras la exposición al antígeno que se busca y que desaparezcan tras de su eliminación. Pero, por desgracia, se obtienen no demasiado excepcionalmente resultados positivos falsos y resultados negativos falsos en el curso de dichas pruebas. Cuando el enfermo está polisensibilizado, un resultado positivo puede no indicarnos la causa correspondiente. Los enfermos pueden mostrar grados diversos de reactividad, desde una reactividad negativa a otra extremadamente positiva. En los que dan reacción positiva, la interpretación de los resultados puede variar considerablemente: puede ser que el antígeno empleado para la prueba sea la causa real de los síntomas patológicos, puede ser una de las varias causas, lo fue anteriormente, pero ahora ha perdido su capacidad de desencadenar reacciones o bien constituye un factor potencial para la alergización que se está desarrollando.

Los resultados erróneos pueden darse con una técnica y práctica irreprochables.

Entre las otras causas de resultados falsos pueden incluirse las siguientes: reactividad inespecífica del sistema vascular, como, por ejemplo, en el dermografismo; el extracto empleado puede tener propiedades irritativas, como un pH inadecuado, temperatura inadecuada, puede ser hipotónico o hipertónico o por la impurificación del instrumento con otros antígenos puede producirse una receptividad para los productos de conservación o desinfección. Las pruebas deben practicarse durante los períodos asintomáticos, ya que durante la presencia de los síntomas puede estar modificada la reactividad. La prueba puede dar también un resultado positivo falso cuando el antígeno empleado, aunque no sea apropiado para el correspondiente caso, pertenezca al mismo grupo biológico frente al cual es receptivo el sujeto explorado. La alteración de la reactividad específica y algunos influjos psíquicos pueden ser la causa de que se produzcan reacciones falsas.

Pero nos encontramos también con resultados negativos falsos cuyas causas pueden ser las siguientes: la falta del verdadero antígeno en el extracto empleado para la prueba, una concentración del extracto demasiado débil, o la ausencia de reactividad puede ser consecuencia del agotamiento del anticuerpo cutáneo tras de una prueba anterior. En la piel de los niños el contenido en anticuerpos es demasiado escaso para que pueda producirse una reacción antígeno-anticuerpo, la piel puede carecer de anticuerpos o estar sólo alergizada en algunos puntos. Ciertos estados, como la fiebre, la hiperemia postirradiación o, tras la estancia en el mar, la hiperpigmentación, deshidratación de la piel, turgencia deficiente de la misma, edema, etc., pueden inhibir la reactividad de la piel. La inyección subcutánea previa de adrenalina puede inhibir de un modo esencial la reactividad cutánea. A ello pueden añadirse estados corporales generales tales como caquexia, inanición, enfermedades acompañantes que crean una fase de transición alérgica, incluso la edad avanzada, los cuales son factores que pueden disminuir la reactivi-

dad de la piel. Las fluctuaciones que se producen en el estadio precoz de la alergización pueden ser la causa de la falta de anticuerpos en la piel. Tras de la desalergización desaparecen de la piel todos los anticuerpos.

Las pruebas no son siempre innocuas y hay que contar con la posibilidad de una reacción constitucional, para lo cual se tendrán a mano los medicamentos antishock necesarios. Estas reacciones pueden aparecer con cualquier método de prueba empleado, pero sobre todo con las pruebas intradérmicas. Como consecuencia de la introducción del antígeno se tienen las manifestaciones siguientes: una intensa reacción local, semejante a la erisipela, con tumefacción de la piel y linfangitis, reacciones lejanas en los órganos de shock, como, por ejemplo, rinitis aguda, crisis de asma bronquial, cólico intestinal. Las manifestaciones generales, como sudoración profusa generalizada, prurito cutáneo, cefaleas, náuseas y vómitos. Entre los síntomas más amenazantes de las reacciones constitucionales cabe citar los dolores precordiales, el colapso, el miedo, la hipotonía, la disnea, la emisión involuntaria de heces y orina y las convulsiones tónicas. Un tipo específico de la reacción son las crisis nitritoides, caracterizadas por rubicundez del rostro, sensación de calor y opresión en la cabeza y ruidos de oídos. Las reacciones constitucionales pueden llevar a la muerte cuando no se tratan apropiadamente. El empleo de los medicamentos simpaticomiméticos y de los tónicos cardíacos interrumpe la ulterior evolución de la reacción.

También en las pruebas por vía oral pueden producirse las reacciones constitucionales, siendo las manifestaciones principales el dolor abdominal, la sudoración y el angioedema. En las escarificaciones epidérmicas pueden aparecer como secuelas las inflamaciones cutáneas de larga duración, que pueden conducir a la eritrodermia, las exulceraciones, los queloides, las exacerbaciones en los sitios de las pruebas anteriores y en los puntos anteriormente lesionados. La prueba del parche encierra el peligro de la sensibilización y puede provocar una exacerbación en los puntos previamente enfermos, una generalización de las erupciones locales y asimismo la aparición de reacciones constitucionales. Las pruebas practicadas en la conjuntiva pueden provocar quemosis y úlcera de la córnea. La mucosa nasal puede quedar largo tiempo sensibilizada después de la prueba y ésta puede provocar una irritación de los senos y una crisis de asma.

Estas desagradables complicaciones pueden obviarse mediante un exacto conocimiento de la historia del enfermo y prestando la debida atención a los antígenos sospechosos. A la prueba de escarificación debe preceder siempre una prueba intradérmica. No deben practicarse más de seis pruebas intradérmicas, esperando, en caso necesario, a practicar las siguientes cuando las primeras hayan dado resultado negativo. Con los alérgenos de grupo afines no deben practicarse más de tres pruebas intradérmicas. Hay que estar siempre seguros de que el antígeno no puede pasar al torrente circulatorio. Después de la prueba, el enfermo debe permanecer una media hora, por lo menos, en la sala de espera con el fin de poder tratar oportunamente una posible reacción constitucional tardía. La aparición de las características manifestaciones alérgicas se inhibe mediante una inyección de adrenalina.

Al término de las pruebas, el enfermo debe tomar efedrina, a fin de evitar las reacciones retardadas.

En la prueba por vía oral no deben tomarse los correspondientes alérgenos en su forma cruda, sino cocidos o con ácido clorhídrico oficinal.

En las pruebas con parche hay que limitarse a lo imprescindible, la concentración del antígeno no debe ser tóxica, la aplicación debe ser corta y la prueba debe terminarse inmediatamente en cuanto aparezcan dolores o una sensación de quemazón. No debe emplearse un parche impermeable. Los efectos acumulativos se evitarán practicando pocas pruebas. Hay que comprobar previamente la receptividad para el emplasto adhesivo. La prueba del parche no debe practicarse en los sitios de importancia cosmética.

Observando las indicaciones precedentes se obtendrán de las pruebas los resultados más satisfactorios sin dañar al enfermo.

Métodos de diagnóstico etiológico

La base de la verificación diagnóstica reside en la reunión de los dos factores de la reacción alérgica, el antígeno y el anticuerpo. Ni el antígeno aislado ni el anticuerpo aislado pueden provocar ninguna reacción alérgica.

El efecto de la verificación puede representarse por una ecuación cuyos dos valores conocemos: antígeno+anticuerpo→reacción alérgica. Cuando se conoce uno de los miembros, generalmente el antígeno, hay que considerar que en el caso de resultado positivo existe el segundo factor correspondiente, el anticuerpo. La especificidad de la reacción alérgica permite sacar semejante conclusión.

Tanto en el resultado positivo como en el negativo sólo cabe considerar al efecto de la verificación como un indicador que llama la atención del médico. El resultado de la reacción por sí solo, sin un exacto conocimiento de la anamnesis y de la exploración clínica, carece de valor.

El mecanismo fundamental de la verificación consiste en la reconstrucción de las condiciones que conducen a las reacciones alérgicas. A veces es muy fácil, como, por ejemplo, en la dermatitis por contacto, pero otras es del todo imposible cuando, por ejemplo, las reacciones son provocadas por antígenos endógenos.

La observación directa de la reacción es posible solamente en la piel y en las mucosas inmediatamente accesible a la inspección, ya que de lo contrario hay que contentarse con observar las manifestaciones mediatas.

La elección y elaboración del método diagnóstico resulta difícil a causa del polimorfismo de las reacciones, pero no insoluble a pesar de su multiplicidad. Existe un grupo de pruebas diagnósticas que se basan en la provocación de los síntomas locales, expresión de una inflamación hiperérgica en el sitio de la aplicación del antígeno que aparece a consecuencia de la reunión del antígeno con el anticuerpo localmente fijado. El antígeno rompe a veces la barrera del tejido de resorción o cuando, mediante la inyección directa, se introduce en el torrente circulatorio y representa entonces el shock general o fragmentario la consecuencia de la reacción alérgica. Las manifesta-

ciones del shock pueden ser muy diversas, pero mediante una exacta exploración clínica puede demostrarse con seguridad su naturaleza alérgica y conducir de esta manera al descubrimiento del antígeno causal. Se trata de síntomas como fiebre, aceleración del pulso, urticaria generalizada, etc.

Para el diagnóstico también puede utilizarse la relativa constancia de la modalidad sintomática al practicar las pruebas; la limitación de esta regla tiene su causa en las diversas sensibilizaciones recientes a las que el alérgico se halla constitucionalmente predispuesto, así como en las lesiones orgánicas adicionales de origen no alérgico y que influyen secundariamente sobre los síntomas alérgicos recidivantes.

El diagnóstico etiológico-alérgico trata, sobre todo, de identificar los factores desencadenantes específicos. El descubrimiento del anticuerpo es una cuestión secundaria que se admite automáticamente como lógica después del descubrimiento del antígeno. Con la demostración tácita del antígeno desencadenante se realiza un diagnóstico etiológico específico. Esto ocurre mediante el empleo de las pruebas serológicas «in vivo», sobre todo con las cutirreacciones o reacciones en las mucosas, que suelen poner de manifiesto la presencia del anticuerpo específico localizado.

De todos los métodos diagnósticos los más importantes son prácticamente aquellos que reproducen con la mayor exactitud posible el curso esencial de las condiciones patológicas; el grupo de los métodos basados en pruebas de exposición y eliminación a los que cabe añadir los métodos de desensibilización. A otro grupo pertenecen los métodos de la verificación directa en la piel, como las técnicas de escarificación, inyección intradérmica y puntura. Estos dos grupos de pruebas permiten observar el efecto directo de la reacción antígeno-anticuerpo. Existen, además, los métodos a través de los cuales sólo es posible observar el efecto de la reacción antígeno-anticuerpo de una manera mediata, mediante la observación de las funciones de los órganos internos. Se trata de la observación de la aceleración del pulso o método de COCA, de la comprobación del índice leucopénico, según VAUGHAN, y de la determinación de la capacidad vital de los pulmones.

La piel, como punto principal de producción de anticuerpos y de reserva de los mismos, ofrece las mejores condiciones para la provocación de las reacciones entre el antígeno conocido y el anticuerpo que se encuentra en la piel. La prueba cutánea, con todas sus modificaciones, representa el método de diagnóstico etiológico-alérgico más corrientemente empleado. La primera de ellas, la prueba de escarificación, se realiza del modo siguiente: sobre una fisura superficial de la piel, que no debe afectar a los capilares papilares, se deposita una gota de la solución del antígeno a la concentración conocida. La rubicundez que aparece por irritación mecánica desaparece de nuevo a los pocos minutos. Si el antígeno aplicado no encuentra ningún anticuerpo preparado para reaccionar no se produce la correspondiente reacción local. Por el contrario, si tiene lugar la reunión de los dos participantes de la reacción alérgica, con liberación de las substancias H, se producirá en el sitio de la fisura, por acción de estas substancias sobre el tejido circundante, una pápula con su halo rojo y seudópodos; estas manifestaciones

permiten comprobar el efecto positivo de la reacción. El método de la escarificación tiene sus ventajas y sus inconvenientes. La cantidad de antígeno que interviene en la reacción no puede dosificarse exactamente; cuando existe dermografismo la simple irritación mecánica puede dificultar la reacción antígeno-anticuerpo. Por otro lado, el método de la escarificación es uno de los más seguros y cómodos, importante sobre todo en pediatría, que permite practicar en una sola sesión una gran cantidad de pruebas. Todas las pruebas deben empezarse con este método.

Cuando la escarificación dé resultados negativos o dudosos puede recurrirse entonces a la prueba intracutánea. Ésta permite introducir una cantidad de antígeno exactamente medida y es mucho más sensible, pero menos específica que la prueba de escarificación. No pueden practicarse sin peligro más de 3 a 6 pruebas de una vez. La prueba de la puntura recomendada por FREEMAN reúne la seguridad y simplicidad del método de escarificación con la exactitud y sensibilidad de la prueba intracutánea. En este método se punciona la piel con una aguja empapada de la solución antigénica. En los enfermos con piel fácilmente irritable puede ensayarse en lugar de las pruebas intracutáneas.

Todos los métodos que acabamos de describir dan reacciones inmediatas y la rubicundez que aparece en las pruebas de escarificación y puntura debe considerarse como un resultado positivo de las mismas. La reacción retardada, que aparece al cabo de algunas horas, excepto las reacciones del tipo de la tuberculina, tienen menos valor. La potencia de la concentración antigénica y la intensidad de la reacción suelen ir, aunque no siempre, paralelas. Se admite generalmente que la técnica intracutánea es mucho más sensible, aunque es esencial la concentración, la solubilidad y actividad del antígeno empleado. Parece ser que el método de escarificación es más apropiado para la determinación de los antígenos por inhalación, mientras que la prueba intracutánea lo sería para la determinación de los antígenos digestivos. Cada método tiene sus propiedades específicas y debe emplearse según los casos. La conocida transmisión pasiva de la receptividad mediante la prueba de Prausnitz-Küstner debe completarse con las pruebas cutáneas.

Al practicar las pruebas se observa a menudo la aparición de exacerbaciones de los síntomas clínicos, tales como coriza, cefaleas, crisis asmáticas, sudoración difusa, etc. Se califican de reacciones generales o constitucionales; su aparición habla en favor de la ruptura de la barrera vascular por el antígeno y de su penetración en el torrente circulatorio. Con ello se produce la reunión del antígeno con el anticuerpo fijado en los órganos y tejidos internos. Estas reacciones pueden poner en peligro al sujeto explorado y deben evitarse terminantemente. Es preciso poner toda la atención en la preparación de la solución antigénica, en la práctica de la prueba y tener a punto una inyección de adrenalina.

La prueba conjuntival, consistente en la instilación de la solución antigénica en el saco conjuntival, representa el tránsito desde los métodos citados a los de otro grupo. Esta prueba se emplea excepcionalmente y su sensibilidad es intermedia entre la de las pruebas de escarificación e intracutánea.

La idea de que la prueba conjuntival es apropiada para la determinación del grado de sensibilidad al antígeno de suero de caballo no está confirmada. Tras la instilación de unas gotas de la solución antigénica aparece una quemosis que se considera como un resultado positivo y que puede neutralizarse rápidamente con la instilación de unas gotas de la solución de adrenalina al milésimo. En la prueba con extracto de polen puede considerarse a la prueba conjuntival como una prueba por contacto.

Forman un grupo especial los métodos por contacto. Se emplean, sobre todo, para la determinación del estado alérgico de la epidermis o del epitelio de las mucosas. Se aplica un antígeno en substancia o bien un parche empapado en la solución antigénica sobre una parte apropiada de la piel y después de su vendaje se controla la posible aparición de una irritación cutánea al cabo de 24 a 72 horas. En esta «prueba del parche» hay que vigilar cuidadosamente la concentración del antígeno a fin de evitar la aplicación de una dosis antigénica irritante. En estas pruebas se observan grados diversos de intensidad reactiva, desde un eritema hasta la necrosis.

Los métodos de exposición junto con los métodos de eliminación y desensibilización se hallan cerca de las condiciones naturales que provocan las reacciones alérgicas. Se emplean para la determinación del antígeno cuando las pruebas cutáneas han dado un resultado negativo o cuando por los motivos que sean no se han podido practicar las oportunas pruebas cutáneas. Son muy prácticos y completan el diagnóstico etiológico-alérgico.

La prueba de ingestión, que consiste en observar las consecuencias de introducir en el tubo intestinal el supuesto antígeno alimentario o medicamentoso, sirve de excelente método diagnóstico en las alergosis intestinales y medicamentosas de los niños y adultos. Este método puede sufrir varias modificaciones. Por ejemplo, la prueba oral consiste en la introducción del antígeno sospechoso, fármaco (aspirina), alimentario (clara de huevo) en la cavidad bucal: la quemazón y el edema de la mucosa bucal que aparecen a los pocos minutos se valoran como un resultado positivo. La ingestión del antígeno alimentario puede provocar la aparición de diversos síntomas típicos de alergia por ingestión, como cólico, colitis, tenesmo, etc., que orientan acerca del factor etiológico desencadenante. El mismo papel desempeña la prueba de inhalación. La inhalación del aerosol del antígeno o la instilación en las vías respiratorias o la introducción del antígeno pulverizado mediante un pulverizador reproduce las condiciones naturales de la penetración del antígeno en las vías respiratorias y desencadena la aparición de síntomas alérgicos respiratorios, tales como resfriado, crisis de asma bronquial, disminución de la capacidad vital, etc. Las restantes mucosas —nasal, vaginal, rectal— también pueden ser exploradas mediante instilación del antígeno. La analogía entre la membrana cutánea y la mucosa es fácil de comprender cuando se recuerda que las membranas mucosas son de origen ectodérmico. Aunque el método de exposición al antígeno se halla lo más cerca posible de las condiciones naturales, su ejecución puede acarrear un grave peligro para el sujeto de experimentación. De ahí que una prueba de esta clase sólo pueda llevarse a cabo con las máximas precauciones.

Los métodos de eliminación y desensibilización forman un valioso complemento de los métodos de exposición. La idea principal de este método consiste en que la eliminación de uno de los participantes, el antígeno en la prueba de eliminación y el anticuerpo en la de desensibilización, conduce a la supresión de la sintomatología, según la regla de que «cessante causa cessat effectus», con la prueba consiguiente de que el antígeno realmente eliminado era la causa etiológica de los síntomas alérgicos. La consiguiente reaparición de los síntomas tras de la exposición al antígeno refuerza el diagnóstico.

Las pruebas de eliminación pueden emplearse para dictaminar sobre la llamada alergia física. Muchas personas reaccionan a diversos estímulos físicos, tales como frío, calor, presión, luz, etc., con síntomas que son muy parecidos a los alérgicos. Los estímulos físicos provocan dos formas de la reacción que hemos de considerar como relación entre causa y efecto. Una de ellas tiene lugar en el punto de contacto y la otra, como reacción refleja, en partes alejadas del organismo. Por ejemplo, la urticaria por frío y el asma por frío. Se aconseja considerar por separado estas dos manifestaciones.

El método de eliminación todavía tiene otra gran aplicación en la investigación de los antígenos ambientales. Se observa a menudo que al cambiar de ambiente desaparecen diversos síntomas patológicos alérgicos cuya causa no es posible determinar. La exposición provoca la reaparición de los mismos síntomas. La comprobación de semejante relación atrae la atención del médico hacia los antígenos ambientales y la combinación de las diversas condiciones de exposición facilita, finalmente, el reconocimiento de los factores causales. La cantidad de los factores que hay que tener en cuenta en el enjuiciamiento pericial es bastante grande, entrando en consideración los antígenos alimentarios caseros, de los vestidos, de los juguetes, de la cama y de la habitación, los procedentes de los pequeños animales domésticos, los antígenos climáticos, locales, etc. A ello hay que agregar todavía el clima emocional por parte de los padres y hermanos. También entran en consideración las circunstancias geográficas y geológicas. Las acciones fisiológicas del clima y del tiempo, la presión atmosférica, el frío, el calor, el viento, la humedad del aire y la irradiación solar actúan mucho más enérgicamente sobre el alérgico que sobre el sujeto normal.

Las pruebas antes citadas tienen una gran aplicación diagnóstica y representan el arsenal corriente de los métodos diagnósticos del alergólogo.

Existe, además, un grupo de pruebas diagnósticas que se practican «in vitro»: la demostración de las reaginas por medio de la desviación del complemento, la prueba del enturbiamiento, las pruebas enzimáticas y otras que no se emplean en los procedimientos de laboratorio corrientes.

11

Terapéutica antialérgica

Por W. J QUARLES VAN UFFORD. UTRECH

Generalidades

La terapéutica antialérgica se basa en los siguientes principios:

I. Eliminación de alérgenos

El método de eliminación consiste en evitar el contacto entre antígeno y anticuerpo. El paciente, para ello, no ha de entrar en contacto con aquel alérgeno con el cual muestra reacciones.

A. *Eliminación de alérgenos de inhalación:*
   1. La casa;
   2. La cama;
   3. La comarca;
   4. La cámara libre de alérgenos.

B. *Dieta de eliminación.*

C. *Eliminación de focos bacterianos.*

II. Hiposensibilización

Hiposensibilización es una de las palabras que más se usan hoy día y también de las más correctas; es el método con el cual el anticuerpo llega a un estado de hipersensibilidad reducida, no de la manera que se efectúa en los experimentos en animales en que desciende el número de los anticuerpos, sino mediante la formación de otros anticuerpos («blocking antibodies») que evitasen la unión normal entre antígenos y anticuerpos. A ello se llega por los siguientes métodos:

A. *Hiposensibilización con inyecciones:*
   1. Tratamiento hiposensibilizante rápido;
   2. Tratamiento hiposensibilizante preestacional;
   3. Tratamiento hiposensibilizante a través de todo el año de una sensibilidad estacional;
   4. Tratamiento hiposensibilizante perenne.

B. *Hiposensibilización oral.*

C. *Terapéutica, según* BESREDKA.

D. *Tratamiento a base de suero bacteriano.*

III. Terapéutica antialérgica inespecífica

En algunos casos, por desgracia, no se logra hallar el alérgeno responsable. Entonces, la terapéutica consistirá en influir sobre el organismo hasta que no aparezcan reacciones, o sean menos intensas, o bien se dirige hacia los varios procesos que siguen a la unión entre antígeno y anticuerpo. Puede englobarse en los siguientes grupos:

A. *Tratamiento hiposensibilizante específico.*

Este tratamiento estriba en tratar de influir sobre la capacidad de reacción del sujeto, de tal manera, que reaccione con menos intensidad («umstimmung»).

B. *Terapéutica con acción directa de la histamina.*

C. *Terapéutica que actúa sobre el proceso antígeno-anticuerpo.*

D. *Terapéutica modificadora de la permeabilidad capilar aumentada.*

E. *Terapéutica que se dirige al edema.*

Después de haber realizado el detallado examen alérgico, durante cuyo reconocimiento surgió que la dolencia es realmente una enfermedad alérgica, y tras de haber tratado de identificar el alérgeno culpable, surge la cuestión de qué conducta se ha de seguir. Para la práctica, será útil discernir entre los alérgenos con que uno entra raramente en contacto, o que son fáciles de evitar y, por otro lado, aquéllos con los que se entra en contacto constantemente y que son de gran importancia para el organismo, o con los que, en la vida diaria, es imposible evitar el contacto.

En la terapéutica antialérgica se deberá:

a) Evitar el contacto entre el alérgeno y el organismo.

b) Evitar la reacción entre los alérgenos y los anticuerpos ligados a la célula.

c) Influir de tal manera en la cadena de procesos que nacen de esta unión entre antígeno y anticuerpo, que quede libre de reacciones clínicas.

d) Influir en los diferentes procesos de tal modo que no surjan síntomas (fig. 7, pág. 291).

El evitar el contacto inducirá al llamado método de eliminación. Si resulta que un paciente de asma bronquial tiene sus ataques de disnea durante la noche a causa de su contacto con kapok y si de las cutirreacciones y eventualmente también de una prueba de provocación se demuestra una hipersensibilidad a este relleno, se tratará de evitar el contacto con kapok del dormitorio, substituyéndolo por otro material. Cuando el enfermo se vea obligado a dormir en una cama con kapok, podrá recurrirse al procedimiento de colocar el colchón en una funda de tela impermeable.

I. Eliminacion

A. Eliminación de alérgenos de inhalación

1. Adoptando medidas generales, como hacer dormir al paciente con las ventanas cerradas y hacerle vivir en una casa seca, disminuirá considerablemente el contacto con el polen, mohos y hongos.

2. Si se piensa en la posibilidad de que aparezcan reacciones después del contacto con rellenos, se hará enfundar los colchones y almohadas o escoger otros materiales (son de uso reciente el caucho y plásticos espumo-

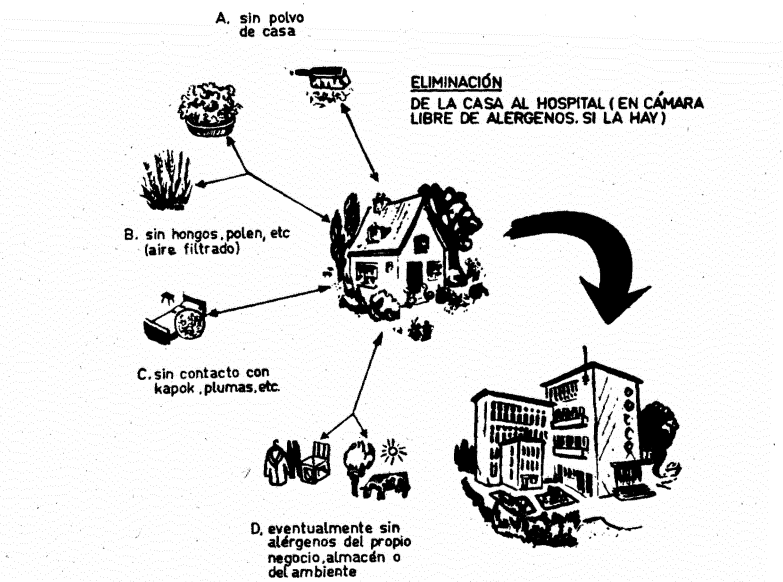


FIG. 1. — Diversos grupos de alérgenos del medio ambiente que se eliminan al ingresar el enfermo en una cámara libre de alérgenos.

sos) o, a título de ensayo, en primer lugar, el paciente dormirá en otra habitación para, más tarde, hacerlo en su propio dormitorio en un catre de cañamazo, con preferencia sin almohada.

3. Si se cree que no hay que buscar los alérgenos culpables en la cama, sino en los hilachos de las mantas, polvos de alfombras, ropa, sillas, etcétera, es deseable, por lo menos, tratar de amueblar el dormitorio de la manera más sencilla, rogando, al mismo tiempo, que los demás miembros de la familia no lo empleen como tocador ni se peinen allí. Si se trata de otras piezas de la casa, se hacen desaparecer flores, animales y, eventualmente, también las sillas y alfombras y, en último caso, escoger unos muebles metálicos y linóleo (cuidado con la posibilidad de que existan mohos debajo de los muebles).

4. Si en la habitación penetran mohos, hongos u otros alérgenos existentes en la misma casa o en sus inmediatos alrededores (cuando, por ejemplo, el paciente viva encima de una panadería o un almacén de quesos), no habrá más remedio que mudarse a una nueva casa.

5. En un cierto número de casos nos encontramos con alérgenos regionales: granos de polen, mohos o ciertos productos de la industria local. Algunas veces será necesario aconsejar al paciente que traslade su residencia a otra localidad. En ciertos países esto puede significar que el sujeto vaya de la llanura a la meseta, de los bosques al mar, de terrenos arcillosos a otros arenosos, de praderas a bosques, de la ciudad al campo, etc. Antes de adoptar estas medidas rigurosas, es recomendable comprobar con detenimiento si se trata exclusivamente de este tipo de alérgenos, para que, después de la mudanza, no se presenten otros origen de la persistencia de los síntomas, así como tampoco hay que olvidar que las causas nerviosas no desaparecen con esta solución.

6. Un párrafo aparte forman aquellos casos en que pueden obtenerse buenos resultados con el cambio de ambiente, o bien una habitación en un ambiente libre de alérgenos. Así, por ejemplo, se observó que, niños que pasaban el día en una escuela al aire libre podían dormir normalmente en sus domicilios, y niños que dormían en un hospital o cualquier guardería, algunas veces podían vivir durante el resto del día con sus padres. La estancia de unas seis a ocho semanas en una colonia de vacaciones, en otro clima, resultó muy favorable para algunos, mientras que otros niños presentaron de nuevo molestias tan pronto como volvieron a sus casas. Para los que viven en la llanura, las montañas tienen una gran atracción. Así ocurre que pacientes con disnea intensa encuentran franca mejoría cuando ascienden a 1.000 metros, otros a 1.500 e incluso a 1.800 metros de altura. En casos aislados, como hizo referencia Storm VAN LEEUWEN, se dio el caso de que se mantenía la sensibilidad al polvo casero, mientras en otros parecía disminuir, sobre todo, la sensibilidad alimentaria. Sin embargo, BAKER mencionó casos en que esta última existía en las montañas, pero no podía hallarse en las regiones más bajas. Para algunos enfermos, este método consistente en pasar varios meses o años en una comarca montañosa con pocos alérgenos o sin ellos, proporciona buenos resultados. Para otros, por el contrario, vuelve la disnea cuando regresan a las regiones llanas. En tales circunstancias, se hace necesario tomar en consideración su estancia en las montañas y la forma de practicar la hiposensibilización a los alérgenos con los que más tarde el paciente entrará de nuevo en contacto.

7. Guiado por estas experiencias, Storm VAN LEEUWEN llegó a la construcción de su cámara libre de alérgenos, en la que, a una temperatura y grado de humedad constante, introducía aire exento de alérgenos mediante una bomba aspirante a través de una chimenea alta. La cámara era, en cuanto se refiere a su mobiliario, libre de alérgenos, mientras que, gracias a la entrada por una esclusa, se lograba que, de esta manera, no entrara aire cargado de alérgenos de las habitaciones inmediatas. Más adelante se reemplazaron las chimeneas por los llamados «airfilters», que pueden montarse

en la ventana y a través de los cuales entra el aire filtrado en la habitación. Storm VAN LEEUWEN empleó su cámara en la clínica —como medida terapéutica ya que, después de haber eliminado los alérgenos, parece que desaparece el ataque— y también en casa de los pacientes, pues en cierto número de casos, dormir en esta cámara daba como resultado el que los contactos durante el día eran incapaces de iniciar un ataque.

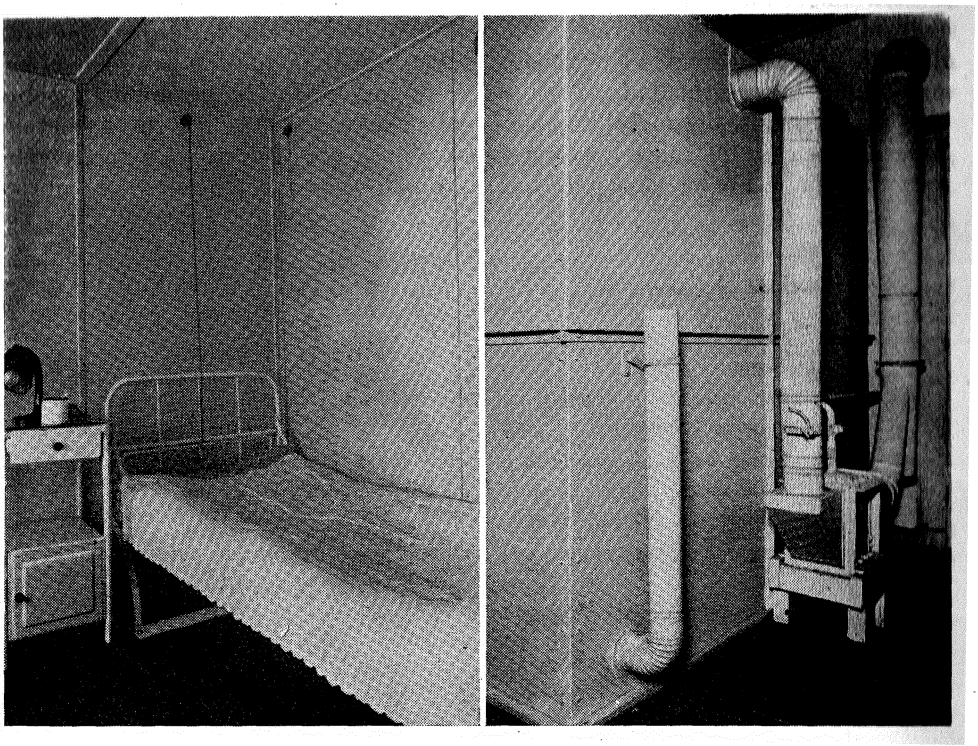


FIG. 2. — Cuarto libre de alérgenos (Storm VAN LEEUWEN).

B. Eliminación de alérgenos alimentarios

Si después de la anamnesis, cutirreacciones, examen serológico (Prausnitz, microprecipitinas, etc.), la dieta de eliminación y la de provocación, se ha logrado identificar los alimentos que son la causa de los trastornos, en lo sucesivo habrá que eliminarlos de la dieta. En algunos casos, se observará que no es necesario recurrir a una absoluta eliminación, ya que cantidades mínimas, a veces, no producen la reacción, o porque algún alimento reacciona solamente en combinación con otro, o bien porque, cuando mejoramos el proceso digestivo, parece que ciertos alimentos no producen sensibilizaciones, o bien porque se da el caso de que un alimento es causa de trastornos en un determinado estado (por ejemplo, un huevo crudo, pasado por agua o duro, fresas frescas o cocidas, etc.).

Después de haber estudiado estos puntos llega el momento de estable-

cer una lista de los alimentos que el sujeto no debe injerir en absoluto, los que no comerá simultáneamente y los que podrá comer en pequeñas cantidades y en determinada forma. Sin embargo, es recomendable que el médico no se limite a prescribir estas listas, ya que existe el peligro de que en ellas no esté incluido el alimento que el paciente ha de descartar de su comida habitual. Debe evitarse al enfermo una dieta de hambre, pues, en este caso, le será imposible seguir realizando su labor corporal, o una dieta que le haga tan difícil el trato normal y la vida cotidiana que, a la larga, conduzca al paciente a abandonar el régimen dietético, es decir, que no sea peor el remedio que la enfermedad, y, en tercer lugar, existe la posibilidad, sobre todo en los niños, de que al componer la dieta se pierdan de vista las necesidades proteicas, de sales, vitaminas, etc. Si se cree oportuno, por ejemplo, proscribir la leche de vaca con sus derivados, tales como suero de queso,

TABLA I

Dieta de exclusión

Composición

A. Según la repugnancia existente;

B. Según los datos anamnésicos sobre reacciones después de determinados alimentos;

C. Según los datos generales (variables según las costumbres alimentarias en cada comarca o país) sobre alimentos que muy a menudo dan reacciones;

D. Eventualmente, según el resultado positivo de las pruebas cutáneas;
según el resultado positivo de la prueba leucopénica (VAUGHAN);
según el resultado positivo de la prueba trombopénica (STORCK);
según el resultado positivo de la prueba serológica (microprecipitina de la prueba) (según JIMÉNEZ DÍAZ y ARJONA).

yoghurt, queso, etc., habrá que decir al paciente que trate de obtener leche de cabra o cualquier otro substituto con proteínas. Hay quien ha pensado prescribir la caseína, siempre algo insípida, o la harina de habas de soja. Si es preciso, se prohibirán todas las proteínas de origen animal y, para eso, se recurre a una alimentación vegetariana. El médico prescribirá, de acuerdo con las exigencias de ésta, una dieta rica en legumbres, a la que pueden ofrecer un obstáculo los recursos financieros del paciente.

Al proponer un régimen de exclusión hay que tener en cuenta las condiciones dietéticas y evitar que el paciente tenga la sensación de hambre (lo que suele lograrse aconsejándole que coma más a menudo y menos cantidad). Tampoco hay que perder de vista que hay que respetar del paciente la alegría de vivir que le lleva a comer fuera de su casa, molestándole oir a cada instante que no puede ir a tal o cual pensión o restaurante, o tener que contestar a toda clase de preguntas de curiosos. No es aconsejable decirle al

paciente que de vez en cuando puede desviarse del régimen. Como en el caso de fumar, muchas veces es más fácil seguir concienzudamente una regla escogida desde un buen principio y no permitir pequeñas desviaciones peligrosas, sobre todo cuando éstas no le acarrean trastornos y le inducen, poco a poco, a abandonar el plan dietético, a perder la fe puesta en el médico y, al fin, cuando vuelven las molestias, haberse olvidado de lo que le estaba permitido y prohibido. Si bien es posible que durante mucho tiempo el paciente pueda hacer su vida normal, sin ningún trastorno, mientras siga la dieta de eliminación, también es posible que, tras una temporada más o menos larga de no seguir el régimen, al volver a presentarse las molestias y reemprender la dieta, la mejoría no sea tan rápida ni tan completa.

Cuando, después de transcurrido largo tiempo, vuelven a aparecer los trastornos, hay que tener en cuenta que debido al uso continuado de los alimentos todavía permitidos, existe la posibilidad de que haya surgido una sensibilización a éstos. Después de un tratamiento de uno o dos años, muchas veces sucede que el paciente puede volver a comer aquellos alimentos a los cuales no mostró más que una ligera sensibilización, mientras que, por el contrario, parece que la ingesta de alimentos a los que tenía gran sensibilidad, trae consigo el que al cabo de poco tiempo reaparezcan las molestias. (Véase «Alergia alimentaria».)

C. Terapéutica de eliminación de focos

Los focos bacterianos pueden causar una eclosión de nuevas infecciones o una disminución de la resistencia general, pero también pueden ser causa del desarrollo de una hipersensibilidad a las bacterias y a sus productos. Entre ellos tenemos las amígdalas, senos paranasales, intestinos, vesícula biliar, pelvis renal, bronquios, etc. En cierto número de casos habrá que intervenir, sea con la ayuda de los antibióticos, mediante una elevación de la resistencia del sujeto por medio de autovacunas o, lo más radical, suprimiendo el foco.

II. Hiposensibilización

Mientras la terapéutica de eliminación trata de evitar el contacto con los antígenos culpables, la de hiposensibilización se dirige a modificar la hipersensibilidad. El propósito de la inmunización es alcanzar el más elevado nivel de anticuerpos o llegar a producir, en caso necesario, los anticuerpos libres en circulación, si bien esto no es factible para los que desempeñan un papel en el proceso alérgico.

Guiado por las observaciones experimentales en animales, en un principio se opinaba que la hiposensibilización, cuyo tratamiento hace al hombre menos sensible al contacto con sus peligrosos alérgenos, descansaba sobre el hecho de hacer desaparecer o, por lo menos, disminuir los anticuerpos. A esta opinión contribuían las observaciones clínicas en las que resultó que, pacientes llegados en un estado de shock debido a una dosificación demasia-

do elevada durante un tratamiento preestacional contra la polinosis, iniciado tarde, después pasaron una estación sin molestias. Sin embargo, en contradicción con ello, COOK trataba con éxito pacientes de polinosis que no lo habían sido anteriormente, administrándoles una transfusión de sangre de individuos tratados específicamente por polinosis o suero de dicha sangre. De los trabajos de COOK y de LOVELES resultó, en efecto, que no era posible constatar una disminución de los anticuerpos, de modo que ganó terreno la idea de que, con el tratamiento con inyecciones de extractos de antígenos (en casos de polinosis, extractos de polen), se forman nuevos anticuerpos (llamados «blocking antibodies») que, en unión con el antígeno, impiden el contacto entre antígeno y anticuerpos ya existentes, de modo que no aparecen reacciones.

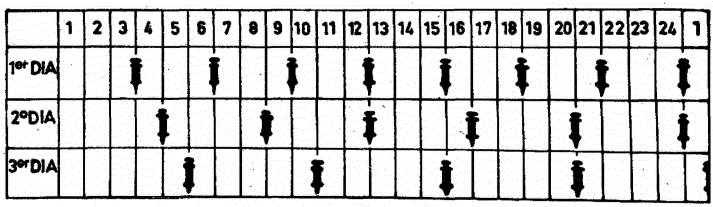


FIG. 3. — Desensibilización rápida. En algunos casos también puede desarrollar una acción terapéutica además de la preventiva para el período que sigue a la salida del hospital. El esquema muestra las dosis a intervalos según las reacciones, por ejemplo: el primer día, cada 2 a 3 horas, 0,025 c. c. / 0,025 c. c. / 0,025 c. c. / 0,05 c. c. / 0,05 c. c. / 0,05 c. c., etc.; el segundo día, cada 3 a 4 horas, y el tercer día, cada 4 a 5 horas. (No tiene que ser una prueba de provocación.)

Se conocen los siguientes métodos de hiposensibilización:

1. Tratamiento hiposensibilizante rápido

En general, existe una preferencia por el método de hiposensibilización en el cual el extracto se administra una o dos veces por semana, aumentando poco a poco la dosis. Sin embargo, con este método se necesita mucho tiempo para alcanzar el objetivo. Es imposible efectuar una hiposensibilización de este tipo inmediatamente antes de un período de polinosis, poco antes de la salida del hospital de un paciente sensible al polvo de su casa. Y es en estos mismos casos en los que el médico pretende conseguir, a través de una rápida serie de inyecciones, por lo menos, una iniciación adecuada del tratamiento, o imponer un tratamiento ligero. No se debe recurrir a una prueba de provocación, ya que ésta producirá precisamente lo contrario de lo que deseamos lograr. De ahí que un gran número de investigadores prefieran efectuar el tratamiento rápido bajo la protección de antihistamínicos o ACTH y corticoides. De todos modos, la idea fundamental es que, comenzando por una dosis mínima, cada dos o tres horas se administre una inyección, vigilando para que haya desaparecido cualquier reacción a la inyección pre-

cedente, tanto local como general. Poco a poco se van aumentando las dosis y, al mismo tiempo, se espacian.

2. Tratamiento hiposensibilizante preestacional

Se trata de llegar a la inyección de una determinada concentración partiendo del punto de vista de que ésta basta en una temporada normal para un paciente que se comporta de una manera también normal. Su procedimiento consiste en comenzar por una o dos inyecciones intradérmicas o

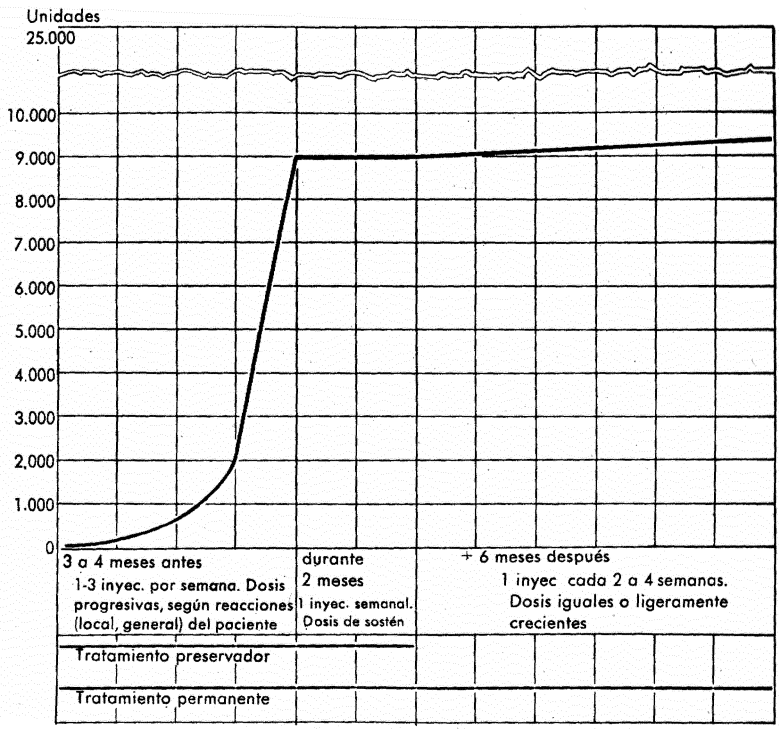


FIG. 4. — Ejemplo de un tratamiento hiposensibilizante en un caso de sensibilidad estacional.

subcutáneas superficiales por semana. La dosificación inicial, la progresión de la dosis y los intervalos de tiempo entre las inyecciones, dependen de las reacciones del sujeto.

Las ventajas de la administración del extracto por vía intradérmica serían, en primer lugar, el riesgo mucho menor de que el extracto entre directamente en la corriente sanguínea y, en segundo lugar, la rápida formación de una cantidad más elevada de anticuerpos. En la inyección subcutánea parece que el resultado conserva su eficacia durante más tiempo.

Con relación a la influencia del clima hay épocas polínicas muy desfavorables (mucho sol o viento con intensa polinización de varios orígenes cuyo

polen se desplaza rápidamente). Existe, por ejemplo, la posibilidad de que un paciente vaya un día al campo, donde florecen los céspedes, y al coincidir con mucho viento se desencadene la sintomatología alérgica. Se admite que para un tratamiento hiposensibilizante a pólenes, en condiciones habituales se requiere una inyección de 25.000 unidades NOON; sin embargo, esta cantidad resultará insuficiente para algunos pacientes, mientras que para otros será imposible alcanzarla. Además de las reacciones locales que se

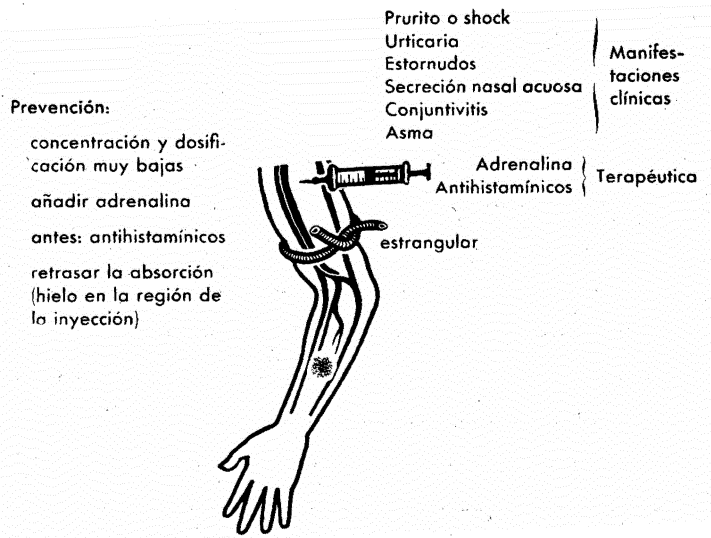


FIG. 5. — Reacciones anómalas en una inyección hiposensibilizante e indicaciones para su prevención y tratamiento.

presenten normalmente, cada inyección puede ser la causa de verdaderos ataques de polinosis o de fenómenos generales, como urticaria, disnea e incluso shock. Este riesgo trae consigo que, para evitar reacciones violentas y desagradables, tan pronto se inicie una reacción en el lugar de la inyección, practiquemos una fuerte compresión por encima de la región donde se ha inyectado, con lo cual se imposibilita la ulterior reabsorción del antígeno y, también, que administremos, además, una inyección de adrenalina y antihistamínicos. Por lo tanto, es indispensable tener a mano, para su rápido uso, ampollas de adrenalina y antihistamínicos cuando se efectúen tales tratamientos de hiposensibilización.

Cuando, además, tenemos la certeza de que a pesar de todas las precauciones hemos inyectado cerca de algún vaso, de modo que aparecen reacciones rápidas, o que el paciente es tan sensible que se presenta esta reacción en la piel, habrá que fijar la atención en los primeros síntomas caracterizados por una pápula con seudópodos que se extienden rápidamente, en la raya encarnada que aparece después y en los estornudos que pronto comienzan o las molestias propias del prurito. En tales casos, deberemos practicar la compresión cuanto antes y suministrar adrenalina y antihistamínicos, la

primera en una cantidad de 0,3 c. c. por vía subcutánea (igual a 0,3 mg) y, en caso necesario, repetir la inyección a los 10 ó 15 minutos. Hay pacientes que manifiestan trastornos las primeras veces o al llegar a un límite determinado. Como esto es muy desagradable e incluso peligroso, se buscarán otros procedimientos para evitarlos. Uno de los métodos consiste en que se suministre al paciente, media hora antes de la inyección, algún antihistamínico, con cuya medida, por lo general, no aparecen reacciones. Otro método consiste en añadir, al mismo tiempo, adrenalina y también existe otro, bastante complicado pero a veces muy eficaz, que estriba en practicar un enfriamiento de la piel con hielo, antes de la inyección, de modo que la reabsorción sea lenta, lo que evitará la aparición de las reacciones generales.

En estos tratamientos hiposensibilizantes que se hacen precediendo a la llegada de una estación especial, surge la pregunta de si tiene sentido el seguir administrando las inyecciones en el período durante el cual el paciente entra en contacto con los alérgenos. En aquellos casos en que se alcanzó de antemano una dosificación elevada, nos limitaremos a repetirla algunas veces, mientras que en otros casos se continuarán las inyecciones para llegar a una dosis más elevada.

3. Tratamiento hiposensibilizante, a través de todo el año, de una sensibilidad estacional

En los casos en que un tratamiento hiposensibilizante no proporcione resultados satisfactorios, o bien ofreciese dificultades a causa de reacciones generales, es recomendable que el médico no se limite a tratar al paciente durante los cuatro meses que preceden a la estación crítica, sino que mantenga la terapéutica durante todo el año.

En el tratamiento durante todo el año podrán constituir una dificultad importante los problemas económicos (gastos más elevados para el paciente) y también sociales (demasiadas ausencias del trabajo).

4. Tratamiento hiposensibilizante perenne

Cuando se manifiesta con frecuencia una enfermedad alérgica que no tiene relación con una estación determinada, cuyo tratamiento hiposensibilizante tiene sentido, será necesario continuarlo durante varios años. Se obtiene un buen resultado comenzando por un tratamiento semanal (siempre que resulte eficaz) por lo menos durante cuatro o seis meses; luego, durante algunos meses, una vez cada dos semanas, para llegar a un momento en que se repita mensualmente la dosificación máxima.

Es menester exigir un período de por lo menos trece meses durante el cual tendremos la ventaja de poder observar al paciente a través de las distintas estaciones y bajo los cambios de clima. Después, y ello depende de la índole del paciente y también del médico, se continuará una vez cada

cuatro semanas, o se interrumpirá el tratamiento para iniciar otro, en caso necesario, más adelante.

Muchos investigadores han tratado de encontrar una base en la evolución de las cutirreacciones. Opinaban que una notable disminución de las respuestas locales era un buen indicio y que si eran de gran intensidad constituirían un dato a favor de la reanudación del tratamiento.

Las grandes variaciones que se observan en los pacientes hacen que este método tenga una base poco firme y, además, existen enfermos cuyas cutirreacciones positivas no disminuyen o lo hacen muy poco, aunque se vean libres de sus molestias y, por otra parte, hay pacientes cuyas cutirreacciones

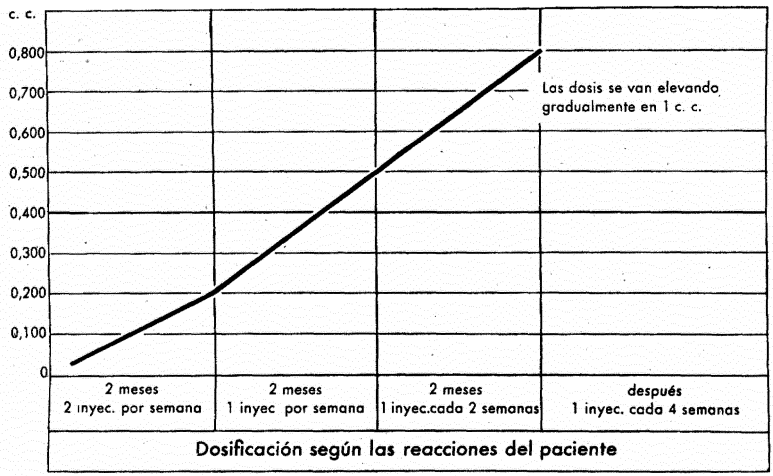


FIG. 6. — Ejemplo de un tratamiento hiposensibilizante en un caso de manifestaciones alérgicas sin relación con las estaciones.

disminuyen de intensidad visiblemente, pero a pesar de esto, presentan reacciones al contacto.

Al efectuar cutirreacciones es de suma importancia tener a disposición extractos de buena calidad y, aún más, en un tratamiento hiposensibilizante. La preparación de un buen extracto a base de polvo de la casa o de mohos y de determinados alimentos, siempre habrá de efectuarse con el mayor esmero.

Cuando el paciente, tras la inyección, no presente reacción general o local, o es muy poco manifiesta, es recomendable preparar nuevos extractos. Hasta ahora no ha sido posible, según UNGER, preparar un buen extracto para la hiposensibilización a la leche, mientras que ya existe para los huevos.

Otra cuestión es si en la preparación de un extracto a base de polvo casero, habrá que limitarse al polvo de la casa propia del paciente, o si debe usarse un tipo general en el que se mezclen polvos de varias casas. En general, se obtendrán los mejores resultados con una combinación de ambos, en que al extracto base (compuesto de polvo casero de muchas casas diferentes) se añade el de la propia casa. Este problema no tiene gran importan-

cia con el pelo de los animales, pero sí, muchas veces, con el kapok y productos por el estilo, ya que el paciente, en muchas ocasiones, no es sensible al kapok nuevo, pero sí al viejo, más o menos podrido, al que se añadieron bacterias, mohos, etc.

En una hipersensibilidad simple (por ejemplo, a pólenes de gramíneas) es fácil determinar con qué extracto hay que hacer el tratamiento hiposensibilizante.

Si se trata de una sensibilidad a varios alérgenos, por ejemplo, polvo+ +polen, polvo+mohos, polvo+polen+mohos, la cuestión ya se hace más difícil. La anamnesis ya dará, en parte, la solución. Hacer una mezcla de varios alérgenos es fundamentalmente erróneo, a no ser que sea conveniente dar siempre la misma elevada dosis de todos los alérgenos. En caso contrario, puede darse el caso de que el esquema de dosificación para el extracto a base de polen haya de desarrollarse de un modo muy diferente al del extracto a base de polvo casero o de mohos, y éstos diferir del de vacuna bacteriana.

En otros casos, el médico comenzará por un tratamiento hiposensibilizante contra pólenes, o polvo, etc.; en otra ocasión, preferirá un tratamiento contra varios alérgenos a la vez. Hay quien administra todos los extractos el mismo día. Otros, en varios días. De todos modos, es importante escoger para cada extracto su propio esquema de inyecciones y, en todo caso, hay que limitar el número de los extractos, por ejemplo, un solo extracto de pólenes, uno a base de mohos, uno a base de polvo. Pero ya en el caso de un solo extracto, siempre habrá que cerciorarse de su buena preparación y composición. Muy a menudo se dará el caso de que un nuevo extracto resulte defectuoso, lo que obligará a preparar otro.

Es de suma importancia el momento en que, en el transcurso de un tratamiento hiposensibilizante, se acabe un extracto preparado y se tenga que inyectar otro elaborado recientemente. Entonces es recomendable comenzar por inyecciones mucho menores para aumentar la dosis en un ritmo acelerado hasta llegar a la original, pues, en caso contrario, pueden aparecer reacciones violentas de carácter local o de otra índole.

Generalmente, los tratamientos hiposensibilizantes se efectúan inyectando extractos, entre ellos también algunos para alérgenos alimentarios. Es obvio decir la importancia que tiene el poseer buenos extractos a nuestra disposición. En la mayoría de los casos, con los esfuerzos realizados para practicar hiposensibilizaciones por vía oral, tan sólo se logra que el paciente, que en un principio reaccionaba violentamente al menor contacto con el alérgeno culpable, tras dicho tratamiento, pueda soportar, por lo menos, pequeñas cantidades del mismo. La terapéutica con polipeptonas, según URBACH, ya casi no se emplea. Un tratamiento que ha logrado mantenerse en la práctica general es el de BESREDKA. No se trata de una hiposensibilización, sino solamente de que durante algún tiempo los anticuerpos presentes se fijen. Antes de la comida, el paciente ingiere porciones pequeñísimas del alimento al cual es susceptible. Por lo menos, de este modo, no se corre el peligro de que se presenten reacciones debidas a manjares en los que se encuentra el alérgeno dañino.

La hiposensibilización por vía oral —no es una terapéutica, pues no descansa sobre un agotamiento de los anticuerpos, sino sobre la formación de «blocking antibodies»— ha sido utilizada, sobre todo, en casos de sensibilizaciones alimentarias y medicamentosas. A su lado se ha desarrollado también, para la polinosis, una hiposensibilización por vía oral que, hasta ahora, no ha sido aceptada generalmente.

Para la sensibilidad a la quinina también se señaló el buen éxito que tenía un tratamiento hiposensibilizante por vía oral. Se han establecido muchos esquemas —de larga duración— de sensibilizaciones a alimentos, entre ellos los huevos, leche, trigo, centeno, etc., si bien los autores que trabajaron con ellos distan mucho de estar satisfechos de los resultados alcanzados.

De la misma manera cómo se efectúa una hiposensibilización al polvo de la casa, polen, mohos, preparados de mohos (tratamientos hiposensibilizantes), entre otros penicilina y estreptomicina (en el caso de enfermeras), y alimentos, se puede llegar a una hiposensibilización a bacterias y a sus productos.

Las experiencias obtenidas con la vacunoterapia aplicada en infecciones bacterianas crónicas, y la preventiva para evitar ulteriores infecciones, son de gran utilidad en aquellos casos en que nos encontramos frente a una hipersensibilidad bacteriana. En estas circunstancias, es recomendable no guiarnos por las bacterias desarrolladas en el paciente, sino por las cutirreacciones positivas que encontremos y por el análisis serológico.

También existe la posibilidad de emplear vacunas y productos bacterianos como hiposensibilización no específica.

En estos casos se utilizará otro esquema de dosificación que el usual en la vacunoterapia, eventualmente usado en casos de infecciones crónicas, en que se imita el proceso infeccioso por medio de frecuentes y pequeñas dosis estimulantes, o se sigue un esquema con el cual se llega rápidamente a grandes dosificaciones. En el primer caso, el médico se guiará por la intensidad de las reacciones locales o generales.

III. Terapéutica antialérgica inespecífica

En aquellos casos en que no conseguimos identificar los alérgenos culpables o que hemos encontrado tantos alérgenos que no es posible adoptar medidas específicas, o en el caso en que fracase un tratamiento hiposensibilizante, a veces nos vemos obligados a buscar otros recursos terapéuticos no específicos, aparte del tratamiento específico, pero interviniendo directamente en el proceso alérgico.

A) La primera posibilidad la conocemos con el nombre de hiposensibilización no específica, con la cual no indicamos una hiposensibilización, sino el ejercer influencia sobre la capacidad alterada de reacción (el antiguo concepto de «umstimmung» y ¿modernamente «Stress»?). En tales casos pueden servirnos remedios terapéuticos de gran variedad, algunos de ellos para administrar exclusivamente una sola vez, ora en un esfuerzo de yugular

una reacción alérgica violenta, sea para tratar de obtener, con medidas enérgicas, una mejoría durante un largo período (absceso de trementina, la piretoterapia con vacuna antitífica por vía endovenosa, pyrifer, sufrogel, leche).

Además, conocemos el tratamiento que se extiende sobre un período más largo, durante el cual se administran inyecciones una vez por semana hasta 10 a 15 días, en dosificaciones iguales o crecientes, con vacunas bac-

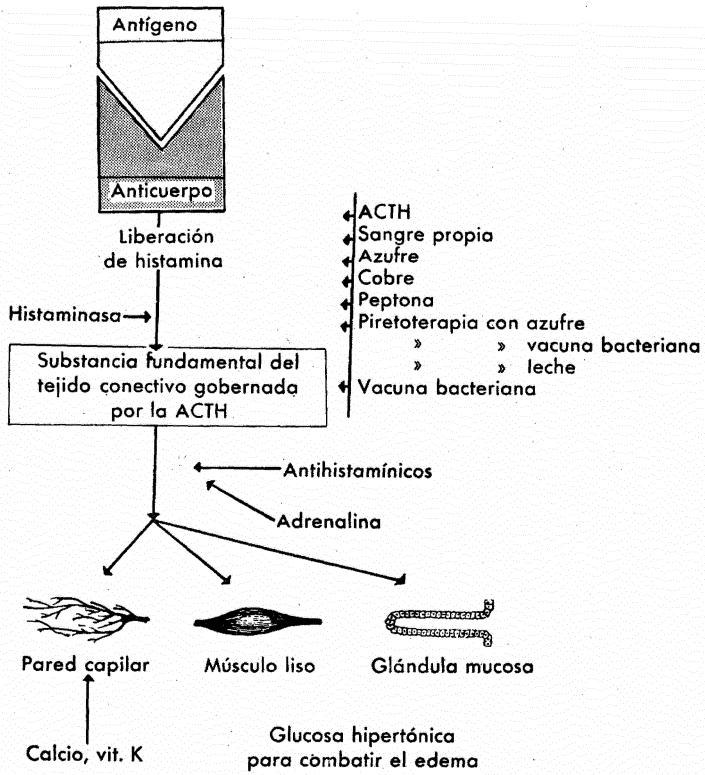


FIG. 7. — Diversos escalones del mecanismo de las manifestaciones alérgicas y lugar de actuación de las diversas terapéuticas utilizables.

terianas (estafilococos, proteus, coli, suspensión oleosa de azufre), por ejemplo: 0,5 c. c. al 1 por 100, 1 c. c. al 1 por 100, 1,5 c. c. al 1 por 100, 2 c. c. al 1 por 100, 3 c. c. al 1 por 100, 4 c. c. al 1 por 100, 0,5 c. c. al 2 por 100, etcétera. Como las reacciones pueden ser muy dolorosas, también se administra novocaína. Asimismo se puede dar cobre, sangre propia (10 a 20 c. c. por vía intramuscular, comenzando durante algunos días seguidos para, después, inyectarla una o dos veces por semana), y peptona.

Un método ya en uso desde hace muchos años es el tratamiento estimulante con inyecciones o escarificaciones a base de tuberculina, durante largo tiempo y en el que se va elevando la dosis. Dicho tratamiento se efectuó

con éxito en pacientes con reacciones de Pirquet positivas muy intensas, sin haber sufrido una tuberculosis activa.

B) Sobre el papel que desempeña la histamina endógena en la aparición de los fenómenos de reacciones alérgicas, se basa también una vasta terapéutica:

1. Antihistamínicos: a prescribir terapéuticamente según las exigencias. Se trata de encontrar para cada sujeto el antihistamínico más apto para él y la adecuada dosificación.

2. Histaminasa: enzima que disocia la histamina. Se expende en forma de comprimidos e inyectables.

3. Adrenalina: antagonista de la histamina.

4. Histamina: con la cual se trata de lograr que el paciente muestre menos sensibilidad, o a un tratamiento normal no específico de hiposensibilización.

La histamina se administra en forma de inyección a menudo combinada con toxoide o estafilococos en pacientes con prurito y dermatitis, comenzando por una dosificación baja (por ejemplo, 0,1 c. c. de una solución 0,001 miligramo/c. c.). Las dosis se van elevando gradualmente una a dos veces por semana. También puede administrarse por iontoforesis (fosfato de histamina), en un principio cada día, para después hacerlo una a dos veces por semana. Este método tiene la ventaja de que cuando el paciente ofrece, contra toda previsión, una sensibilidad mayor, se puede reducir la dosificación, ya que es posible desconectar el aparato inmediatamente. Las opiniones acerca de los resultados obtenidos (que se deben, quizá, a sugestión), están muy divididas. Algunos constataron muchos éxitos en casos de jaqueca, polinosis, asma, dermatitis, prurito, etc., mientras que otros autores se muestran muy escépticos.

C) El ejercer influencia sobre el proceso antígeno-anticuerpo (¿quizá directamente a través del mecanismo «stress»?) sigue siendo un problema sin resolver. Sería posible que la ACTH también influyera en este caso.

D) Los fenómenos alérgicos se manifestarían, entre otras causas, por la influencia de la histamina sobre la permeabilidad de la pared capilar y en el compuesto de fibras musculares lisas. Se trata de influir sobre la primera mediante el gluconato cálcico o el levulenato cálcico (10 c. c. al 10 por 100 por vía endovenosa lenta; por vía intramuscular es menos eficaz y, además, se produce algunas veces el llamado absceso cálcico), o con vitamina K (inyección o comprimidos) o con productos del grupo ACTH-cortisona.

E) El mismo edema, resultado del aumento de la permeabilidad de la pared vascular, algunas veces se trata con inyecciones de ACTH en solución hipertónica.

También sigue sin resolverse el problema de hasta qué punto el metabolismo mineral sufre una perturbación. Algunos investigadores se han esforzado en preparar ciertas soluciones minerales (WITTICH) que tendrían influencia sobre el proceso.

12

Climatología en las enfermedades alérgicas

Por R. ALEMANY-VALL. BARCELONA

El clima es el estado medio, duradero, de la atmósfera en un determinado lugar. En el clima existen factores propios y circunstancias supeditadas a la repercusión del estado de la atmósfera lejana. Hay que distinguir la Climatología de la Meteorología; la primera, se refiere a los estados atmosféricos de un lugar, es decir, a lo concreto; la segunda, a la atmósfera en el sentido abstracto (José SAN ROMÁN).

Todos los hombres son sensibles al clima, al tiempo e, incluso, algunos son ligera o profundamente afectados por él. Existen sujetos sensibles e hipersensibles. La salud supone la armonía, el equilibrio en los procesos vitales; la enfermedad, el desequilibrio que permite que el sujeto reaccione más intensamente a las variaciones del tiempo.

Las oscilaciones atmosféricas dan origen a cambios del humor (tristeza, pesimismo, alegría, etc.) y a jaquecas, etc. Cuando estos trastornos se presentan antes del evidente cambio atmosférico, los sujetos sensibles llegan a tener fama de profetas. «son barómetros ambulantes». Los lábiles vegetativos sienten en gran manera el tiempo, así como los amputados, reumáticos, asmáticos, etc. Debido a que, por lo general, los trastornos son subjetivos, son difíciles de estudiar.

La constitución corporal interviene en esta hipersensibilidad. Así, los obesos soportan peor el calor que los delgados; éstos son más «sensibles» al frío.

Los trastornos causados por el estado atmosférico también pueden aparecer por factores que no tienen nada que ver con el tiempo, de ahí la dificultad extraordinaria en las pruebas correspondientes de investigación. Fundamentalmente existen dos caminos para esta investigación: el análisis de un extensísimo material de estadísticas y el experimental (J. KRAMER), pero nosotros añadimos que el estudio clínico-experimental, individual, tiene sumo valor para obtener orientaciones bastante precisas.

No hablaremos sobre la clasificación de los climas en trópicos, templados y nórdicos, sólo ligeramente de los propios de altura, marítimos y de situación intermedia, para ocuparnos más extensamente de aquellos factores tales como presión atmosférica, movimiento del aire, temperatura, humedad, etcétera, que, cuando sufren variaciones ostensibles, repercuten sobre el ser humano, y en particular sobre el alérgico, que en definitiva es el que más nos interesa; estudio no siempre fácil porque algunos de estos factores pueden actuar simultáneamente.

El clima de altura, por encima de los 800 metros, por su riqueza en irradiación, pureza de aire, presión baja del vapor de agua, temperatura, etc., primero predispone a la excitación y, luego, a la calma del sistema nervioso, glandular, hematopoyético, etc. Está indicado en los asmáticos jóvenes con buenas defensas reaccionales. Para que la cura dé resultados eficaces y duraderos se precisa la permanencia en este clima durante muchos meses, e incluso años. El clima marítimo, por el yodo de su atmósfera, viene a constituir un inhalatorio a modo de aerosol, recomendado en las afecciones de las vías respiratorias y, en particular, en las enfermedades «a frigore», que también mejoran por las escasas oscilaciones de temperatura diurna y estacional, sensación agradable de frescor, etc. El clima de altura media, 200 a 500 metros, es moderador y cumple su indicación terapéutica para el adulto nervioso y agotado de la ciudad, para el cardíaco, el bronquítico y enfisematoso crónico.

Estudio de los diferentes elementos atmosféricos que influyen en los alérgicos

Daremos algunas nociones físicas de estos factores para comprender mejor su actuación sobre los seres vivientes.

Rayos solares

Los rayos solares, al transportar energía corpuscular ondulatoria, y los rayos que se producen en las descargas eléctricas atmosféricas, tienen suma importancia para el individuo normal, pero todavía más para el alérgico.

En la luz solar hemos de considerar las ondas cortas, ultravioletas, que se reflejan primeramente, y los rayos caloricos de mayor longitud de onda. Hay tanta más intensidad solar cuanto más corto sea el recorrido de la luz solar al atravesar la atmósfera. Cuando ésta es limpia y el sol se halla en su cénit, los rayos solares llegan de manera más directa y en mayor proporción a la superficie terrestre; en cambio, es mayor el número de ondas reflejadas y menor, por consiguiente, la energía que llega a la corteza terrestre cuando abundan en la atmósfera las partículas extrañas (por eso abundan los asmáticos en regiones bajas e industriales).

Las importantes radiaciones ultravioletas en la alta montaña y a nivel del mar (por la gran reflexión sobre la arena y el agua, en donde llegan los rayos más perpendicularmente) son esencialmente bactericidas; los rayos rojos abundantes en las zonas bajas atmosféricas son caloríficos y, por consiguiente, favorecen el desarrollo microbiano.

Los ultravioletas, al iniciar los procesos químicos celulares en la superficie de la piel, atraviesan la misma y penetran profundamente en el organismo; son esencialmente tónicos y muy convenientes para los alérgicos. En cambio, los rayos rojos actúan transitoriamente, los de onda más corta elevan la temperatura superficial de la piel por acción vasodilatadora, no pasan

del dermis, etc. Permítasenos mencionar aquí que estos mismos rayos rojos, pero los correspondientes a mayor longitud de onda, como los propios de los grandes incendios por los bombardeos de la última guerra, contribuyen a una tal «pesadez» del aire que podríamos decir se propaga e imposibilita a los seres vivos la huida de estos ambientes.

Ya que la vasodilatación cutánea debida al calentamiento de los rayos caloricos es un obstáculo para la penetración de los ultravioletas, se comprende que los accidentes por la luz sean más frecuentes cuando el viento impide el calentamiento de la piel, o bien cuando la epidermis mojada se enfría por evaporación (André MISSERAND).

Los rayos infrarrojos, a la larga, aumentan la capa córnea y granulosa de la epidermis y ello es un obstáculo para el paso de los rayos ultravioletas.

La piel interviene muy activamente en la inmunidad y todo lo que sea descender su actividad, como la disminución de la irradiación solar, favorece al terreno para la proliferación de gérmenes y, con ello, una predisposición a la hipersensibilidad. En los sujetos no habituados a irradiaciones de cierta intensidad, cuando se desplazan a otras zonas terrestres en que hay más cantidad de irradiaciones, el efecto es mucho mayor que en los indígenas que viven en el aire libre; en los primeros, durante la estancia en este segundo clima, aparecen más fácilmente eritemas y vesículas cutáneas —sobre todo lo hemos observado en anglosajones en las playas españolas— y la acción del sol interviene más activamente en la floculación coloidal interior y en el resultante «golpe de calor».

Esta absorción de los rayos ultravioletas aún puede ser provocada por una fotosensibilización debida a la presencia en el organismo de substancias absorbidas por la alimentación normal (maíz), por un tratamiento (arsénico, etcétera), por una pintura a base de eosina, tal como, por ejemplo, la propia de lápices para labios, por el alquitrán (entre los que lo manipulan, según un caso de observación personal), etc.

No en todas las épocas del año ni en distintos lugares es la misma la irradiación solar; esta variación es distinta con respecto a la luz directa, difusa o reflejada, de ahí que las variaciones de la composición del espectro solar, según el lugar y las estaciones, favorezcan la aparición de enfermedades incluso en forma de epidemia. La atmósfera impura de las ciudades disminuye la proporción solar útil que llega a la superficie terrestre (aproximadamente un 43 por 100, según André MISSERAND).

Los cristales de las ventanas obstaculizan el paso de las radiaciones ultravioletas, pero no las radiaciones caloricas; así se comprende que los individuos que permanecen mucho tiempo en las habitaciones caseras o los trabajadores en fábricas, talleres, etc., estén pálidos, más bien asténicos con menos defensas.

El vapor de agua en forma gaseosa —invisible—, el CO_2, etc., absorben determinados campos de ondas solares que no pueden llegar así a la superficie terrestre; las nubes absorben y reflejan irradiaciones, pero aún es muy importante la cantidad de las mismas que llegan a la corteza terrestre, especialmente las ultravioletas en lugares marítimos; la tierra también emite

rayos de onda larga que, por ser calientes, influyen sobre la atmósfera vecina, especialmente por la noche, en proporción más elevada, como es natural, durante el verano que en el invierno.

Humedad atmosférica

Favorece la multiplicación de los microbios de la atmósfera, al contrario que el aire seco en que actúan particularmente los ultravioletas. Los microbios y partículas extrañas del aire condensan parte del vapor de agua atmosférico y, al ser envueltos por una película acuosa (gotas de Flügge y Treillet), la tensión superficial y esfericidad resultantes favorecen el descenso por la superficie de las mucosas hasta los bronquios, al paso que las partículas secas son arrastradas por el moco y el epitelio ciliar. El frío condensa el vapor de agua del aire formándose niebla, y si no hay viento y el ambiente es rico en impurezas, en material extraño, en gases, etc., es muy pronunciado el cultivo de los microbios atmosféricos e incluso la neoformación de substancias incompletamente quemadas, etc., que son nocivas para los bronquíticos y asmáticos (de respiración típica o asmoidea). La niebla de agua pura puede provocar en ciertos individuos el ataque de asma (André MISSERAND). La humedad debilita a los individuos, especialmente en los países cálidos, favorece la propagación de infecciones (de poliomielitis en tiempo húmedo y caliente, asimismo precipita la aparición de congestiones que pueden ser nocivas en las personas ya afectas del corazón), también actúa sobre la mucosa respiratoria que de este modo es más permeable a los alérgenos (mucosa nasal congestionada), etc.; aunque hay que tener en cuenta que la gran sequedad del aire ambiental actúa desfavorablemente sobre las mucosas y el organismo en general originando tos, cefaleas, etc.

Las lluvias limpian la atmósfera, facilitan la caída de aquellas gotitas microbianas (Flügge) que al aumentar de volumen no pueden sostenerse en la atmósfera y se precipitan; por esto, muchos asmáticos se encuentran mejor durante este tiempo.

El sudor, el vapor de agua emitido por la piel, está en relación con la presión del vapor de agua que circula por el dermis. La humedad relativa intracutánea a nivel del brazo de una persona normal puede ser considerado como del 85 por 100, pero es mucho más bajo durante el ciclo menstrual y así predispone a edemas y a ahogo en los asmáticos; de ahí la importancia de la cura deshidratante en los períodos menstruales, época favorecedora de crisis bronquiales espasmódicas. La transpiración es el resultado del poder de esta difusión, de las temperaturas del cuerpo y de las condiciones del ambiente (J. K. BUETTNER).

La humedad está en relación con la temperatura; cuando esta última es baja, el aire puede ser muy húmedo y contener escaso vapor de agua; cuando la temperatura es elevada, el aire que parece seco contiene mucho vapor. Así, para rebajar la temperatura resultante, hay interés en las temperaturas elevadas en disminuir el nivel higroscópico y, en cambio, con temperaturas bajas, sería útil aumentar este grado higroscópico para elevar así

la temperatura. Es más soportable una temperatura de 40° con 10 por 100 de humedad, que otra de 28° y con aire húmedo a saturación. El poder de evaporación cutánea es diferente según se admita un estado higrométrico de 30 u 80 por 100.

Lo ideal sería, para los locales, una humedad del 50 por 100 con temperatura alrededor de los 18°-19°.

Temperatura atmosférica

El calor disminuye las defensas, especialmente en los países templados-cálidos y contribuye al llamado «aplanamiento», es decir, a la disminución de las reacciones somáticas y psíquicas. En ciertas condiciones caseras, este aumento de calor, al dificultar las reacciones opuestas, explica que los individuos que permanecen largo tiempo en las mismas tengan una mayor vulnerabilidad para los enfriamientos, ya que entonces basta una simple corriente de aire o una ventana abierta, para que aparezca tos, coriza, etc. Los enfriamientos no se evitan con los cambios de clima. Las medidas preventivas llevadas al extremo pueden ayudar a la larga a los enfriamientos; para luchar contra los mismos se precisa no el estancamiento, sino los esfuerzos musculares; no calor, sino endurecimiento, ejercicios, excursiones y deportes activos (Wolfang WARMBT). En el año 1900, la temperatura confortable en las habitaciones caseras se consideraba alrededor de los 18°; ahora, en Norteamérica, esta temperatura ha subido a los 25°.

Para que tenga lugar la enfermedad por enfriamiento hay que admitir, por lo menos, tres factores decisivos: la infección o una irritación inespecífica; la disposición, es decir, la predisposición central para el enfriamiento o la pérdida de un cierto grado de inmunidad, y, finalmente, influencias meteorológicas; entre ellas, una de las más importantes es la que se refiere a la diferencia de temperatura entre la del ambiente y la corporal (W. UNDT). (Muchos asmáticos se resfrían al desnudarse en habitaciones frías.)

Vientos

El poder refrigerante de los vientos, eliminando calor del cuerpo, es ya conocido, por eso es más soportable el viento durante el verano que en invierno. El efecto del viento llamado «foehn» ocurre no sólo en Austria, sino en muchos países de la tierra, pues esencialmente consiste en que la corriente de aire, al ascender por una montaña, se enfría y deposita humedad en forma de niebla, por ejemplo, y al descender por la otra vertiente ya está seco, pero se calienta a medida que llega al llano, pudiendo entonces afectar a los lábiles, sobre todo a los que carecen de adaptación y, particularmente, a los niños, más sensibles a la deshidratación que estos vientos ocasionan.

Presión atmosférica

La presión atmosférica, cuando es baja, influye especialmente sobre los asmáticos y cardíacos; ello lo hemos visto incluso en serie, es decir, en varios individuos al mismo tiempo. El cuerpo humano está en contacto con la atmósfera por su superficie exterior y a nivel de los pulmones; por esto, cuando desciende la presión barométrica, aparece dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos y de los internos, así como de los órganos, que tardan más en ponerse en equilibrio que la sangre, baja la proporción del oxígeno, existe aumento de la circulación, aceleración del pulso y, en definitiva, mayor trabajo del corazón. Este descenso de presión barométrica es peligroso para las personas predispuestas a congestiones pulmonares, a hemorragias, a edemas, etc. También durante estas condiciones, el aire acostumbra a estar más cargado de material extraño transportado de lejos por los vientos, por ejemplo, o por los gases que de la tierra tienden a rellenar estos centros de baja presión atmosférica. De ahí se explican los trastornos en serie, no sólo congestiones y edemas, sino también perforaciones en ulcerosos, ya que la presión del gas absorbido no está en armonía con la presión exterior; los que sufren de aerofagia tienen más molestias, etc., e incluso se ha visto que aumenta el volumen de ciertos quistes.

Cuando existe un aumento de la presión barométrica aparecen fenómenos de vasoconstricción, que pueden ser nocivos para los hipertensos, aunque, en general, esta modificación de la presión barométrica es más soportable que la baja.

Las condiciones caseras tienen un valor extraordinario para los alérgicos, no sólo su situación, orientación, etc., sino ellas mismas, bajo el punto de vista de temperatura, higrometría, etc.

Ciertas casas son muy perjudiciales para los alérgicos respiratorios, no sólo porque pueden ser ricas en hongos y polvo, sino también por su mala ventilación, temperatura y humedad contribuyen a la propagación de las crisis riníticas y asmáticas; el frío-húmedo es lo que más importa combatir.

Para obtener una adecuada calefacción hay que tener en cuenta el proceso de transmisión del calor. La temperatura es un aspecto de la agitación de moléculas; en los sólidos, las moléculas se agitan «in situ», en los líquidos se mueven violentamente las unas sobre las otras, mientras que las de los gases efectúan recorridos libres más o menos grandes según la presión.

Esta agitación térmica puede propagarse por contacto directo, es decir, la transmisión del calor tiene lugar por conducción. El cobre es un buen conductor del calor y de la electricidad, en cambio, la lana, el cristal y la madera son malos conductores y se emplean para los aislamientos (Pierre Devaux).

El calor se transmite por dilatación de los cuerpos y si esta dilatación es libre, como en el aire, al disminuir la densidad viene la convección, es decir, la transmisión del calor por simple transporte de las moléculas aéreas.

Un tercer método de transmisión del calor es la irradiación mediante ondas electromagnéticas. La agitación de átomos, en cierto grado, modifica

su estructura electrónica y determina una irradiación nodular de energía conforme a la teoría de los cuanta y de la mecánica ondulatoria general; la energía de los fotones es más o menos grande según la frecuencia de la onda asociada (Pierre DEVAUX). El calor radiante corresponde a ondas del infrarojo, tales como el fuego, el calor de ciertos radiadores de alta temperatura, etc.

El calor de una habitación depende de la temperatura seca del aire, de su grado higrométrico, de la rapidez relativa de este aire, es decir, el movimiento del mismo en relación al cuerpo, de las temperaturas medias de las paredes y, por fin, de la temperatura del suelo (Pierre DEVAUX).

Rayos cósmicos

Por su importancia en los seres vivos y, por consiguiente, en los alérgicos, expondremos algunas generalidades sobre ellos.

Los fenómenos cósmicos actúan sobre la tierra, desde lejos, por la acción de las radiaciones electromagnéticas o corpusculares, o por las variaciones de campo.

Hay que distinguir, según PICARDI: 1.° Los cuerpos celestes, o sea, los sitios donde tienen lugar los fenómenos primarios: los manantiales de origen; 2.° Las ondas electromagnéticas o las partículas que salen de estos manantiales y llegan a la tierra, es decir, las radiaciones; 3.° Las modificaciones de las propiedades generales del espacio consecutivas a los fenómenos primarios, es decir, las variaciones de campo; 4.° Los efectos directos o secundarios sobre la tierra, y 5.° Los efectos radiológicos. En determinadas condiciones experimentales también hay que considerar los rayos y radiaciones electromagnéticas que se producen, por ejemplo, por la desintegración de los elementos radiactivos, emitiendo electrones, etc.

Los rayos cósmicos, en sus partículas denominadas mesones, llevan una carga elemental positiva o negativa. De la desintegración de los mesones se obtienen electrones, neutrones, etcétera.

Protones, neutrones, electrones, etc., existen en la naturaleza en estado libre, así como rayos alfa, beta y gamma (estas últimas radiaciones electromagnéticas son análogas a los rayos X), que se comportan como proyectiles que pueden quitar electrones de átomos diversos, que de este modo pierden su neutralidad eléctrica y se convierten en iones. La ionización da a las moléculas y a los átomos una fuerza y aptitud reaccional. Estos rayos cósmicos ionizan las capas superiores de la atmósfera; se trata de partículas de gran velocidad, ultrapenetrantes, por consiguiente de débil densidad de ionización, etc.

Hay la irradiación natural como los rayos cósmicos, radiaciones procedentes del suelo; incluso elementos radiactivos entran normalmente en la composición del cuerpo humano. Existe la irradiación artificial debida a la utilización de los rayos X, y de las substancias radiactivas usadas en medicina, en industrias, en agricultura, aparatos receptores de televisión, etc.

La irradiación resultante de las explosiones es muy inferior a aquellas que ya hemos mencionado. Viene a ser el 1 por 1.000, ó el 1 por 100, por lo que las ondas electromagnéticas o los corpúsculos no actúan perniciosamente sobre los sujetos. En cambio, los iones naturales que se forman y penetran en el cuerpo humano, en casi todos los casos, desaparecen o se eliminan pronto.

Hay isótopos naturales, como el Na^{22}, que se forman en la atmósfera por la acción de os rayos cósmicos sobre el argón contenido en el aire; es una especie de radioisótopo artiicial-natural.

PICCARDI, en su Instituto de Fisioquímica, de Florencia, se ha ocupado de estos rayos y de sus problemas. Ha observado que los campos electromagnéticos de frecuencias relativamente pequeñas (ondas kilométricas) retardan la floculación y la sedimentación del oxicloruro de bismuto.

Este autor perturba el campo general, es decir, modifica la propiedad del espacio, en la ual operamos, desde el punto de vista electromagnético, mediante la simple interposición de un alambre metálico, para que un sistema biológico-coloidal en evolución acuse esta perturbación. Dicho autor llega así a diferenciar los rayos procedentes del Sol, del Cosmos y de la Tierra. Manchas solares, erupciones solares, tempestades magnéticas, radiaciones electromagnéticas de gran longitud de onda, etc., son causas importantes de trastornos biológicos; las pruebas químicas confirman completamente, según PICCARDI, esta opinión. Somete diferentes soluciones coloidales a la acción de los fenómenos del Cosmos, soluciones que reaccionan de forma distinta según estén protegidas por una lámina de cobre que impermeabiliza los campos electromagnéticos naturales y, en cambio, dejan pasar los fenómenos relacionados con la actividad solar.

Este autor incluso llega a considerar que la órbita helicoidal de la Tierra con respecto a la galaxia contribuye a la aparición de muchas radiaciones que son consideradas simplemente como estacionales, es decir, según la órbita elíptica de la Tierra alrededor del Sol. Dice el autor que si un coloide inorgánico responde a las reacciones exteriores, qué harán, se pregunta, los coloides de los organismos vivos.

Su discípulo A. GIORDANO, ha hecho pruebas sobre la sedimentación globular (3-2 c. c. de sangre a la que se añade 3,8 de solución de citrato de sosa) para graduar el tiempo de descenso de los hematíes en tres tubos diferentes, uno dejado en el aire libre, otro blindado de una capa de cobre y el tercero simplemente cubierto de un papel negro. GIORDANO observa que en ciertas condiciones meteorológicas hay una evidente diferenciación entre el curso de la sedimentación en los tres tubos, indicando así que diferentes irradiaciones y trastornos que atraviesan la atmósfera actúan de forma diversa y que su presencia no es la misma en las diversas condiciones meteorológicas.

La influencia de la actividad solar, sobre todo en las altas montañas, ha sido observada en la reacción de floculación del Takata en el suero de personas normales por REIBMANN, K. BUETTNER y ELAINE TOPKA. Estas modificaciones están en cierta relación con la presión barométrica baja.

MCDONAGH ha observado modificaciones sanguíneas por factores meteorológicos, en particular radiaciones en la atmósfera, que afectan el estado físico-químico de la sangre, y que aparecen en ciertas estaciones y pueden acompañarse de la aparición simultánea de epidemias, tales como la de la gripe en invierno y la poliomielitis en verano. Estudia la viscosidad del suero, el índice refractométrico y el porcentaje de proteínas en la sangre, los cuales tienden a caer en verano y a aumentar durante el invierno.

Los cambios atmosféricos afectan a los sujetos meteorosensibles actuando como excitantes, como deprimentes, etc. (DAUBERT, de Tubingen). Sobre la aparición de infartos de miocardio, embolias, trombosis, etc., por el estado del tiempo, tienen experiencia BELEKE y RUCKHEIM, de Gottingen. Este último autor dice que es necesario incluso aplazar la fecha de las operaciones y aconseja la experiencia de un médico meteorólogo. Otros autores, en presencia de evidentes cambios atmosféricos, dan inyecciones de heparina. KOHN ve aumentar el número de accidentes de tráfico en relación con procesos ciclogénicos. GRÜNWALD observa modificaciones del carácter de la escritura, de la deambulación, etc., en ciertos estados atmosféricos. SPANN ha hecho interesantes trabajos sobre la influencia del tiempo teniendo en cuenta el número de suicidios, proporción de alcohólicos, accidentes del tráfico, del tra-

bajo, etc. HERRMANN habla de la influencia sobre el tono de los músculos; HANSEN, sobre las dermatosis, etc.

En período ciclónico se observan modificaciones de los coloides orgánicos, una mayor precipitación en grumos del fosfato cálcico, reacciones microbiológicas de reducción, etc.; en cambio, en el anticiclónico, hay más oxidaciones microbiológicas.

Ciertas ondas largas actúan en el espacio atmosférico desde algunas decenas a centenares de kilómetros (REITTER). Estas ondas, al actuar sobre el individuo, empeoran su estado patológico, especialmente en los que sufren infecciones, aumentan la duración de las reacciones orgánicas y, por fin, individuos aparentemente sanos, sufren más accidentes de trabajo, de tráfico, etcétera. Incluso influyen en el número de nacimientos y de defunciones (REITTER). Hay, pues, una relación de causa a efecto entre fenómenos solares, geofísicos, etc., con respecto a reacciones físico-químico-biológicas (BORTELS).

Por nuestra parte, hemos visto en determinados días en los enfermos internados en nuestro Servicio y en los ambulatorios, mayor número de ataques de asma, no debidos precisamente a presión barométrica baja, tales, por ejemplo, los correspondientes a los días 4 y 5 de agosto de 1956; si bien es verdad que había ligera lluvia, una humedad de 77 a 55 por 100, temperatura de 24° a 19°, presión ligeramente baja, en otras épocas, con iguales modificaciones atmosféricas visibles, no sufrían molestias o eran apenas ostensibles. Sería interesante correlacionar los trastornos de estos días con fenómenos atmosféricos que nos pasan desapercibidos, tales como aquellos que contribuyen al aumento de accidentes cardíacos, incluso de fatales consecuencias, ocurridos, por ejemplo, durante el último trimestre de 1958, en que no siempre fue baja la presión barométrica.

Ionización

Por su importancia sobre los alérgicos, daremos algunas nociones elementales de la misma.

Se sabe desde hace tiempo que existe una diferencia de potencial entre los diferentes puntos de la atmósfera. La Tierra se comporta como un conductor de carga negativa, estando la atmósfera cargada positivamente; existe una diferencia de potencial entre el suelo y la atmósfera. El campo eléctrico varía continuamente; estas variaciones son relativamente de poca amplitud frente a las variaciones accidentales debidas a los fenómenos meteorológicos. La conductividad se debe a la presencia de iones, al romperse las moléculas gaseosas del aire. Hay iones pequeños que, en general, tienen carga negativa e iones de mayor tamaño, de carga positiva, por lo que, como es natural, tienen menor movilidad y abundan en las atmósferas impuras.

En las regiones rurales, los iones pequeños son los más abundantes en su atmósfera y, en cambio, en las grandes ciudades industriales casi sólo predominan los iones grandes, así como en el interior de las habitaciones ocupadas, etc. Contribuye mucho a ello el polvo y las partículas atmosféri-

:as. Cuando la atmósfera es transparente, la conductibilidad es mayor y el valor del campo eléctrico menor; por el contrario, en las grandes zonas ndustriales, la conductibilidad es débil y el valor del campo elevado (André MISSERAND). Días u horas antes de llover, en la atmósfera pueden existir grandes cargas de ionización que, como perdigones, atacan al cuerpo y especialmente en los sitios lábiles, inflamados, etc., y que son traducidos en forma de tos, opresión torácica, prurito, sibilancias, jaquecas, etc.

La ionización atmosférica tiene dos orígenes, la cósmica y la terrestre. La primera es producida por los rayos solares, ultravioletas y los cósmicos, y la segunda, debida a substancias radiactivas del suelo (existen ciertas comarcas, especialmente de altura, que son beneficiosas para los asmáticos, sobre todo si allí existen manantiales de aguas radiactivas). Favorece la ionización la pulverización de líquidos, como ocurre espontáneamente a nivel de las grandes cascadas de agua e incluso por las olas marinas, etc.

Los iones positivos ayudan a la multiplicación microbiana (cultivos), al contrario de los negativos, que la amortigua. Los habitantes de comarcas agrícolas acostumbrados a vivir en un medio sensible eléctricamente, presentan menos reacciones a las variaciones de este campo que los habitantes de ciudades que viven normalmente en campo eléctrico nulo. De una manera general, los sujetos rurales aparecen deprimidos cuando el campo eléctrico es nulo. Hay lugares determinados que no son beneficiosos para la salud, y en particular algunos asmáticos no pueden residir en los mismos; a los múltiples factores a que ello se puede deber, no ha de menospreciarse la existencia de este poder eléctrico atmosférico de nivel bajo durante días, semanas o meses.

Iguales densidades de cargas eléctricas del espacio pueden producirse en procesos artificiales iniciados por la mano del hombre; así, cerca de conducciones eléctricas de alta tensión en la proximidad de factorías industriales, generadores de vapor y fábricas de gas, etc., las nubes son una causa natural de grandes cargas en el espacio. Sobre la cuestión de la penetración de estas cargas eléctricas del aire libre en los espacios interiores caseros, R. MUHLEISEN manifiesta que pueden penetrar a través de los resquicios de las puertas y de las ventanas y afectar de este modo a los individuos.

Georges BEAU y Lucienne BLANQUET han estudiado la ionización espontánea en la atmósfera y encuentran grandes cantidades de iones en períodos de tormenta. Si las tormentas se acompañan de lluvia, sin viento, en general se observa una ionización positiva, sobre todo antes de la lluvia. En tiempo seco y frío (nieve) la carga espacial acostumbra a ser nula; en tiempo gris uniformemente cubierto, con lluvia o sin ella, la carga es constantemente positiva. Los trastornos violentos atmosféricos ocasionan inversión de la ionización, inversiones bruscas no duraderas, pero que se repiten a menudo; a veces la inversión que precede a las tormentas es muy fuerte, incluso el aparato para medirla es insuficiente, pues llega al tope. En los tiempos de tormenta continua (acompañados de truenos y relámpagos) en radios de 10 a 50 kilómetros se miden invasiones bruscas de intensas cargas positivas.

De todos modos, la ionización atmosférica varía. En general, es positiva y con fluctuaciones ligadas a las circunstancias meteorológicas. Hay un máximo de ionización durante la noche y un mínimo durante el día. La máxima diurna corresponde a los meses calientes y la mínima diurna a los fríos.

La influencia del microclima es enorme; situaciones geográficas poco alejadas, pero de diversa orientación, dan grandes diferencias de carga espacial en un momento determinado.

La humedad atmosférica se condensa sobre los iones, las gotas microbianas, que ya hemos mencionado anteriormente, se forman más fácilmente sobre el aire ionizado y pueden, así, favorecer la propagación de enfermedades, como la epidemia de poliomielitis en Alsacia durante el año 1930 (André MISSERAND). Se han observado dolores reumáticos cuando disminuye el número de iones negativos o aumento en los positivos, y también ataques de asma.

El viento transporta una masa de ionización que puede percibirse por los sensibles. Ciertos vientos, como el de Levante que sopla en el estrecho de Gibraltar, puede modificar el campo eléctrico y originar molestias en forma de angustias, cefaleas e irritabilidad debidas a la ionización; el viento «foehn», seco también, puede actuar por su carga de iones.

DUSSERT, en Francia, ha restado valor a los diferentes factores atmosféricos, tales como el frío, calor, lluvia, etc., y se ha interesado especialmente por el campo eléctrico, su potencial a un metro del suelo medido con un potenciómetro y un colector electromagnético. Sobre este campo eléctrico, dice que los enfermos con infección microbiana presentan espasmos de defensa local o de adaptación, congestión, edemas, hemorragias, jaquecas, cólicos en diversas vísceras, ataques agudos de reumatismo, etc., cuando la tensión eléctrica atmosférica está elevada. En cambio, en los sujetos con afecciones crónicas, pero compensadas, pueden sobrevenir accidentes vasculares en forma de infartos-trombosis cuando existe una disminución de la tensión eléctrica. Para que se presenten estos trastornos se precisa que haya grandes diferencias de potencial (100 W. por metro en un punto determinado y a un metro del suelo). La frecuencia de los trastornos está en relación con el número, la brusquedad e intensidad de los grandes desniveles de potencial; cuando hay uniformidad del mismo, aunque sea elevado, se soporta más fácilmente. Para prevenir los accidentes en el organismo humano, DUSSERD acostumbra a dar hiposulfito de magnesia, antihistamínicos, ganglioplégicos, etc., si los sujetos no pueden desplazarse. BROWN considera que el aire muy ionizado, propio de muchos estados de tormenta atmosférica, contribuye a producir dolores en los reumáticos y ahogo en los asmáticos.

Con la invasión masiva de grandes cantidades de iones, al penetrar en el organismo, se supraelectrizan los coloides sanguíneos, los cuales, al descargarse luego para restablecer así la normalidad, forman, por precipitación, trombos u otros accidentes, especialmente en aquellos individuos que no se adaptan o tienen deficiencia del sistema neuro-endocrino-circulatorio. Como hemos dicho, el organismo responde en forma de edemas, espasmos, hemorragias, etc. La humedad y el calor aumentan la ionización y, al aumentar la ósmosis en el organismo, se originan aquellas sensaciones de «pesadez», incluso hinchazones, aumento de los cambios cutáneos, aceleración respiratoria, de la circulación, etc.

Ciclones y anticiclones

Los primeros, con el descenso de la presión barométrica, determinan vientos que tienden a llenar el vacío producido; vientos que siguen la dirección inversa de las agujas del reloj. Estos vientos llevan polvo, microbios, etc., y luego, producen nubes y precipitaciones.

Los centros depresionarios del Atlántico que afectan tan profundamente a países como Inglaterra, norte de Francia, etc., repercuten en nuestras costas cantábricas; en cambio, el Levante español se ve regado por centros depresionarios, casi siempre secundarios, que asientan en el Mediterráneo occidental. Estas depresiones, por sus vientos consecutivos, originan frentes, denominados atmosféricos, que son de diferente temperatura y humedad, según su procedencia. Los de procedencia continental, que pueden ser de «procedencia polar», son fríos y secos; en cambio, los denominados «tropicales», mejor dicho, marítimos, son húmedos y calientes. Del choque de uno de

estos frentes con el propio de la región, o entre ellos, se forman nubes y precipitaciones. Conociendo el centro de una depresión atmosférica, y por la dirección de los vientos, se puede saber, aproximadamente, el tiempo que hará en una comarca determinada.

El frente polar continental es frío, seco y relativamente transparente, permite una muy buena permeabilidad para los rayos ultravioletas, de contenido iónico elevado, aunque el potencial eléctrico sea bajo. En cambio, el frente «tropical», marino, es húmedo, caliente, relativamente opaco y permite poca permeabilidad para los rayos de onda corta; es de contenido iónico bajo y potencial eléctrico alto. El primero ocasiona vasoconstricción, la presión sanguínea aumenta, el CO_2 disminuye en la sangre, el pH está elevado, la temperatura del cuerpo desciende, las mucosas son anóxicas, etc. En cambio, el frente caliente acostumbra a producir una hidratación.

Los anticiclones, es decir, el aumento de la presión barométrica, en general indican un buen tiempo, desplazan, podríamos decir, vientos en su periferia hacia las regiones vecinas, vientos más intensos en las regiones altas atmosféricas, y que al descender se calientan purificando la atmósfera, aunque pueden contribuir a echar los antígenos sobre la superficie terrestre. En general, los alérgicos los toleran mucho mejor que las borrascas (centros depresionarios) aunque quizá algunos hipertensos pueden ser dañados.

Las tormentas locales se originan por calentamiento de las regiones bajas atmosféricas que, al dilatarse y elevarse, forman nubes cargadas de electricidad con sus relámpagos y truenos consecutivos, carga eléctrica que puede llevar grandes masas de iones positivos (SCHALFER).

SARGENT se ha dedicado a estudiar estos frentes atmosféricos como causa predisponente de los resfriados vulgares y ha observado que en los momentos de variabilidad barométrica aumentan los resfriados, así como por los frentes fríos, pero no en seguida, sino al cabo de 2 ó 3 días. Considera que hay un factor constitucional, aunque desconocido.

Los primeros fríos disminuyen la resistencia del organismo, sobre todo cuando la humedad es manifiesta y hay un desequilibrio en la termorregulación; el frío disminuye la resistencia del terreno y favorece la acción microbiana. La permanencia prolongada en un ambiente frío trastorna la termorregulación.

SAUBERER ha visto ataques de eclampsia en presencia de frentes atmosféricos de aire frío en mayor proporción que por el paso de frentes calientes. En la clínica de SCHONBAUER han visto embolias fulminantes debidas al estado del tiempo; en Lainz aumenta el número de ataques epilépticos.

El hombre, y experimentalmente los conejos, cuando respira en un medio ambiente rico en iones positivos, así como con proporción relativamente elevada de CO_2, disminuye el movimiento ciliar de las células nasales y traqueales, seca las mucosas respiratorias, se favorece su contracción y, con ello, aparece disnea compensadora; estos iones incluso pueden reabsorberse y actuar sobre los centros respiratorios excitándolos; en cambio, la riqueza de iones negativos ayuda a la respiración, dilata los bronquios, etc. (BECDECK, SMICHT, BECKETT y KRUEGER).

Desde hace tiempo, esta ionización negativa ha sido utilizada como terapéutica por varios autores (TCHIFEWSKI, DENIER, etc.). Últimamente, I. H. KORNBLUEH se ha dedicado en especial a este estudio y menciona una serie de autores que utilizan la ionización artificial para el tratamiento del asma bronquial (BIERMAN, BONEVIE, KORNBLUEH, KRUEGER y SMITH, SHUKALOVA, etc.), para el descenso de la presión arterial, aunque de resultados transitorios (HAPPEL y SRASSBURGER, EDSTRON, TCHIWESKI, etc.), pero los resultados dependen del estado del sujeto, de la carga eléctrica en el ambiente, de la ionización positiva o negativa atmosférica, etc.

Con esta ionización, como terapéutica, nosotros hemos obtenido buenos y medianos resultados en riníticos y asmáticos, en sus estadios crónicos, en molestias mínimas que no se resuelven y, especialmente, en las disneas de madrugada propias de muchos asmáticos, como reliquias de crisis diurnas. Ya hace tiempo creíamos en el simple y único origen interno de estas últimas crisis, en una acción vagotónica nocturna, pero habiendo observado que con la ventilación del dormitorio no raras veces no aparecían los ataques o eran pequeños, pensábamos si el anhídrido carbónico del aire viciado podía ser la causa inicial. Hemos utilizado la ionización negativa en algunos asmáticos y hemos visto que estas crisis disneicas nocturnas no aparecían y ya no eran necesarios los supositorios de eufilina. En otros esta ionización también les iba bien, pues sus dolencias ambulatorias disminuían, les vigorizaba y, finalmente, a otros les producía prurito nasal o molestias, como irritabilidad y tenían que abandonar la ionización.

Para la ionización nos hemos valido del aparato de la Wesix Electric Heater, de San Francisco, a base de tritium, un isótopo del hidrógeno, el hidrógeno superpesado, que está protegido por una capa de plástico. Este tritium emite partículas beta de baja energía, las cuales ionizan el aire vecino. Mediante un conmutador, se pueden obtener iones positivos o negativos a voluntad; nosotros casi siempre utilizamos estos últimos, los negativos, siendo los otros reabsorbidos por una placa a propósito. Este tritium tiene doce años y medio de actividad, sus partículas beta o electrones tienen una carga negativa con energía de 0'0186 mega-electrón-voltios (VIDAL); el aparato sólo consume 0'08 amperios de la red de 120 voltios. Con el integrador Philipps P W 4041, la cápsula de tritium, a dos centímetros, emite 26.000 impulsos por minuto; a un centímetro, el número de impulsos rebasa el que puede marcar el aparato; se utiliza la sonda P W 4100 en el tubo Geiger 18514; por el contador electrónico Philipps G. M. 4810, a un centímetro, se reciben 50.000 impulsos por minuto de rayos beta, trabajando a la misma onda; no se observan rayos gamma (RIUCHON, del Servicio de Radiología de la Facultad de Medicina de Barcelona, a quien enviamos el aparato para su medición).

En ciertas minas del norte de Alemania en que no hay silicosis, se cree ello es debido a la gran cantidad de iones que hay en las mismas y que purifican el pulmón y aumentan la fagocitosis. CAUER vio que en un ambiente de azufre, a pesar de que se encuentra gran cantidad de cuarzo, los obreros no tenían silicosis. El cuarzo no actúa porque las partículas están envueltas en una capa húmeda de sulfato de magnesio y calcio provocada por una ionización-aerosol.

Estos aerosoles artificiales a modo de niebla se desprenden de aparatos especiales que están colocados en los pasillos o habitaciones que deben atravesar los obreros al ir a trabajar en minas, por ejemplo.

Junto a la ionización externa, natural o provocada, hemos de mencionar la que se produce espontáneamente en el interior de nuestro organismo, pues DUSSERT, mediante un aparato electronemográfico, estudia los fenómenos bioeléctricos respiratorios y así mide las

masas de iones del aire respiratorio y espiratorio. Este autor considera que la membrana alveolar del pulmón funciona a modo de pila iónica.

Un potencial celular bioeléctrico determinado indica, no solamente el metabolismo celular, sino también un determinado estado funcional del sistema nervioso. Para ello, I. PAVLIK emplea electrodos de plata que sirven de referencia y un electrodo explorador que coloca en la faringe, nariz y tráquea y entonces observa el potencial eléctrico, pasados los momentos de la anestesia con cocaína, pues esta substancia altera el potencial celular.

Poco sabemos del potencial bioeléctrico de la mucosa de las vías respiratorias. PROETZ lo menciona como uno de los factores que ayudan a detener las impurezas, incluso los microbios en la nariz, de modo que el aire llega ya esterilizado una vez ha pasado la faringe, como han demostrado THOMSON y LEIGHTON.

DOLGAEW y PREBRAJENSKA investigaron el comportamiento del potencial de la mucosa nasal como respuesta al reflejo del frío, y han demostrado que en el enfriamiento de los pies ocurren alteraciones reflejas en la mucosa de la nariz y de la faríngea, que la circulación disminuye, se presenta hinchazón de la mucosa, hallando entonces oscilaciones del potencial eléctrico de la mucosa que sirve para indicar el valor funcional de las mismas como defensa e incluso favorece infecciones. En los hombres con rinitis vasomotora, la diferencia de potencial es pequeña, casi cero; en los asmáticos hay positividad eléctrica que luego disminuye a media que mejora de un modo duradero el individuo, aunque tarda en alcanzarse esta normalización, especialmente si está interesado el sistema nervioso.

Según PAVLIK, sería interesante aclarar las relaciones del potencial bioeléctrico de la mucosa respiratoria con la infección, pues supone que la carga de las mismas, especialmente la de la nariz, impide la penetración de microbios a las vías respiratorias profundas; este autor se imagina la mucosa como un filtro electrostático que recoge polvo y microbios. Se han hecho ensayos con respecto al comportamiento de microbios en un ambiente acuoso, fácilmente alcalino, y se ha visto que llevan un potencial negativo de -20 a -80.

Los microbios deberían, pues, ser rechazados por la mucosa cargada en igual sentido. Podríamos ver en ello una especie de dispositivos de defensa que imposibilitarían la aproximación y avance de los microbios en la mucosa. Es seductora la idea de que el potencial descienda con la virulencia, etc. Estos estudios que tienden al tratamiento de las bronquitis crónicas se hallan sólo en su comienzo.

Aerosoles

Es preciso diferenciarlos de la ionización. Los iones gaseosos consisten en moléculas o átomos de la dimensión de 10 milésimas de micra; en cambio, los aerosoles son agregados gaseosos líquidos o sólidos que flotan en el aire, de los cuales cada partícula está compuesta de cientos y hasta de millones de moléculas. El tamaño de cada partícula varía de una milésima de micra hasta las 10 micras. En general, los aerosoles se producen por la desintegración de substancias sólidas, por la dispersión de gotas extremadamente

finas de un líquido o por la condensación de productos gaseosos. Todo gas de combustion por los humos de las fábricas contiene grandes cantidades de aerosoles. El aerosol es relativamente estable; también se puede producir bajo la acción de diferentes agentes físicos, tales como la influencia de ciertas cargas eléctricas. En los aerosoles la electricidad está sobreañadida, no forma parte intrínseca de las mismas como con la ionización. La capacidad eléctrica de los aerosoles es considerable en virtud de la proporcionalidad de su superficie, adsorbiendo los iones atmosféricos, etc.

En la atmósfera, además del polvo, hay que contar con los gases de escape de los vehículos a motor (automóviles, etc.) que contienen partículas de aceites minerales, gotitas de alquitrán, monóxido de carbono, etc. El óxido de carbono está en la proporción del 4 hasta el 7 por 100 en los gases de escape. Se ha visto que los policías en calles de mucho tráfico, si apenas hay viento, en Hamburgo, después de 4 u 8 horas de servicio, muestran síntomas de una acumulación de óxido de carbono en la hemoglobina.

Recientemente se ha comprobado que el aire de una ciudad grande contiene de 8 a 11 veces más componentes nocivos para la salud que el aire del campo. En los gases de escape de factorías industriales se ha descubierto el benzopireno, productor del cáncer del pulmón. El contenido de polvo en el aire está aumentado, ante todo, por la combustión de combustibles baratos. Las precipitaciones en polvo suman al año, en Londres, unas 355 toneladas; en Liverpool, 969 toneladas; en Leningrado, 290 toneladas. En cambio, en algunas islas del Mar del Norte, apenas pasan de tonelada al año.

Las substancias vehiculadas por el aire y su importancia bioclimatológica ha motivado un artículo muy interesante por parte del físico diplomado y doctor en medicina H. NÜCKEL, el cual manifiesta que la superficie del cuerpo es pequeña en comparación con la superficie respiratoria de los pulmones y más cuando se acentúa el ritmo y se aumenta la respiración; el proceso respiratorio representa un filtro para la mayoría de las substancias suspendidas en el aire; hace deducciones sobre la capacidad flotante de estas partículas que forman parte de aerosoles que son estables o casi estables, si su concentración no se altera. NÜCKEL toma como término medio para la flotación de las partículas, el tamaño de unas 5 micras, partículas mayores por su forma aplanada pueden permanecer aun flotantes, de manera que las partículas de amianto, talco, yeso, grafito, óxido de magnesio, óxido de zinc, etcétera, y especialmente muchas substancias orgánicas son flotantes.

Las substancias suspendidas en el aire son coloides, mas la esencia de la substancia coloidal se caracteriza en que el número de los átomos en la superficie de las partículas coloidales con valencias libres es grande en comparación al número de los átomos interiores con valencias saturadas; por consiguiente, en muchas partículas de polvo, el efecto químico, farmacológico, de las substancias fundamentales es menos nocivo que su capacidad de adsorber y saturar las valencias libres de la superficie con gases irritantes; así, las substancias flotantes menores de media micra permanecen en el aire y en su superficie se depositan gases irritantes tales como anhídrido sulfuroso, ozono, etc., y, entonces, aumenta su efecto irritante, de modo que con el tiem-

po tienen lugar más irritaciones biológicas. Aunque las mediciones físico-químicas den concentraciones gaseosas en el aire respiratorio por debajo de los valores dañinos, no impide que ocurran catástrofes como las nieblas de Londres y Los Ángeles por los fenómenos de humo, etc.

La importancia del aerosol envejecido predispone a una mayor distribución de actividad radiactiva, que prefiere el campo entre 0,01 a 0,5 micras, y esto, tanto para los productos radiactivos de descomposición natural del radón y del torón, como igualmente para los productos de excisión de la atmósfera procedentes de ensayos de armas atómicas.

Unos aerosoles persistentes, es decir, envejecidos, de la industria y de una ciudad grande pueden ser transportados a grandes distancias. Con la sensibilización, respectivamente alergización sobre determinados componentes de un aerosol industrial, éste todavía puede provocar los síntomas específicos de una enfermedad, por ejemplo, estados asmáticos o asmatoideos, también en algunos centenares de kilómetros.

Por nuestra parte, hemos visto que las zonas urbanas bajas, industriales, dan proporcionalmente mayor número de sujetos con enfermedades por espasmo bronquial; en algunos se encuentran alérgenos responsables (polvo, hongos), en otros hay procesos infecciosos, difusos o más o menos localizados, que entretienen las crisis espasmódicas, y en unos terceros no se encuentra de un modo concreto y escueto la causa responsable alergógena; pues bien, una gran mayoría de estos tres grupos de individuos mejoran francamente cuando se desplazan en las zonas altas, más puras, de la ciudad y concretamente, para nosotros, en el Hospital Municipal de Nuestra Señora de la Esperanza, situado en un lugar seco y libre de polvo. Incluso enfermos procedentes de las zonas bajas pueden dormir bien la primera noche, sin auxilio de ninguna medicación. El motivo del mal es la gran formación de aerosoles naturales en aquellos barrios húmedos, polvorientos, en una palabra, industriales; aerosoles en forma de niebla más o menos densa que hacia el mediodía el sol se encarga de disipar en parte.

Convendría estudiar las substancias que caracterizan los diferentes climas mediante las mediciones cuantitativas y cualitativas de las partículas durante largo tiempo. Ello es difícil, pues la determinación del anhídrido carbónico no indica su valor total en el aire, ya que los métodos analíticos usuales no pueden registrar el ácido carbónico unido coloidalmente, e igual ocurre con otros gases. El contenido de las substancias suspendidas sufre una modificación en el ritmo del tiempo y de las estaciones y también por factores geológicos y cósmicos. Esto tiene importancia para la determinación del sentido balneológico y medicinal, en el valor curativo de ciertas regiones, y podrían ser aclarados ciertos estados broncospásticos asmoidales de algunas personas sujetas a dichas afecciones en determinadas horas del día. (NÜCKEL).

En las atmósferas muy radiactivas, la República Federal Alemana, por su Servicio Meteorológico, ejerce una extremada vigilancia en cuanto a las mezclas radiactivas, en una red que comprende 10 estaciones (H. NÜCKEL). Aparatos automáticos de aviso del aire registran en una cámara de ioniza-

ción los rayos gamma y los beta ricos en energía, dando la alarma cuando se alcanzan cierto número de milliröntgen por hora; también se usan instalaciones de filtración del aire y, además, medidas de precipitación.

SCHULZE, de Hamburgo, compara, por una parte, la vida breve y la rápida secreción por parte del organismo de las substancias de radiación natural y, por otro lado, la vida larga y de acumulación en el cuerpo de las substancias radiactivas artificiales.

Se ha observado que en ciertas circunstancias excepcionales se forman aerosoles por mezclas gaseosas de diferentes gases (cloroformo, etc.) y se producen grandes cantidades de gas de cloro, etc., y, de este modo, envenenamientos.

Incluso se han mencionado muertes fulminantes debidas a aerosoles en trabajadores en los que, anteriormente en esa misma atmósfera, no se había apreciado ningún elemento dañino, pero el paso de corrientes de aire frías al chocar con los del ambiente provocaban aerosoles y, con ello, substancias perjudiciales.

Debemos mencionar ciertas afecciones producidas por la niebla, en las que el anhídrido sulfuroso se convierte en sulfhídrico, aparecen productos de combustión incompleta de la serie heterocíclica, aldehidos, etc. Estos productos vaporosos e higroscópicos se precipitan como polvo fino en la conjuntiva ocular y, si ésta es muy húmeda, al hincharse las partículas se favorece la aparición de inflamaciones casi inmediatamente no alérgicas, con intenso prurito.

Para eliminar estas nieblas y estos aerosoles se necesitan bolas de condensación, etc., y muchos municipios gastan sumas fabulosas para obtener buenos resultados (Estados Unidos).

Climas

En lo referente al clima, el mejor es, como dijo A. VON HUMBOLDT, en 1845, el que contiene las proporciones equilibradas de lo que afecta al organismo y permite el adecuado desarrollo de plantas, la madurez de frutos y contribuye al bienestar del hombre. Ya hemos hablado antes del calor radiante del sol, vientos, humedad, etc. Ante todo importa evitar el frío, cuyo poder está en relación con la raíz cuadrada de la velocidad del viento; de ahí la importancia de las pequeñas corrientes de aire y, con ello, la sensación de enfriamiento; la clase de vestidos del hombre; las casas, en ciertos climas fríos, en que, por las calmas nocturnas, este ambiente exterior influye en la casa en el sentido de que sean más frías que el aire; y en los opuestos en los climas soleados y húmedos, se precisa que el aire sea acondicionado, etc. Todo ello guarda relación con el confort.

Los alemanes han construido cámaras de aire acondicionado, en las que éste no solamente es puro, sino que puede graduarse su presión, humedad, temperatura, etc.

Sólo citaremos la influencia que el clima, prescindiendo de los alérgenos, ejerce sobre las personas alérgicas. No existe ningún clima que sea fran-

:amente favorable para todos los asmáticos o alérgicos; hay condiciones :limatológicas en lugares determinados, en el microcosmos, que favorecen o ion perjudiciales para los alérgicos, existen enfermos que no pueden so-portar un clima o lugar determinado, sin que se sepa exactamente su causa M. EYSSAUTIER).

Aunque hay climas que por su grado de humedad, temperatura y presión barométrica estable, favorecen a ciertos asmáticos, existen otros que, por sus condiciones atmosféricas adversas o inestables, les perjudican. Dejando aparte estos casos extremos, podemos decir que no hay un clima especial, peculiar, que convenga a todos los asmáticos o alérgicos. Las condiciones climatológicas en un lugar determinado, en el microcosmos, en un momento dado, pueden sufrir tales variaciones que, de saludables, se conviertan en intolerables, o viceversa. En algunas circunstancias puede ocurrir por la ionización, la formación de aerosoles, etc.

La sensación de confort es necesaria para los alérgicos, especialmente para el asmático. Hay que eliminar en lo posible que el ambiente sea un alérgeno o un factor psicológico, dejando aparte el cambio que supone la separación del ambiente habitual de los parientes, el descanso, relajamiento, vida diferente, etc.

HARSH encuentra una relación alérgica entre la humedad y el polvo de casa; ROWE, al hablar de las alergias alimentarias, manifiesta que tales alergias son menos activas o bien desaparecen durante los meses de verano y aumentan en los de invierno; la alergia alimentaria puede ser más intensa si el sujeto vive cerca del mar. Se ha visto que las pruebas cutáneas alérgicas pueden ser más positivas en presencia de las depresiones atmosféricas. Las dermitis «atópicas» mejoran cuando los individuos se trasladan de regiones húmedas a secas y calientes. Hay frutas que son bien toleradas en clima de altura y, por el contrario, son intolerables a bajas latitudes.

La humedad, la temperatura y la presión barométrica son causas que favorecen o entorpecen la acción de los alérgenos del aire; en los meses de frío acentuado y prolongado se retarda la floración de las plantas y, con ello, la aparición de molestias debidas al polen. NOVAK estudia la influencia del estado del tiempo sobre la aparición de ciertas dolencias, especialmente digestivas, cuyo estado cíclico no acostumbra a durar más de tres días; la sucesión irregular de los trastornos fue el fundamento por el cual el autor no captó en seguida la periodicidad de los trastornos digestivos; tan pronto como se fijó que los ataques tenían lugar cada 27 días con diferencias mínimas de 48 horas, le fue posible identificar el estado del tiempo como origen etiológico de trastornos. TRAUNER y J. ESPONA se han fijado en la relación que tiene el tiempo iónico sobre la aparición de fenómenos reumáticos. KULEY, de Turquía, señala que la región de Anatolia media, de pocas lluvias, humedad, etc., tiene pocos asmáticos; el número de ellos alcanza solamente el 0,6 por 100 de su estadística personal. GUTMANN ha estudiado la influencia que ejerce el Siroco en Israel sobre los asmáticos, beneficioso en los polínicos, pues este viento provoca la resecación rápida de las flores de gramíneas y árboles; en cambio, es desfavorable para ciertos sujetos lábiles que aquejan,

en estas ocasiones, laxitud, debilidad, vértigo, etc., sin que en la atmósfera exista una pronunciada presión barométrica.

Muchos asmáticos no pueden tolerar el clima marítimo; durante su permanencia en el mismo padecen crisis asmáticas, incluso intensas, las cuales desaparecen cuando el paciente se interna tierras adentro; los hongos no son forzosamente los responsables.

La climatología tiene un valor extraordinario en los alérgicos y, especialmente, en los asmáticos; se empiezan a conocer sus efectos, pero existen muchos problemas y la resolución de los mismos incumbe más bien a los médicos que se interesan y que frecuentan los ambientes científicos propios de meteorólogos, botánicos, geofísicos, etc. En algunos países existen médicos-meteorólogos que, al mismo tiempo, deben ser clínicos profundos y de miras amplias para entresacar de la biología humana lo que es debido realmente al influjo atmosférico o a la patología evolutiva de las enfermedades, así como a la relación que hay entre ambas, no siempre fácil tratándose de individuos sujetos a múltiples influencias y reflejos.

13

Alergia en la infancia

Por BRET RATNER (†). Nueva York

Alergia en el lactante y en la edad pre-escolar

Se ha podido comprobar que los niños, en estas edades, no son sujetos apropiados para la comprensión de los procedimientos diagnósticos de la alergia. Además, este grupo ha sido descuidado y tenemos pocos datos con respecto a él.

Nuestras observaciones sobre niños y lactantes corroboran ciertos factores que habían sido establecidos para los niños alérgicos de todas las edades. Por otro lado, ciertos datos sólo se pueden aplicar a la primera infancia.

Una aparición precoz de las crisis no parece que sea influida por una tendencia familiar particularmente intensa.

Los lactantes y los niños pueden crecer más que su hipersensibilidad espontáneamente o pueden desarrollar una tolerancia inmunológica a través de contactos naturales continuados. Por otro lado, la alergia que aparece en el niño puede persistir hasta la edad adulta.

Las enfermedades alérgicas en el niño muestran preferencia por el eczema durante el primer año y, a medida que progresa la edad, predomina el asma y la fiebre del heno (fig. 1).

La transmisión congénita de la sensibilización en el útero puede explicar la fulminante respuesta alérgica que aparece en ciertos niños después de tomar alimento por primera vez. Cuando se obtienen reacciones cutáneas positivas a los primeros alimentos, puede suponerse que el estado alérgico se debe a una sensibilización activa o pasiva en el útero.

Las manifestaciones clínicas de la alergia adquirida congénitamente aparecen principalmente por: 1) Cuando el niño ingiere un alimento por primera vez; 2) A través del contacto con personas que han tocado o comido el alimento ofensor, y 3) Por el contacto accidental con los utensilios usados en la preparación de tales alimentos. También puede aparecer una reacción cutánea cuando el niño hipersensible es besado o tocado por una persona que ha comido o tocado el alimento para el cual el niño es sensible, y en este caso aparecería esencialmente una dermatitis por contacto.

Hasta el presente, las pruebas cutáneas ofrecen el mejor medio para determinar los alérgenos ofensores en cada caso individual. Esto es cierto para los niños menores de cinco años, así como para los mayores de esta edad. Una reacción cutánea positiva no es en cada ocasión una indicación clara de que el paciente presentará alguna forma de manifestación clínica después de cada contacto con las substancias específicas ofensoras. Sin embargo, y sobre todo en la primera infancia, puede considerarse como una prueba de alergia clínica potencial a todas las reacciones cutáneas positivas.

Es normal la presencia de múltiples sensibilizaciones. Raramente se encuentra un paciente que sea sensible a la leche, por ejemplo, o a algún otro alimento, y que al mismo tiempo no sea sensible a uno o más de los antígenos inhalados. En vista de esto, sería temerario tratar al niño con sólo uno u otro de los alérgenos ofensores. Para conseguir resultados efectivos, deberían ser objeto de un proyecto terapéutico amplio todas las sensibilidades infantiles.

La leche, que en el pasado fue considerada como uno de los agentes sensibilizadores principales, hoy día ha perdido importancia. Se puede atribuir al gran número de niños que actualmente se alimentan con leches desnaturalizadas por el calor, como la leche desecada.

La mayor parte de niños alérgicos reaccionan con múltiples alimentos. Ciertos grupos de alimentos, tales como el pescado, huevos y cereales, con mucha frecuencia producen reacciones. A continuación de este grupo nos encontramos con la leche y los frutos cítricos. El chocolate, al que siempre

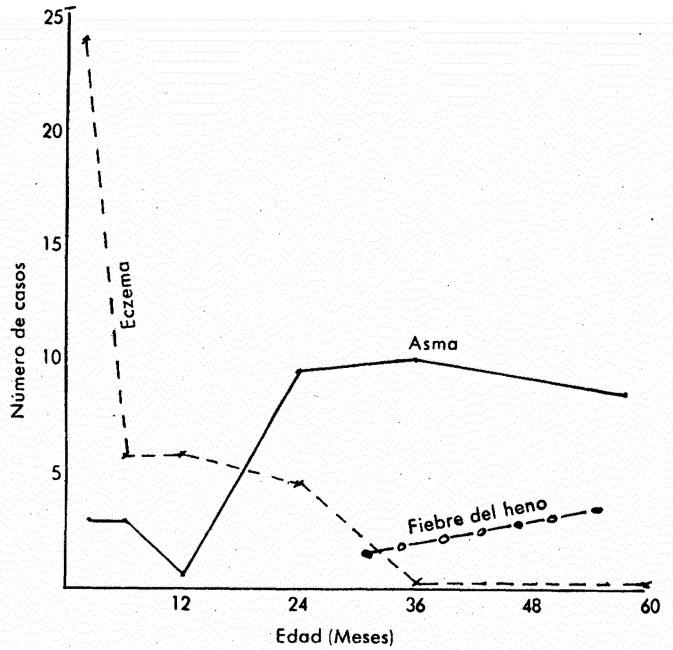


FIG. 1. — Frecuencia de los procesos alérgicos en los primeros años de la vida.

se había dado gran importancia, produce reacciones sólo en un pequeño porcentaje de nuestros pacientes.

El gran número de reacciones cutáneas obtenidas en la primera infancia, al principio pueden parecer sorprendentes, pero actualmente no debería ser una sorpresa para nosotros si nos damos cuenta que el lactante está expuesto a más experiencias con antígenos nuevos que el adulto, y durante la infancia es más fácil el paso de antígenos originales dentro de la corriente sanguínea.

Aunque muchos niños menores de un año reaccionan a los alimentos, bastantes responden también a las substancias inhaladas, tales como el polen y los mohos. Durante los primeros cinco años existe una disminución de la sensibilidad alimentaria, un aumento a la sensibilidad al polen, una alta tendencia a la sensibilización por las substancias inhaladas y una tendencia moderada para la sensibilidad a las tierras o mohos. La distribución de los factores etiológicos, en este grupo de niños, se caracteriza por la disminución

de sensibilidad a los alimentos y un aumento de la sensibilidad al polen a medida que progresa la edad, una tendencia relativamente alta para las substancias inhaladas y una tendencia moderada para la sensibilidad a las tierras y a los mohos.

La citología nasal es importante para el diagnóstico de los casos de alergia respiratoria precoz y dudosa. Desde que estos estudios nos ayudan en el diagnóstico diferencial, podemos saber con toda minuciosidad qué niños son verdaderamente alérgicos y, de este modo, tenemos la oportunidad de estudiarlos en el momento en que empiecen sus dificultades. Un aumento del número de los eosinófilos en la sangre no es tan seguro como indicación de alergia como el aumento de los eosinófilos en la secreción nasal.

Tratamiento general de la alergia infantil

Un tratamiento adecuado de la alergia infantil comprendería los siguientes puntos:

1. Un acercamiento a las bases de la alergia, la extensa y penetrante investigación a través de la historia clínica, las pruebas cutáneas, la eliminación de las substancias agresoras y la formación de un adecuado estado de inmunidad durante un período de años.

2. Debe hacerse una completa investigación de la constitución del niño, por ejemplo, diagnosticar una posible insuficiencia metabólica y tratarla adecuadamente, o diagnosticar y tratar una posible anemia o una deficiencia nutritiva, etc.

3. Diagnosticar y tratar los episodios infecciosos que aparecen frecuentemente en la alergia respiratoria de los niños y vigilar el enmascaramiento de ciertas crisis asmáticas verdaderas.

4. Comprender y tratar los problemas emocionales incluyendo en ellos a los niños y a los padres.

La mayoría de médicos están insuficientemente informados acerca del tema de la alergia, en particular cuando se trata de los niños, y no saben que estas enfermedades pueden prevenirse y curarse. Muchos trabajan sobre la idea de que los niños generalmente crecen más que sus alergias. Creo que esto es cierto en muchos casos; el hecho de que más de un 50 por 100 de adultos afectos de alergia la hayan padecido desde niños indica que la alergia no siempre es una enfermedad limitada a sí misma. En los casos ligeros, la alergia es como una molestia. En los casos más graves, puede ser dolorosa y desfigurante. En los casos extremos, puede impedir el desarrollo normal de los niños e incapacitarles para la vida. De aquí la importancia de tratar la alergia en la infancia.

Historia

Al principio debe darse a la madre la oportunidad de decir al médico la historia que ella conoce. Tales explicaciones profanas pueden dirigirse a base de preguntas intencionadas. Una buena historia es esencial para valorar un caso de alergia. Como que los episodios específicos son manifiestos podemos tener una idea de cuándo ocurren, qué circunstancias la rodean, la

naturaleza de los episodios y de otras muchas facetas que no pueden abarcarse con la explicación de las molestias generales.

Puede obtenerse una mayor claridad cuando se pide a los padres nos expliquen el último ataque típico y éstos lo hacen con gran detalle. Esta información nos da una idea de lo que actualmente está padeciendo el niño. Por ejemplo, si el niño no tiene eczema, ni urticaria, ni síntomas gastrointestinales o angioedemas, y no tiene tampoco una historia de intolerancia alimentaria, podemos especular que los alimentos no se hallan complicados en ello.

Si en la historia no encontramos fiebre del heno, síntomas oculares o tos, podemos asegurar que la causa no es el polen. Una información positiva en estos ejemplos antes mencionados es una prueba de alergia alimentaria en un caso y de alergia al polen en el otro.

Si se encuentra que los síntomas presentes persisten durante el año y se acompañan de molestias respiratorias, puede suponerse que el niño tiene asma. Además, la historia puede revelar que los síntomas respiratorios aparecen por temporadas, indicándonos una relación con el polen, o bien son perennes, y entonces nos inclinamos hacia otros factores del medio ambiente.

Si los síntomas respiratorios se relacionan con los alimentos, pueden acompañarse de eczema, urticaria o síntomas gastrointestinales.

Puede darnos una pista muy interesante una historia clínica del embarazo en la que encontramos antojos alimentarios, una cierta apetencia para ciertos alimentos, un excesivo uso de medicamentos y trastornos endocrinos o transfusiones.

También puede servir de ayuda una historia neonatal para descartar anomalías congénitas.

Las preguntas relativas al peso en el momento de nacer y el desarrollo en general, son importantes para señalar alguna insuficiencia metabólica.

La historia de la primera alimentación en los niños nos puede dar luz sobre las reacciones a los alimentos, excesiva apetencia para ciertos alimentos o sobre una dieta inadecuada.

La historia de los contagios repetidos puede descubrir crisis de tos ferina o neumonías, las cuales pueden ser precursoras de la alergia.

La aparición de sarampión u otras erupciones puede demostrarse más tarde que han sido episodios alérgicos.

También se han diagnosticado trastornos gastrointestinales, como apendicitis, estenosis pilórica o enfermedad celíaca y más tarde se ha demostrado que eran una alergia alimentaria.

Debe prestarse una particular atención al tipo de medicamentos que el paciente ha estado tomando, pues pueden ser causa de una alergia intensa.

Es importante inquirir sobre los hábitos de los niños. Debe preguntarse por la fatiga, la respuesta a los estudios, capacidad intelectual. También deben valorarse los trastornos psicológicos.

El siguiente caso nos demuestra la importancia de una historia cuidadosa.

Historia clínica. — Un muchacho de 9 años de edad, afecto de molestias gastrointestinales. Fueron atribuidas a una hernia diafragmática y corregida quirúrgicamente. Por lo

tanto, podemos suponer que estos síntomas específicos no tenían un carácter alérgico. Sin embargo, el niño siempre estaba fatigado y dormía mucho tiempo. También presentaba una inestabilidad nerviosa y estaba atrasado en sus estudios. Además, era tartamudo. Nos dimos cuenta de que era zurdo y de que le habían forzado a utilizar su mano derecha. Estas deficiencias constitucionales se juntaron con una historia de fiebre del heno, catarros primaverales y asma. Nuestras investigaciones demostraron que estaba afecto de hipotiroidismo. Sus síntomas alérgicos eran debidos probablemente al polen y a substancias inhaladas.

Si no se hubiese hecho una historia detallada se nos habrían podido escapar algunos de estos síntomas.

Se instituyó una terapéutica completa que consistía en: 1) Corrección de la hernia diafragmática; 2) Tratamiento específico para su hipersensibilidad alérgica; 3) Tratamiento específico para su hipotiroidismo, y 4) Permitirle el uso de su mano izquierda.

Si no se hubieran tratado todas estas dificultades al mismo tiempo, es dudoso hubiéramos obtenido tan buenos resultados.

Por lo tanto, es esencial una historia muy detallada. La historia clínica no debe limitarse a la primera visita. Con un interrogatorio constante pueden obtenerse más y más datos interesantes.

Examen general

El paciente es cuidadosamente estudiado por medio de un examen físico completo a base de análisis de orina, estudios citológicos sanguíneos y nasales, examen microscópico capilar del repliegue unguel, fluoroscopía y, además, un examen radiológico de los huesos de la mano y de la muñeca, del corazón, pulmones y senos.

Al comenzar la investigación alérgica se somete al paciente a una dieta desnaturalizada en la que todas las proteínas contenidas en los alimentos están completamente cocidas. Entonces se le practican diversas pruebas por los métodos intradérmico y de escarificación con todas las proteínas utilizables y con muestras naturales del medio ambiente.

La maduración ósea como indicación para el uso de la tiroidina en la alergia infantil

En el estudio del estado general del niño, el retardo de la maduración ósea puede indicar un estado hipometabólico. Algunos niños muestran síntomas de fatiga, irritabilidad, nutrición deficiente, poco intelecto y susceptibilidad a las infecciones, y son tratados con tónicos de hierro, inyecciones de hígado, vitaminas múltiples, todo ello sin un beneficio real. Estos síntomas pueden ser debidos a una insuficiencia metabólica y, aunque se corrijan, todas estas formas terapéuticas sólo son parcialmente efectivas.

La valoración de la maduración ósea sería como un suplemento de las demás medidas para una amplia valoración general del balance fisiológico de los niños.

La maduración ósea se determina fácilmente por fluoroscopía y por el examen radiológico de los huesos de la muñeca y manos. Una simple radiografía de ambas manos y muñecas (ánteroposterior) es suficiente para apreciar

la maduración del esqueleto. Debido al gran número de epífisis que pueden verse y apreciarse al mismo tiempo, las radiografías de la mano son una excelente orientación para conocer el desarrollo general del esqueleto. Estas radiografías deberían ser comparadas con las que se encuentran en un buen atlas de desarrollo esquelético.

Estas radiografías tendrían que repetirse a intervalos anuales para poder apreciar el progreso de la madurez ósea.

En la interpretación de estas radiografías deben considerarse ciertos factores: El medio ambiente juega un importante papel en el desarrollo óseo, pues los niños de clases acomodadas presentan una maduración ósea más acusada que los grupos de niños menos privilegiados económicamente, aunque ello no siempre ocurra de este modo. Normalmente existe una positiva relación entre la altura y la maduración ósea; un niño alto presenta un desarrollo acelerado, pero aquí también no siempre es cierto. Las diferencias sexuales aparecen en el período prepuberal y en la pubertad durante el cual la niña muestra normalmente un crecimiento más rápido que el del niño, en la proporción de unos dos años de diferencia.

No existe una clara evidencia de que el estado alérgico o crónico cause «per se» deficiencias en el desarrollo óseo. Los pacientes alérgicos pueden mostrar un retardo de su desarrollo óseo, pero según nuestra experiencia, esto no es más frecuente en el niño alérgico que en el normal. Todo ello no predispone necesariamente al niño a la alergia, pero pone de relieve la coexistencia de un trastorno endocrino.

En tales casos de hipometabolismo, como los indicados por el retardo de la maduración ósea, el niño, a menudo, responde bien a la administración de tiroides desecado.

Terapéutica tiroidea

La medicación tiroidea normalmente se establece con 0,25 g para los niños más pequeños y 0,5 g. para los mayores. La dosificación se aumenta gradualmente hasta conseguir los efectos deseados, mejorando el estado general y aumentando de peso. A veces es necesario administrar 2 g diarios de tiroides desecado.

La pauta más importante para continuar la medicación tiroidea es el peso. Si con esta medicación el niño gana peso, debe continuarse. Si, por el contrario, pierde peso, la medicación debe suprimirse para reanudarse de nuevo cuando gane peso. El peso de un niño obeso normalmente puede descender hasta que se manifieste la deshidratación. Si la maduración ósea permanece retardada, pueden administrarse extractos de tiroides durante varios años, tanto tiempo como sea necesario para obtener una notable respuesta y el niño gane en peso y altura. Es prudente suprimir esta medicación durante los meses de verano y también interrumpirla intermitentemente.

Quizá los mejores resultados se obtienen en los pacientes eczematosos que se hallan en estado hipometabólico. Puesto que la piel es el tejido más perjudicado en el hipotiroidismo, se cree que la administración de hormona tiroidea sería una ayuda para la nutrición de la piel y para su resistencia a la infección. Combinada esta terapéutica con los antialérgicos

específicos y con las medidas locales, puede ser de gran ayuda para convertir la piel en un tejido más estable. En el eczema infantil, la respuesta de los pacientes resistentes al tratamiento específico a menudo aumenta cuando se emplea como ayuda tiroides desecado.

En las alergias respiratorias, el tiroides desecado ayuda aparentemente reduciendo el edema de la mucosa del tracto respiratorio. Muchos casos resistentes de rinitis y edema con cambios inflamatorios crónicos y muchos resfriados repetidos, responden satisfactoriamente a este tratamiento.

Normalmente, la respuesta a la terapéutica tiroidea es buena en aquellos niños alérgicos que sufren infecciones respiratorias altas recurrentes y ganan peso lentamente, quienes, en general, son subnormales y muestran un retardo de la maduración ósea.

Los niños asmáticos que pertenecen a este grupo y en los que sus ataques asmáticos en ocasiones son desencadenados por fuertes vientos y por esfuerzos físicos indebidos, responden a la terapéutica tiroidea, evitándose la aparición de tales episodios no específicos. La terapéutica tiroidea no mejora los verdaderos ataques alérgicos de asma ni disminuye su frecuencia, pero mejora la resistencia y el estado general del paciente.

Aunque está bien demostrado que un retardo del desarrollo epifisario es una clara indicación de un estado hipometabólico, puede que no se deba al solo defecto de la hormona tiroidea. Sin embargo, los niños afectos de dicho retardo de desarrollo responden frecuentemente a la administración de hormona tiroidea. Si tal respuesta se debe a la adición de la substancia endocrina deficiente o si sus efectos beneficiosos se deben a su poder deshidratante, calórico, estimulante del apetito o simpaticotónico, es cosa que no conocemos. El hecho positivo es que en el tratamiento de la alergia infantil, la respuesta a la terapéutica tiroidea es frecuentemente una experiencia satisfactoria.

Pruebas cutáneas proteínicas

Las pruebas cutáneas nos han permitido avanzar mucho en el tratamiento de la alergia. Sin embargo, no son el único procedimiento diagnóstico en la alergia. Nos hacen prestar atención sobre los factores etiológicos posibles.

Las pruebas cutáneas son capaces de determinar a qué substancia es sensible el niño. Sin embargo, dichas pruebas no son infalibles. A veces la piel es insensible. A medida que el niño se desarrolla puede ir apareciendo nueva piel sensibilizada, la cual no estaba presente cuando se practicaron las anteriores pruebas. A pesar de estas imperfecciones, es la mejor prueba que poseemos y se puede comparar favorablemente con cualquier otro método biológico de diagnóstico.

No es acertado el practicar sólo unas pocas pruebas cutáneas sugeridas por la historia. A pesar de esta falta de acierto, las pruebas cutáneas pueden ser muy importantes si se valoran con toda propiedad. Aproximadamente practicamos cuatrocientas pruebas con la mayoría de pólenes originales, mohos, substancias inhalantes, bacterias y alimentos con los que puede lle-

garse a poner en contacto el hombre. A menudo se practicaron las pruebas con material obtenido del mismo ambiente del paciente.

Se usaron los métodos de escarificación e intradérmico. La prueba de escarificación puede servir especialmente para determinar el grado de actividad; por ejemplo, una reacción positiva con una prueba de escarificación indica, por lo general, que el paciente es altamente alérgico. El método intradérmico da más resultados falsos que el método anterior. Los extractos proteicos de frutas, vegetales y condimentos dan frecuentemente una alta incidencia de falsas reacciones cuando se inyectan intradérmicamente. Por otra parte, con los niños, se obtiene un excesivo número de pruebas negativas con pólenes y substancias inhaladas aplicadas por el método de escarificación.

Tratamiento

En la valoración de un caso debemos tener en cuenta una historia clínica cuidadosa, los datos físicos, los factores constitucionales, los factores endocrinos y psicosomáticos, los estudios sanguíneos, la citología nasal, los datos de fluoroscopía y radiología y, finalmente, las pruebas cutáneas. La mayoría de estos datos no son fijos, sino que sufren cambios.

La valoración de todos estos factores contribuye a la aplicación de un tratamiento apropiado. En los casos de alergia respiratoria, por ejemplo, puede descubrirse una sinusitis o una neumonitis alérgica o bacteriana. Las modificaciones citológicas en las secreciones nasales pueden apuntar hacia un episodio alérgico o infeccioso. Sin embargo, la observación casual de todos estos episodios podría diagnosticarse sintomáticamente como alergia. El tratamiento basado en esto sería inefectivo. Cada síntoma debe ser cuidadosamente diferenciado y tratado de acuerdo con lo antedicho.

Lo mismo puede decirse de la alergia dérmica. Un episodio puede ser alérgico en su origen y otro puede ser debido a una infección secundaria. Igualmente, una afección dérmica puede relacionarse con una insuficiencia metabólica o ser psicogenético originalmente. Son necesarios años de experiencia para que los alergistas puedan diferenciar cada episodio.

Se han utilizado muchas medidas terapéuticas. Hoy día se usan diferentes antihistamínicos. La experiencia clínica nos ha demostrado sus buenas cualidades. Se ha probado que son efectivos para el alivio del prurito, de las secreciones lagrimales y nasales y para el edema. Pero han resultado nulas para mejorar el asma y las formas graves de alergia dérmica, las cuales son las manifestaciones más frecuentes que se encuentran en la alergia. Estos medicamentos sólo actúan como agentes paliativos. No eliminan a los responsables básicos de los síntomas alérgicos.

Hasta el presente, los antihistamínicos, el ACTH y la cortisona han demostrado ser buenos agentes paliativos que no cambian el curso básico de la alergia.

El paciente alérgico no debe tratarse sólo sintomáticamente.

Los padres deben educarse y es necesario enseñarles la conducta a seguir en los pequeños episodios. Deben recalcarse continuamente las me-

didas profilácticas. Debe instituirse un tratamiento inmunológico y psicosomático y también ocuparse de los cuidados generales apropiados y, de esta forma, los episodios alérgicos del niño desaparecen casi por completo, si no lo hacen del todo, y mejorará su estado general. No hay enfermedad alguna en la infancia que sea tan íntimamente inseparable del individuo como totalidad.

En ocasiones, las exigencias son demasiado grandes y no se realizan los resultados esperados. En muchos casos el no obtener buenos resultados puede atribuirse, por un lado, a un diagnóstico incompleto y, por otro lado, a la falta de cooperación de los padres.

Tratamiento de la alergia alimentaria en la infancia

Para que un individuo llegue a ser sensible a un alimento es necesario que: 1) La proteína sea soluble, dializable, de peso molecular relativamente pequeño y que se encuentre en estado natural; 2) Que el tracto intestinal sea particularmente permeable cuando se ingiera tal alimento; 3) Que la cantidad ingerida sea lo suficientemente grande para que alguna parte escape a la digestión, y 4) Que los intervalos en los que se consume este alimento guarden cierta relación y permitan la aparición de un período adecuado de incubación. Así, pues, si los alimentos ingeridos están completamente cocidos o no son altamente difusibles, se toman en cantidades moderadas o no existe un aumento de la permeabilidad intestinal, es seguro que la alergia que aparezca no será debida a tales alimentos. Desde el punto de vista de los factores temporales, cuando los antígenos solubles entran en la circulación en pequeñas cantidades y a intervalos frecuentes, probablemente se establecerá una inmunidad a estas proteínas más que una hipersensibilidad.

Una vez establecida la sensibilidad a estos alimentos, la subsiguiente ingestión del mismo antígeno puede producir manifestaciones alérgicas.

La sensibilización alimentaria puede persistir muchos años o bien puede aparecer la inmunización.

La dieta desnaturalizada en el tratamiento de la alergia alimentaria

El uso de la dieta desnaturalizada alergénicamente es de una importancia capital en el tratamiento de los casos de alergia alimentaria.

La desnaturalización por el calor es parte del moderno desarrollo de nuestros gustos para la comida. Hoy día, los niños toman precozmente alimentos sólidos, la mayoría de los cuales están desnaturalizados. El niño, veinte o treinta años más tarde, después de tomar una cantidad excesiva de leche o huevos crudos, a menudo desarrolla una alergia para estos alimentos.

Actualmente, los niños se alimentan con leche desecada y huevos duros, con la consiguiente reducción de la alergia para estos alimentos.

El calor húmedo coagula temporalmente las proteínas solubles separándolas de la solución, pero cambia la especificidad ni produce una verdadera desnaturalización. Junto a esta habilidad para hacer a las proteínas más fácilmente digeribles, el tratamiento por el calor las degrada con más facilidad

. aminoácidos innocuos. Así, pues, las proteínas coaguladas no pueden pa-ar a la corriente sanguínea a través de la pared intestinal permeable y on digeridas antes de que sean capaces de actuar como proteínas extrañas :on la consiguiente producción de síntomas alérgicos.

Hay ciertas proteínas, tales como la caseína, las nueces y el ovomucoide, ısí como el pescado, que son resistentes al calor húmedo y retienen su alerge-ıicidad. Deben tenerse en cuenta ciertas precauciones para usar estos ali-nentos. Estos alimentos, que hemos visto que son altamente antigénicos aun lespués de cocidos, deben excluirse de una dieta desnaturalizada, con la :xcepción de la caseína, que juega un pequeño papel en los casos de sensi-ɔilidad a la leche.

El siguiente cuadro es una dieta alergénicamente desnaturalizada y ɔuede servir como dieta hipoalérgica.

Dieta hipoalérgica desnaturalizada por el calor

Esta dieta es pobre en ácido ascórbico. Así, pues, deben añadirse diariamente de 50 a 100 miligramos de dicho ácido.

Alimentos permitidos	*Alimentos no permitidos*
1. *Leche y bebidas.* — Leches desecadas; substitutos de la leche, tales como Mull-Soy; adiciones de la leche, como dextrimaltosa, jarabe de maíz y azúcar de caña. Todas las bebidas embotelladas suaves (no alcohólicas), café, té.	1. *Leche.* — Natural o cruda, pasteurizada, en polvo, suero de mantequilla, yoghourt y otras leches acidificadas, mantequilla, crema, queso, helados, pan blanco que contengan leche, «puddings» que contengan leche, cocas de sartén, fritillas, chocolate con leche y batidos de leche.
2. *Huevos.* — Huevos duros hervidos durante 30 minutos.	2. *Huevos.* — Crudos, pasados por agua, en revoltillo, fritos, escalfados, tibios; todos los alimentos preparados con huevo, como helados, pasteles, granizados, pastas, harinas tostadas y «puddings», mayonesa, bombones, confituras con huevo, cocas de sartén, fritillas, merengues, yema mejida y bebidas con huevo.
3. *Cereales.* — Todos los cereales cocidos particular o comercialmente, como spaghetti, macarrones y tallarines.	3. *Cereales.* — Ninguno prohibido.
4. *Harinas.* — Sólo tostadas de Melba, Triscuits, Palomitas de centeno y Zwieback.	4. *Harinas.* — Pan, galletas, pasteles, tostadas, pastas, cocas de sartén y fritillas.
5. *Carnes y aves.* — Sólo cocidas y guisadas (carne de vaca, cordero, ternera, tocino, pollo, pavo).	5. *Carnes y aves.* — Ahumadas o saladas, asadas, fritas, al horno.
6. *Pescados.* — Ninguno permitido.	6. *Pescados.* — Todos prohibidos.
7. *Verduras.* — Todas las verduras hervidas y sus jugos.	7. *Verduras.* — Todas las verduras crudas.
8. *Frutas.* — Todas las frutas cocidas, jugo de uva, jugo de arándanos, jugo de naranja y compotas.	8. *Frutas.* — Todas las frutas crudas y sus jugos, excepto el de naranja.
9. *Sopas.* — Todas las sopas cuyos ingredientes estén completamente cocidos. No	9. *Sopas.* — Cremas.

Alimentos permitidos	*Alimentos no permitidos*
deben añadirse condimentos, pan, perejil, galletas, queso, etc., antes de que la sopa esté bien cocida.	
10. *Postres.* — Gelatina Knox, frutas cocidas, «puddings» sin huevo y hechos con leche desecada, helados hechos también con leche desecada.	10. *Postres.* — Pastelillos, pastel de huevo y crema (Pie), pastas, helados, bollos, granizados, «puddings» (excepto los hechos con leche desecada y sin huevo).
11. *Aceites comestibles.* — De cacahuete, de aldogón, de maiz. Mantecas vegetales, manteca de cerdo, aceite de oliva y óleomargarinas.	11. *Aceites comestibles.* — Ninguno prohibido.
12. *Nueces.* — Ninguna permitida.	12. *Nueves.* — Todas prohibidas.
13. *Chocolates.* — Ninguno permitido.	13. *Chocolates.* — Todos los chocolates y los alimentos que lo contengan. Cacao.
14. *Miscelánea.* — Caramelos, jaleas, mermeladas y jarabes.	14. *Miscelánea.* — Dulces, excepto los caramelos, aves rebozadas y condimentos en general, excepto la sal.

Esta dieta está bien proporcionada, es altamente nutritiva y debería usarse en todos los casos de alergia. Esto no significa que la dieta hipoalérgica resuelva los casos de sensibilidad alérgica al polen, a las plumas o al pelo de los perros. Sin embargo, si el paciente es sensible sólo a los alimentos, la mayoría de las veces esta dieta mejorará sus síntomas alérgicos. Si no los corrige, está claro que se hallan complicados otros factores, tales como mohos, bacterias, polen y otras substancias inhaladas.

La dieta desnaturalizada es de gran valor en la profilaxis de la alergia alimentaria adquirida en el útero, en los primeros días de la vida y durante toda la infancia; también es de valor en la convalescencia de los trastornos gastrointestinales, estados de debilidad y periodos de una excesiva alimentación. Asimismo reduce la aparición de reacciones de hipersensibilidad a los alimentos a los que el paciente era ya sensible.

Tratamiento

Los estudios comienzan una vez el paciente ha sido sometido a la dieta desnaturalizada. Esta dieta es muy útil, por varias razones, como complemento de las pruebas cutáneas. El paciente con alergia gastrointestinal a los alimentos normalmente no da reacción cutánea positiva a tales alimentos. Si una vez sometido a la dieta antes señalada su estado mejora, puede considerarse a los alimentos como causa de su alergia. Secundariamente, si mejora el estado alérgico, es evidente que el paciente es sensible a uno o más de los alimentos proteicos lábiles al calor. Si no mejora su estado, puede suponerse que: a) el paciente es sensible a alguna fracción alimentaria estable al calor; b) es sensible a los alimentos y además a otros factores, como el polen, substancias inhaladas, mohos, bacterias y substancias de contacto; c) es sensible a estos últimos alérgenos solamente sin la concurrencia de ningún alimento.

Una vez completos todos los procedimientos diagnósticos y determinada la sensibilidad específica para ciertos alimentos, deben suprimirse sólo aquellos a los que el paciente ha demostrado ser sensible, o bien darse en formas alergénicamente desnaturalizada, previniendo que el paciente sea sensible a las fracciones lábiles por el calor. La eliminación de un alimento en particu-

lar o dado en forma desnaturalizada, debe continuarse por lo menos durante un año. Entonces podría volver a darse el alimento sin desnaturalizar en pequeñas cantidades. La eliminación de un alimento se sigue a menudo de una pérdida de sensibilidad, y la reintroducción en pequeñas cantidades después de un año de abstinencia, puede dar lugar al establecimiento de una tolerancia. Sin embargo, algunos casos requieren un período más largo.

Alergia alimentaria específica en la infancia

Alergia a los huevos

El diagnóstico de la sensibilidad a los huevos no puede hacerse basándonos únicamente en las pruebas cutáneas. Las reacciones cutáneas positivas al huevo superan en número su significación clínica, y una reacción positiva tanto puede significar una intolerancia elevada como mínima para los huevos o, por otra parte, puede indicar una reactividad cutánea residual en una persona que ha superado hace tiempo su intolerancia clínica.

Para valorar la sensibilidad al huevo deben tenerse en cuenta: 1) las observaciones del paciente que nos dan su historia de sensibilidad al huevo; 2) la evidencia de la sensibilidad por pruebas clínicas y, finalmente, 3) una interpretación cuidadosa de las pruebas cutáneas.

Si la reacción es local y se limita su área, la sensibilidad es normalmente pequeña. Si la reacción local es grande y aparecen reacciones sistemáticas, como urticaria y disnea, la sensibilidad será más importante. Puede encontrarse ocasionalmente una reacción negativa en una persona con una sensibilidad clínica marcada. En este caso, la reacción cutánea debe considerarse en relación con el cuadro clínico completo.

Se encuentra una gran tendencia para la sensibilidad al huevo en los niños y, en estos casos, frecuentemente va asociada a eczema y asma. Con la edad disminuye la frecuencia de la sensibilidad a la clara de huevo. Debido a que muchos de estos niños sensibles al huevo no lo habían comido nunca, se atribuyó la frecuencia de tales reacciones en la primera infancia a la sensibilización intrauterina.

Las principales fracciones proteínicas del huevo responsables de las reacciones alérgicas son la fracción albuminoidea y la globulínica, lábiles al calor, y la fracción ovomucoide que no se afecta por el calor. El individuo clínicamente sensible a las fracciones albúmina y globulina, tolera los huevos duros, mientras que el individuo sensible a la fracción ovomucoide no los tolera.

La sensibilidad al huevo ha adquirido una nueva importancia con el uso de las vacunas de virus y de rickettsias que se creyó podrían propagar la sensibilidad al huevo. En nuestras experiencias encontramos que sólo el 1,6 por 100 de un gran grupo de niños no alérgicos a los que se les administró repetidas inyecciones de vacuna influenza y virus de la parotiditis, desarrollaron una sensibilización cutánea a la clara de huevo. Por lo tanto, no fueron la causa de inducción de la sensibilidad clínica. Inoculaciones repetidas de

estas vacunas «propagadoras» no aumentaron las ya existentes sensibilidades clínicas al huevo y no produjeron sensibilidad a la clara de huevo en los niños que ya eran alérgicos a otras substancias.

El riesgo de sensibilización por inyecciones repetidas de vacunas de virus y rickettsias parece ser despreciable. Esta infrecuencia en la sensibilización podría deberse a la resistencia adquirida por la ingesta habitual de huevos y alimentos que contienen huevo.

Alergia a la leche

El lactante puede llegar a ser alérgico a la leche a través de la sensibilización intrauterina como resultado de una excesiva ingestión de leche por parte de la mujer embarazada. También puede aparecer la sensibilización en el recién nacido por la ingesta de leche cruda o después de períodos de excesiva ingestión de leche cruda, seguidos de períodos de abstinencia. Durante la convalecencia de ciertas enfermedades y después de trastornos gastrointestinales, las paredes de dicho aparato son permeables y la ingesta de leche cruda durante estos períodos puede provocar la aparición de una hipersensibilidad.

Las fracciones proteicas alergénicas de la leche son las fracciones lactoalbúmina y lactoglobulina, las cuales son lábiles al calor, y la caseína, que es estable. Solamente las personas sensibles a la caseína no toleran la leche de vaca desnaturalizada por el calor. Sin embargo, sólo una cuarta parte de los individuos sensibles a la leche lo son a la fracción caseínica. La mayoría de pacientes sensibles a la leche pueden tomar sin ningún peligro leches desecadas u otras tratadas por el calor. Sólo los pacientes sensibles a la caseína requieren substitutos de la leche.

La sensibilización a la leche es hoy día mucho menos frecuente que antes. Es probable que tal hecho se deba a que la mayoría de los niños se alimentan con leches desnaturalizadas.

El tratamiento de la alergia a la leche consiste en la eliminación de la leche cruda en la dieta substituyéndola por leche desnaturalizada y estableciendo una tolerancia a base de introducir lenta y gradualmente la leche cruda. Durante este período de introducción de leche cruda se debe continuar con el empleo de leche desnaturalizada. Cuando se ha establecido la tolerancia puede darse continuamente la leche cruda en pequeñas cantidades.

Alergia a la naranja

Los antígenos en las proteínas de la naranja y en el jugo de la misma tienen unas características antigénicas independientes, mientras que la esencia de la cáscara de la naranja no es antigénica, pero sí altamente tóxica. Las proteínas de la naranja son muy antigénicas mientras que los jugos lo son poco.

El jugo no parece que atraviese en grandes cantidades la pared gastrointestinal con facilidad. En algunos casos raros, la verdadera alergia a la

naranja produce manifestaciones clínicas, como urticaria, asma o eczema y, en estos casos, la sensibilidad se debe en gran manera, si no por entero, a las proteínas de la semilla de la naranja que han contaminado el jugo.

Las dermatitis locales y los síntomas gastrointestinales que se han atribuido a la alergia producida por la naranja, no siempre son de carácter alérgico, sino que podrían ser una irritación pseudoalérgica producida por la esencia de la cáscara de la naranja.

Alergia a los cereales

En los animales de experimentación se ha demostrado que el arroz, el trigo, el centeno y el maíz son alérgenos potentes y que la actividad antigénica de la cebada es de menor orden. Clínicamente, estos granos son bien conocidos como sensibilizadores, con la excepción del arroz, que no tiene importancia.

Para disminuir en gran manera la actividad alergénica de estos cereales es suficiente el calor en presencia de la humedad, y tales alimentos pueden usarse tranquilamente en el tratamiento de las personas sensibles. Debido a que los cereales se usan en tan gran variedad de comidas y también a que soportan una gran cantidad de tratamientos por el calor en el proceso de la cocción, hemos hecho referencia a ellos en la dieta hipoalergénica (véase anteriormente) para decidir en qué formas pueden darse a los individuos sensibles.

Alergia a la soja

La soja es un antígeno endeble y aunque las proteínas originales pasan con facilidad a través de la pared intestinal, sólo producen manifestaciones alérgicas en contadas ocasiones. En los pocos casos de sensibilidad a la soja que han aparecido en la literatura, ésta se estableció a través de una inhalación prolongada del polvo de soja más que por su ingesta.

Tratando a las proteínas de la soja por el calor, en presencia de la humedad, se consigue reducir sus propiedades alergénicas. De este modo una preparación de soja propiamente modificada es un substituto ideal para las personas sensibles a la fracción caseínica de la leche. El aceite de soja, las salsas de soja y el grano están libres de propiedades alérgicas.

Alergia a la gelatina

La gelatina pura no es alérgica. La antigenicidad atribuida a la gelatina y a algunos casos de alergia a ella en el hombre, son debidos a la contaminación por algunos elementos sanguíneos de las especies de las que se obtiene la gelatina.

La gelatina no existe como una proteína natural, pero es un derivado por hidrólisis del colágeno, proteína insoluble del tejido conectivo, la cual no muestra efectos antigénicos demostrables. Los experimentos sobre animales nos han demostrado que los precursores de la gelatina, los huesos triturados

y la gelatina cruda o natural, no actúan como agentes anafilactógenos por sí mismos, pero contienen mínimas cantidades de suero bovino que es anafilactogénico.

Estos elementos sanguíneos alergénicos, presentes en los precursores de la gelatina, resisten el calor y los tratamientos hidrolíticos que se emplean en la preparación de la misma.

Debido a que no han podido demostrarse auténticos casos de sensibilidad a la gelatina en el hombre, y también debido a que se ha demostrado que no es alergénica para los animales, podemos suponer que la gelatina no es elérgica para el hombre.

Alergia a los azúcares malteados y al jarabe de maíz

La dextrimaltosa pura, el jarabe de maíz y los azúcares cristalinos no son alergénicos y no juegan ningún papel en la alergia.

Los extractos de malta y la cebada malteada de las que se derivan son altamente antigénicas y reaccionan a las proteínas originales de la cebada. Las personas sensibles a la cebada pueden presentar síntomas alérgicos después de una ingesta de extractos de malta y mezclas malteadas.

La adición de trigo germinal o leche desecada a las preparaciones de dextrimaltosa pura pueden producir exacerbaciones alérgicas en las personas sensibles a estas substancias añadidas.

La llamada intolerancia para la miel es probablemente debida al polen que existe en el néctar del que se deriva la miel. Por ejemplo, las personas sensibles al trigo sarraceno pueden reaccionar con la miel derivada del néctar de tal trigo sarraceno.

La alergia a los hidratos de carbono no puede atribuirse a ellos por sí mismos, sino que debe atribuirse a sus constituyentes proteicos que les han sido añadidos o bien se encuentran con impurezas en ciertos preparados alimenticios compuestos.

Alergia a los aceites

Diferentes experiencias han demostrado que el aceite de cacahuete es puro tanto en forma comestible como en inyectable y no aparecen manifestaciones alérgicas cuando se emplea. Por lo tanto, puede administrarse por vía oral o bien inyectarse a los individuos sensibles a las proteínas del cacahuete.

Esto tiene una considerable importancia, ya que algunos alimentos compuestos contienen aceite de cacahuete y también desde que han empezado a usarse la penicilina, procaína y otros medicamentos en soluciones de aceite de cacahuete. Algunas reacciones atribuidas a tales inyecciones se deben más a otros factores que al aceite propiamente dicho.

Experimentalmente se ha determinado que los aceites puros, como el aceite de hígado de bacalao, el aceite de soja, el aceite de algodón, el aceite

de la cáscara de la naranja y el de cacahuete no son alérgicos. Además, puede generalizarse que todos los aceites a los que se les han destruido las proteínas madre no son alérgicos.

Alergia a las vacunas por virus y rickettsias

Desde que se descubrió que las vacunas inmunizantes que se usan para la fiebre amarilla, tifoidea, fiebre de las Montañas Rocosas (Tabardillo pintado, de Méjico) o tifus exantemático, encéfalomielitis equina, los virus influenza A y B y el virus de la parotiditis, se desarrollaban en el embrión de pollo, estas vacunas se utilizan con precaución en los individuos sensibles al huevo.

El repetido uso de estas vacunas parece ser un pequeño factor en el desarrollo de la alergia a los huevos. Sin embargo, han aparecido reacciones alérgicas después de usarlas en personas sensibles a los huevos.

Existe una relación directa entre la alergenicidad y las proteínas del embrión de pollo contenidas en las vacunas. Además, las vacunas que contienen una gran cantidad de proteínas de huevo, dan mayores reacciones que las altamente purificadas.

Si el individuo es alérgico para la yema o la clara de huevo, el riesgo de usar tales vacunas puede suprimirse utilizando el siguiente procedimiento:

A) Una inyección intradérmica de 0,02 c. c. de vacuna nos indicará el grado de sensibilidad.

B) Si aparece una reacción general nos indicará un alto grado de sensibilización. Las vacunas deberían suprimirse o bien darse en pequeñas diluciones y dosis fraccionadas junto con adrenalina.

C) Si sólo aparece una reacción local con la dosis de prueba, la vacuna puede diluirse y administrarse con 0,12 c. c. de adrenalina.

D) Una historia de sensibilidad a los huevos no es una prueba tan segura como la intradérmica con la vacuna.

La vacuna con influenza purificada, pobre en proteínas de huevo, puede administrarse sin peligro a la dosis de 0,1 a 0,15 c. c. intradérmica o subcutáneamente, añadiendo 0,12 c. c. de adrenalina a los sujetos sensibles al huevo en formas moderadas o más marcadas. Con la vacuna de la parotiditis, que también es pobre en proteínas de huevo, puede darse una dosis de prueba de 0,05 c. c. intradérmico, que son tolerados generalmente bien por las personas sensibles al huevo.

Las reacciones ocasionales que aparecen en ciertos niños no sensibles a los huevos son probablemente debidas al formol que existe en la vacuna.

Los riesgos alérgicos y las muertes innecesarias que aparecen por el uso de vacunas víricas y por rickettsias pueden eliminarse: *a*) por la reducción de las proteínas del huevo contenidas en la vacuna; *b*) si se tiene en cuenta los criterios antes explicados para determinar la sensibilización antes de la administración de tales vacunas, y *c*) si se tiene una cierta precaución en el uso de tales vacunas para los sujetos sensibles a los huevos.

Tratamiento del eczema infantil

El eczema es el síntoma alérgico principal en la infancia y aparece más pronto que cualquier otro síndrome alérgico. Antes de hacer un diagnóstico de eczema alérgico debemos descartar otros procesos dérmicos, tales como la dermatitis seborreica, el impétigo contagioso, sudamina, irritaciones cutáneas debidas a factores mecánicos o un excesivo uso de aceites cutáneos.

La dermatitis debida a la sensibilización alérgica se conoce de variadas maneras, tales como eczema, eczema infantil, eczema atópico, dermatitis atópica o neurodermitis diseminada. Esta se distinguiría de la dermatitis irritativa o por contacto, la cual manifiesta un estado cutáneo debido a un irritante primario que, a una concentración dada o bajo ciertas circunstancias, afectaría prácticamente a toda la piel. Además, una dermatitis por contacto no alérgica puede deberse al contacto con agentes físicos o químicos. Son ejemplo de esto el típico salpullido del pañal que se ve en la primera infancia o la dermatitis que aparece a causa de una presión mecánica o de una irritación. Se caracteriza por una inflamación, con distintos grados de intensidad, que puede provocar una destrucción de la capa percutánea y de los tejidos subyacentes. La localización de los factores causantes hace que este estado se reconozca fácilmente y con su eliminación conseguimos una mejoría.

Típicamente el eczema infantil presenta una apariencia eritematosa y exudativa que comprende la cara y diferentes zonas del cuerpo y extremidades. Puede localizarse o puede afectar prácticamente a todo el cuerpo. Este estado se manifiesta principalmente por prurito que es quizá el signo principal. Como regla, se observan señales de rascado y costras de sangre y suero coagulados.

La mayoría de eczemas infantiles aparecen al final del primer año. Sin embargo, si las manifestaciones dérmicas persisten después del segundo año, pueden aparecer síntomas alérgicos respiratorios. Este síndrome, al que llamamos síndrome dermorrespiratorio, es de gran importancia. Hace algunos años se creía que el eczema del lactante se debía en gran manera, si no por entero, a la sensibilización para los alimentos. Las pruebas que se han practicado actualmente en los niños con trastornos alérgicos han demostrado que los niños con eczemas son sensibles no sólo a los alimentos, sino también a las substancias inhaladas y de contacto. El síndrome alérgico dermorrespiratorio puede definirse como un síndrome complejo en el que las manifestaciones dérmicas (urticaria o eczema) y los síntomas respiratorios (fiebre del heno y rinitis) pueden aparecer en un mismo paciente sincronizados o en períodos diferentes.

El 35 por 100 de todos los niños alérgicos presentan este síntoma complejo. En aquellos casos de eczema alérgico en los que existe una reacción positiva para las substancias inhaladas, el 59 por 100 desarrollan una alergia respiratoria. Además, el eczema infantil no debería verse solamente como un estado dermatológico, pues una importante proporción de estos pacientes desarrollan una fiebre del heno o asma.

El síndrome dermorrespiratorio puede dividirse en varias categorías:

1. Los casos en que, principalmente en niños, existan manifestaciones solamente dérmicas, con reacciones cutáneas negativas para las substancias inhaladas.

2. Los casos en los que haya manifestaciones dérmicas con reacciones cutáneas positivas para las substancias inhaladas, pero que no hayan desarrollado todavía una alergia respiratoria.

3. Los casos que presentan alergia dérmica y respiratoria con pruebas negativas para las substancias inhaladas.

4. Pacientes con manifestaciones dérmicas y respiratorias que reaccionan a las substancias inhaladas.

Este último grupo es más frecuente en los niños mayores, mientras que los anteriores son más comunes en la primera infancia. Esta dispersión de casos sugiere la forma de evolución y desarrollo del síndrome dermorrespiratorio.

La forma crónica del eczema, mejor llamada neurodermatitis, es quizá la forma más difícil de dominar del eczema. Generalmente se localiza en el cuello, en las zonas de flexión de los brazos y piernas y en la parte posterior de la mano. La lesión presenta características propias en forma de pápulas, fisuras, escoriaciones, liquenificaciones y placas pardo-oscuras. Hay un gran prurito y la piel muestra evidentes lesiones de rascado.

Por lo general, las reacciones alérgicas son positivas. Los alérgenos ofensores son múltiples, siendo los más importantes las substancias inhaladas y las de contacto. Se ha observado que el polen puede ser un factor causante del eczema estacional.

En todos los eczemas crónicos, los factores psicogenéticos juegan un importante papel.

Quizá las mayores dificultades en el problema de combatir el eczema crónico son la inevitable presencia de infecciones dérmicas secundarias debidas generalmente a los estafilococos y a los «fungi». Aun en presencia de una dermatitis alérgica verdadera pueden existir otros estados superpuestos, como la erupción varioliforme de Kaposi, el impétigo contagioso, moniliasis, tricofitosis, epidermofitosis, infecciones piógenas, sarna, pitiriasis rosada, «molluscum contagiosum», «dermatitis venenata» y la dermatitis por sobremedicación y sudamina.

Estos estados secundarios y concomitantes deben tratarse específicamente. Es de gran importancia un diagnóstico diferencial cuidadoso, pues un tratamiento específico podría curar estos estados si hubiesen sido erróneamente diagnosticados como un eczema alérgico. Esto es particularmente interesante cuando tratamos con la sudamina difusa, sarna, tricofitosis y dermitítides secundarias, infectadas, de varios orígenes.

Debe instituirse un inmediato tratamiento del eczema infantil antes de practicar las pruebas alérgicas. Sin embargo, si el eczema no cede a esta medicación simple, deberá estudiarse con minuciosidad al niño para determinar

los alérgenos ofensores específicos responsables de la continuación de los síntomas. Estos estudios diagnósticos y la instauración de una terapéutica antialérgica son importantes, no sólo para vencer el eczema, sino también para prevenir el desarrollo de una alergia respiratoria.

Se ha progresado en el diagnóstico específico y en el tratamiento del eczema desde la aparición de las pruebas cutáneas alérgicas. Alrededor del 85 por 100 de niños alérgicos menores de un año dan reacciones dérmicas positivas.

Las pruebas de transferencia pasiva, por ejemplo, el transferir anticuerpos del suero del niño a la piel receptora, son de un valor solamente limitado. Los anticuerpos humorales que se producen a causa de las substancias ofensoras no siempre se encuentran en la sangre del niño sensible. Las pruebas directas dan muchos más resultados positivos.

Mientras el niño es tratado con paños húmedos, lociones o ungüentos, el cuerpo está completamente protegido. Al mismo tiempo, puede ser esencial el atarle las manos y piernas a la cuna. No están contraindicados los baños con jabones suaves.

Si existe infección secundaria deben usarse los antibióticos. Debido a la absorción y toxicidad del ácido bórico y de la brea natural, es mejor no usar estos medicamentos en el niño con un eczema exudativo.

En ningún caso puede vacunarse a un paciente eczematoso contra la viruela ni debería permitirse a tal niño ponerse en contacto con personas recientemente vacunadas. En el caso en que se le vacune, puede empeorar su estado, que a veces llega a ser grave y a tener resultados fatales.

Hay niños que tienen una piel seca que se asemeja al papel de lija. Parece que estén afectos de eczema. Tales niños pueden tener una deficiencia tiroidea. Y estudiando a rayos X los huesos de la muñeca y mano, se puede descubrir un retardo en su maduración ósea. En tales casos, el uso juicioso de tiroides puede corregir estos trastornos cutáneos. Complétese lo estudiado, con el capítulo de F. DULANTO «La alergia en Dermatología».

Tratamiento del asma infantil

Es un error el hacer un diagnóstico de asma fundándonos en una crisis aislada de disnea acompañada de datos objetivos, como estertores, sibilancias, etc. Sólo las repetidas apariciones de tal síndrome, especialmente si va precedido o acompañado de eczema, urticaria o de repetidos ataques de los llamados resfriados o rinitis vasomotora, pueden hacernos pensar en el asma. Durante el período de observación, se pueden obtener informaciones muy valiosas interrogando acerca de la dieta y del medio ambiente. Se puede indicar a los padres que se supone que la alergia es la causa de la enfermedad del niño. Así preparados y esperando ya las crisis recurrentes, pueden cooperar en gran manera con el médico en el estudio de las diferentes circunstancias que rodean los ataques.

«No es asmático todo el que jadea», particularmente el niño, y cada episodio debe ser exactamente valorado por el médico.

Hemos tenido varios pacientes que, examinados por fluoroscopia y rayos X, demostraron tener una neumonía intercurrente que mejoró con penicilina. Por otra parte, la fiebre elevada no nos conduciría a un diagnóstico de neumonía en el niño asmático; aparecen temperaturas en los ataques asmáticos no complicados, especialmente en los niños muy pequeños. El uso del fluoroscopio es tan esencial como el del estetoscopio en orden a la patología pulmonar.

El diagnóstico del asma y las pruebas cutáneas deberían diferirse debido al mucho daño que puede provocar el empleo precipitado de estos procedimientos. Muchos casos de alergia han dado pruebas cutáneas negativas cuando se han practicado en las primeras fases. La piel requiere algún tiempo para llegar a sensibilizarse. En algunos casos este estado es temporal y desaparece espontáneamente. Así, pues, el médico debería abstenerse de practicar pruebas al paciente hasta que éste haya padecido varias crisis durante el período de un año por lo menos.

Una vez se empieza con las pruebas cutáneas deben hacerse completamente. Debe tenerse en cuenta que a pesar de sus limitaciones, las pruebas cutáneas con proteínas pueden compararse favorablemente con otros importantes procedimientos diagnósticos, muy pocos de los cuales son infalibles.

Lo lógico es que existan múltiples sensibilizaciones y las medidas terapéuticas pueden ser ineficaces si no se consideran todos los factores ofensores posibles. Por esta razón, si el niño es sometido a estudio debe probarse con todas las proteínas utilizables —alimentos, pólenes, substancias inhaladas, tierras y bacterias—. Las pruebas efectuadas con extractos de substancias originales productoras de polvos, obtenidos directamente del medio ambiente del niño, pueden ser de gran importancia y también de gran ayuda. Aparecen cambios en ciertos materiales viejos, por ejemplo, el relleno de los colchones, almohadas, etc., las substancias cambian y nos encontramos con elementos con propiedades antigénicas que no vemos en los materiales nuevos. Hemos observado casos que reaccionaban negativamente a todas las pruebas diagnósticas proteínicas, pero daban reacciones positivas a las muestras del medio ambiente y mejoraban al eliminar tales substancias. Señalamos, pues, la importancia de las pruebas con muestras directas del medio ambiente, pues no se ha apreciado todavía todo su valor.

Las pruebas cutáneas no son el único procedimiento diagnóstico para una valoración apropiada de todos los factores envueltos en este complicado problema. El niño debe estudiarse y tratarse como un todo para ayudar a valorar y a eliminar los factores secundarios.

Tratamientos alérgicos específicos

El tratamiento de la alergia específica debe basarse en un criterio muy amplio. No es suficiente descubrir a los alérgenos específicos y procurar su eliminación. Aunque en ocasiones puedan obtenerse resultados brillantes

con este método, en los casos complicados no se observan buenos resultados hasta después de varios años de tratamiento.

En los casos de sensibilidad alimentaria, todos los alérgenos alimentarios deben eliminarse de la dieta en su estado natural y el niño debe someterse a una dieta alergénicamente desnaturalizada. Una vez se han logrado buenos resultados, pueden administrarse, en pequeñas cantidades, los alimentos agresores. Si se toleran, pueden aumentarse gradualmente hasta conseguir un estado de tolerancia.

Medio ambiente. — Deben alejarse todos los animales.

Deben apartarse tan lejos como sea posible las substancias que puedan producir polvos, incluso los muñecos de trapos.

Todas las almohadas y colchones deben cubrirse con materiales impermeables, por ejemplo, cubiertas de algodón egipcio tratado o plástico.

La tapicería de los muebles debería apartarse o taparse completamente con fundas.

Es preferible tener somiers abiertos, mejor que tapados. En cuanto a los colchones, se recomiendan los de espuma de goma.

La inmunización contra las substancias del medio ambiente no siempre es efectiva y la mayor parte no lo advierte. Es mucho mejor reducir los contactos dentro de la casa y permitir una moderada cantidad de contactos fuera de ella, de este modo el niño adquirirá gradualmente una inmunidad para estas substancias de una forma natural.

Terapéutica para el polen. — Esta terapéutica debe continuarse durante varios años y abarcar también todo el año. Es el llamado tratamiento perenne. Con el niño es mejor usar dosis pequeñas que se gradúan según el grado de reacción. Si después de una inyección aparece una reacción local definida, es prudente mantener la misma dosis o reducirla en la siguiente inyección. Si las mismas dosis se repiten, el individuo desarrolla una creciente inmunidad para responder a ellas. Así, pues, si 0,1 c. c. a la dilución de 1 : 10.000 se repite diez veces a intervalos semanales, la décima inyección producirá probablemente una inmunidad considerablemente más elevada que la primera inyección, a través de la neutralización de anticuerpos o del desarrollo de un gran número de ellos. Las dosis repetidas se dan cada semana durante el otoño e invierno, empezando en la primavera o antes; dependiendo del tipo de sensibilidad al polen pueden darse cada cuatro o cinco días, seis semanas antes de la crisis de polinosis. Durante la época, la dosis debería reducirse y darse por vía intracutánea. Cada caso debe considerarse individualmente, pero las pequeñas dosis podrían aumentarse lentamente.

Vacunoterapia. — Para mejorar la inmunidad general del paciente, es de un valor inestimable la administración de stock-vacunas que incluyen un gran número de bacterias. Pueden administrarse a intervalos semanales o bisemanales. Debe observarse una cierta precaución con respecto a la intensidad de las reacciones. Si la reacción es intensa, debe reducirse la dosis considerablemente por diluciones de la vacuna de una décima, una centésima o una milésima. La reacción antecedente alcanza entonces su punto óptimo y el niño alérgico, después de un período con dicho tratamiento, desarrolla una inmunidad de la misma manera que la difteria y otras enfermedades contagiosas desarrollan un alto grado de inmunidad natural.

Tratamiento de las crisis asmáticas

Debido al temor que produce un ataque de asma en los niños y en sus padres, este síndrome entra de lleno dentro de la urgencia clínica.

Los errores más graves en su tratamiento se dan, generalmente, por una mala elección de los medicamentos y por una sobremedicación. El niño puede morir en una crisis asmática y, dicha muerte puede atribuirse a un tratamiento defectuoso.

En primer lugar, el médico debe determinar si está en presencia de un verdadero ataque de asma y no frente a un estado debido a otras causas no alérgicas, como por ejemplo a un cuerpo extraño, ganglios tuberculosos, traqueobronquitis, síndrome de Löffler, una compresión tumoral de los bronquios, etc. Una vez hecho el diagnóstico, puede procederse al tratamiento.

Medicación y terapéutica general

1. Puede administrarse por vía subcutánea una pequeña dosis de adrenalina, de 0,25 a 0,33 c. c. a una solución del 1 por 1.000. Puede repetirse dos o tres veces a intervalos de 20 a 30 minutos.

2. Si la adrenalina no es efectiva, puede darse jarabe de ipecacuana por vía oral, una o dos cucharaditas, dependiendo de la edad del paciente y de su respuesta. Acompáñase la ipecacuana rápidamente de un vaso de agua tibia para producir el vómito.

3. Coadyuvantes:
   a) Dar al paciente una enema.
   b) Cambiarle de habitación y sentarle en una silla.
   c) Abrir las ventanas y, si el aire circulante no es suficiente, utilizar un ventilador dirigiendo la corriente de aire hacia el niño. Desde luego, debe protegérsele de un resfriado.
   d) Pueden quemarse sahumerios (polvos y cigarrillos).
   e) Es importante la inhalación de vapores. A veces el niño puede colocarse en un cuarto de baño abriendo el grifo del agua caliente tapado con una toalla. Esto convierte rápidamente el cuarto de baño en una cámara de vapor.
   f) Todos cuantos atienden al paciente deben mantener una cuidadosa actitud y hacer esfuerzos para distraerle.

Tratamiento del ataque asmático grave

Si el ataque asmático es grave y prolongado, además del vómito provocado por la ipecacuana, podemos administrar lo siguiente:

1. Glucosa intravenosa al 10 por 100 en infusión lenta gota a gota (300 c. c. para niños pequeños, y de 500 a 1.000 c. c. para niños mayores). Es un importante procedimiento debido a que alivia la deshidratación que aparece normalmente y también reduce el edema.

2. Puede practicarse una enema con substancias sedantes neurovegetativas, tales como bromuros, a la dosis de 0,6 a 0,9 g; de 0,03 a 0,06 g de fenobarbital; de 0,3 a 0,4 g de hidrato de cloral; éter en aceite, 1 a 2 cucharadas en 30 a 60 g de aceite de oliva u otro aceite de mesa.

3. Pueden darse sedantes por vía bucal a base de los tres clásicos bromuros a la dosis de 0,3 a 0,9 g; 0,03 g de fenobarbital, amytal, seconal o nembutal, y 0,3 a 0,6 g de ácido acetilsalicílico, o bien administrado en lugar de lo anterior. Puede administrarse, si es necesario, cada dos horas.

4. La oxígenoterapia está normalmente contraindicada aunque pueden darse pequeñas inhalaciones de oxígeno por embudo o catéter para mejorar la cianosis y el miedo. No debería usarse la tienda de oxígeno, pues durante la crisis asmática intensa existe una marcada claustrofobia. Por esta razón es un buen medio el viento flojo producido por un ventilador.

El paciente con «status asmaticus» cae en un sueño tranquilo una vez ha mejorado su obstrucción bronquial, su deshidratación a base de la infusión de glucosa y también después de calmado por los sedantes. Sin embargo, la dosis emética de ipecacuana puede repetirse, así como los sedantes, si los efectos deseados no se obtienen acto seguido.

Continuamente debe permanecer alguien con el paciente. Por lo tanto, no debe estar solo en ninguna ocasión durante el ataque asmático.

Cuando el paciente se recobra de su fase aguda, debe someterse a una dieta libre de sal y rica en hidratos de carbono. Esta dieta debe ser abundante en líquidos, particularmente en bebidas a base de cola, si el enfermo es lo suficientemente mayor para tomarlas. Estas medidas, la dieta libre de sal, abundante en hidratos de carbono y con líquidos suficientes, son de mantenimiento, aumentan la diuresis y tienden a librar al cuerpo de los alérgenos ofensores que se hallan en él.

Todos estos procedimientos señalados pueden practicarse fácilmente en el propio domicilio del paciente. Sin embargo, si el médico prefiere hospitalizarle, su traslado no ofrece ningún peligro. A veces, cuando el niño es trasladado a otra habitación o bien es transportado al hospital, su crisis asmática mejora.

Contraindicaciones

1. No deben usarse grandes dosis de adrenalina. Si las dosis pequeñas y repetidas de 0,25 a 0,33 c. c. son ineficaces, dando grandes dosis no obtendremos una mayor eficacia. Las grandes dosis de adrenalina no sólo no mejoran el asma, sino que causan espasmos bronquiolares que agravan la enfermedad. También producen palidez, miedo, síncope cardíaco, congestión vascular, aumento de las pulsaciones y de la presión sanguínea.

2. No debe usarse la morfina ni sus derivados, pues estas drogas pueden causar la muerte en un ataque asmático. El demerol también está contraindicado.

3. Los antihistamínicos están asimismo contraindicados durante el ataque asmático.

4. No debe permitirse que el paciente tenga miedo. Para ello puede recurrirse a:

a) Empleo de medidas terapéuticas complementarias.
b) Administración de sedantes suaves.
c) No permitir que el paciente quede solo.

5. No debe usarse la broncoscopía para mejorar la obstrucción, ya que es muy peligrosa.

El asma no es una enfermedad que pueda tratarse desde un punto de vista exclusivamente sintomático. Deben hacerse toda clase de esfuerzos para encontrar los factores causantes, averiguar si pertenecen a la dieta, al medio ambiente o a las fases psicosomáticas o constitucionales del individuo. Con la perfecta comprensión de todos los factores complicados, puede hacerse un buen pronóstico.

Tratamiento de la fiebre del heno en el niño

En general, se acepta que la fiebre del heno es una enfermedad adquirida y que su patogénesis está relacionada con la cantidad de exposición a un polen determinado.

Se ha intentado retardar el crecimiento de ciertas plantas con pulverizaciones químicas que producirían una escasa formación de polen. Aunque reduzcamos su potencia en las áreas muy congestionadas, el viento puede traer el polen desde regiones rurales que se hallen a gran distancia.

Diagnóstico

Consideraciones generales. — Los pediatras, así como los especialistas, son consultados a menudo por infecciones respiratorias altas. Estos estados pueden atribuirse a los agentes infecciosos cuando aparecen en los meses de invierno. Pero cuando el niño padece resfriados repetidos en primavera y verano, puede pensarse que algunos de ellos sufren polinosis. Una de las principales razones para suponer que la causa de las afecciones respiratorias altas sea el polen, es la aparición periódica. Un niño que repetidamente tenga resfriados en los principios de la primavera, año tras año, puede estar afecto de polinosis debida al polen de los árboles. En los finales de primavera o a principios de verano, los resfriados pueden atribuirse al polen de las hierbas y, a finales de verano y principios de invierno, la maleza o hierbajos pueden ser la causa desencadenante.

Debe estarse alerta para diagnosticar los primeros signos de la fiebre del heno e instituir un tratamiento apropiado. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con cuidado observándose las repeticiones periódicas y no debe esperarse que aparezca el asma.

Citología nasal. — Se trata de un procedimiento diagnóstico de inestimable valor para el estudio de la secreción nasal por el método de Hansel. Es sencillo, directo y muestra gráficamente la extensión y caracteres de la citología presente en las secreciones nasales.

El niño se suena en un papel encerado. La secreción recogida se esparce sobre un porta, se colorea con un colorante especial de Hansel y se mira al microscopio. No es necesario ningún procedimiento especial y el estudio de este porta nos demuestra si los eosinófilos se encuentran en mayoría, si predominan los neutrófilos o si las secreciones son mucosas y predominan las células epiteliales, bacterias o substancias extrañas. Con este método podemos saber, con un cierto grado de seguridad, si la secreción nasal es alérgica, en parte alérgica y en parte infecciosa, o completamente infecciosa, o si se trata de un estado irritativo.

Diagnóstico específico. — El diagnóstico específico de los alérgenos ofensores es de gran importancia. Algunos autores dividen la mayoría de casos de fiebre del heno en dos grupos: uno comprendería al polen causante de la fiebre del heno a principios de verano y, el otro, al polen causante de los casos que aparecen a finales de verano. Tal clasificación no es suficiente en un gran porcentaje de casos. Las substancias polínicas deben probarse individualmente. Una reacción positiva a un polen determinado tanto si el polen se encuentra en la vecindad del individuo o no, indica que debe incluirse en la terapéutica para conseguir una respuesta de los anticuerpos.

El grado de sensibilidad cutánea puede ser pequeño en la polinosis infantil y muchos niños que son clínicamente sensibles pueden mostrar reacciones cutáneas negativas. Debido a este pequeño nivel de sensibilidad cutánea, las pruebas de escarificación son de un valor relativamente pequeño para el diagnóstico específico de la sensibilidad polínica. Cuando las pruebas cutáneas se practican con antígenos polínicos a la dilución del 1 : 1.000 y a veces mayores concentraciones, se establece a menudo un diagnóstico positivo.

A cada niño deben practicarse pruebas con los diversos antígenos polínicos que se encuentran en el área en la que residen. Las tierras, las substancias inhaladas y las bacterias deben incluirse en estas pruebas.

Frecuentemente los niños desarrollan nuevas sensibilizaciones año tras año debiéndose, por tanto, practicar completamente todas las pruebas de nuevo. A menos que se tenga en cuenta todo esto, se obtendrán resultados pobres debido a lo incompleto de la terapéutica.

Terapéutica específica al polen

Debe hacerse un programa completo de inmunización en contra de la polinosis. Ocasionalmente pueden obtenerse buenos resultados en el primer año, pero, por lo general, son necesarios dos años para obtener una respuesta satisfactoria. Es aconsejable continuar el tratamiento durante varios años. Esto es particularmente importante para aquellos niños en los que van apareciendo nuevas sensibilizaciones. Es necesario practicar el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y añadir éstas a las mezclas polínicas terapéuticas.

Continuamente debemos tener en cuenta que nuestro propósito es: *a*) no hacer al paciente más hipersensible al polen de lo que era antes del tratamiento, y *b*) evitar las reacciones constitucionales.

Cuando los alérgenos ofensores responsables de un caso determinado de fiebre del heno han sido descubiertos, puede prepararse, para tal paciente, una mezcla especial de todos los antígenos polínicos complicados en ello.

Es una equivocación tratar al paciente contra el polen único si muestra ser sensible a varios. Si el paciente es tratado contra ciertos pólenes ofensores y no contra todos, pueden aparecer síntomas por una sensibilización a aquellos pólenes para los que no se ha desarrollado una inmunidad. Lo mejor es dar al paciente estímulos antigénicos óptimos para el desarrollo de un gran número de anticuerpos circulantes contra cada uno de los pólenes a los que ha demostrado ser sensible.

Elección de los agentes inmunizantes. — Si un niño manifiesta una reacción dérmica para los pólenes de los árboles, hierbas y otras plantas, deberá someterse en otoño a un trata-

miento que contenga una mezcla de todos los pólenes a los que reacciona. Este ciclo debe repetirse cada año.

Si es sensible a las tierras o mohos, substancias inhaladas o al polvo, estas substancias deben darse conjuntamente con los antígenos polínicos.

Dosificación. — La dosis oscila entre 0,1 y 0,3 c. c., dependiendo, sobre todo, de la reacción local que se observe. Las diluciones al 1 : 5.000 se usan para completar el tratamiento. La concentración de la mezcla polínica no se aumenta. Este procedimiento se basa en el hecho de que la respuesta inmunizante a una cantidad dada de antígeno aumenta a medida que se va repitiendo. La dilución de 1 : 5.000 nos dará una cierta respuesta inmunológica la primera vez que se administre, y una respuesta mayor al administrar inyecciones sucesivas con la misma cantidad. La respuesta máxima es la que se obtiene con la mínima cantidad de antígeno.

El mejor sistema que podemos adoptar es el limitar al mínimo las cantidades de antígeno, 1) porque, cuanto más pequeñas sean las cantidades de antígeno inyectadas, menos probabilidades hay de aumentar la hipersensibilidad del individuo, y 2) el peligro de las reacciones constitucionales se reduce considerablemente.

Hemos tenido éxitos usando este procedimiento de dosificación constante durante muchos años. La respuesta inmunitaria ha sido buena.

Intervalos de inmunización. — Hemos adoptado el tratamiento continuo para todos nuestros pacientes. Al principio, se les administra cada semana y, eventualmente, cada dos o tres semanas. No es necesario dar en cada visita la misma mezcla de polen cuando el paciente viene cada semana, sino que puede alternarse con otras substancias complementarias.

Cuando el niño marcha de vacaciones, se interrumpen por completo las inyecciones por un período que oscila de unas pocas semanas a dos meses. Se advierte al paciente que venga a vernos inmediatamente después de su vuelta para darle dosis elevadas; estas dosis se dan dos o tres veces a intervalos de unos pocos días. El niño que no viene prontamente puede desarrollar síntomas de la fiebre del heno, pero después de varias inyecciones vuelve con rapidez a la normalidad. Es de gran importancia, sin embargo, que venga tan pronto vuelva de vacaciones para administrarle estas dosis elevadas de estimulación.

En ocasiones este procedimiento debe modificarse cuando los niños son llevados a grandes distancias. Estos pacientes vienen uno o dos días cada mes, dependiendo de su conveniencia. Si vienen un día, la inyección puede darse por la mañana y a media tarde. Si vienen dos días, las inyecciones podrán darse una cada día. Tenemos varios niños bajo nuestro cuidado que han sido tratados de este modo con éxito. Éste puede ser el tratamiento ideal.

Deben existir diferencias biológicas en el proceso inmunitario que requieren una ulterior valoración antes de dar el dictamen.

Terapéutica coestacional. — Esta fase de la terapéutica ha provocado cierto desasosiego entre muchos alergistas, por el temor de producir reacciones constitucionales. Nosotros no hemos tenido dificultades y hemos continuado el tratamiento apropiado durante la época de polinosis a base de reducir la dosis durante dicha época y usando adrenalina. Los niños tratados, que están completamente bien cuando la cuantía del polen es baja, presentan a veces síntomas cuando la cantidad de polen aumenta de repente. Si a tales niños se les dan varias inyecciones a intervalos breves, su respuesta inmunitaria se eleva rápidamente, desaparecen los síntomas y el paciente permanece prácticamente libre de ellos para el resto de la estación.

Trauma psíquico por las inyecciones. — A menudo ha sido discutido si las inyecciones repetidas pueden producir un trauma psíquico. Los procedimientos de inmunización, psicosomáticamente, reducen dicho trauma debido a que el niño llega a familiarizarse con las inyecciones y no hay objeto para ello si se administran con propiedad. Por lo general, no hay ninguna clase de temor si las inyecciones se dan con precisión, rapidez y haciendo un poco de broma. Es muy revelador ver la conversión de un niño alérgico irritable psicológicamente en uno que es feliz y no irritable cuando se mitiga su alergia.

Medicación sintomática

Antihistamínicos y otros medicamentos. Se utilizan un gran número de antihistamínicos no sólo por el médico en general, sino también por parte de los alergistas. Esto indica que la fiebre del heno no se trata con propiedad.

Fisiológicamente no hay comparación entre los beneficios derivados de estos procedimientos de inmunización y la llamada terapéutica antihistamínica. La razón de su amplio uso es que muchos consideran que curan. Si no fijamos excesivamente en las medidas paliativas, podemos olvidarnos de los factores más importantes para tratar la presencia de la actual hipersensibilidad del paciente.

La medicación se reduce al mínimo en los casos bien tratados. Sin embargo, si no se obtiene un grado de inmunidad suficiente, la medicación puede aumentarse para reducir las molestias. Es útil una combinación de medicamentos tales como la atropina, adrenalina, etc., en pequeñas dosis. Por ejemplo:

D/ Sulfato de atropina	0,1	miligramos	(1/500 grain)
Sulfato de efedrina	8	»	(1/8 »)
Fenobarbital	4	»	(1/16 »)
Ácido acetilsalicílico	120	»	(2 »)
Óxido de magnesio	32	»	(1/2 »)
D. T. D. en cápsulas.			

En ocasiones pueden ayudar las instilaciones nasales con neosinefrina al 0.25 por 100.

Por la noche puede recomendarse 16 miligramos de fenobarbital (1/4 grain) con 0,3 g (5 grain) de aspirina. También puede usarse a la hora de acostarse benadryl, piribenzamina, trimetón o cualquier otro antihistamínico, pues estos preparados son sedantes y producen alivio nasal.

Terapéutica complementaria

Usos complementarios de la adrenalina. — Durante muchos años se ha tomado la precaución de introducir en la misma jeringa, junto a la mezcla de polen, 0,12 c. c. de adrenalina al 1 : 1.000. Esto nos permite cumplir dos objetivos: el uno sería hacer más fácilmente utilizable una substancia para impedir una reacción constitucional y, por otra parte, la vasoconstricción causada por la adrenalina retarda la absorción del antígeno inyectado durante varias horas. Esto convierte la inyección subcutánea en intradérmica y aumenta la potencia de las pequeñas dosis usadas.

Vacunas bacterianas y toxoides. — Otro procedimiento auxiliar en la fiebre del heno infantil sería la administración de vacunas. Los niños afectos de fiebre del heno desarrollan con facilidad infecciones respiratorias altas que continúan en forma de resfriados en otoño e invierno.

El plan para dar vacunas variadas no puede ser rígido. Junto con el tratamiento del polen pueden darse diferentes vacunas, como la de la difteria

tétanos, tos ferina, tifoidea, paratifus, influenza, catarralis, etc. Este procedimiento sirve para aumentar la inmunidad para los organismos específicos o toxinas y sirve también como un estimulante para la respuesta general de anticuerpos del individuo. Creemos que estas medidas suplementarias sirven asimismo para aumentar la respuesta inmunitaria para los pólenes específicos.

Consideraciones sobre el medio ambiente. — El litoral es quizá mejor que el interior del país. Hay regiones con lagos relativamente libres de polen y zonas llenas de arbolado que también están en las mismas condiciones. Sin embargo, para obtener una gran mejoría, debería permanecerse en estas zonas durante la época de polinización, lo cual es impracticable. De aquí que la mejor medida que podemos adoptar es la adquisición de inmunidad a través de un tratamiento adecuado.

El pasear con automóvil por el campo en la época de polinización puede ser origen de los trastornos. El contacto con los crisantemos puede también producir ataques. Para los sensibles a la ambrosía es mejor evitar el contacto con estas especies de flores, pues existe una relación biológica entre la ambrosía, crisantemos y pelitre. El uso de insecticidas que contengan pelitre puede precipitar los ataques.

El cólico en la infancia

No siempre es acertado remitir al niño afecto de cólicos a un estudio alérgico. Si el padiatra alergista ve al niño, debe usar, antes que nada, sus conocimientos generales de pediatría para encontrar una solución apropiada.

Si estos cólicos tienen una causa alérgica, puede aumentarse el uso de los alimentos desnaturalizados por el calor, tales como ciertas leches de vaca modificadas y otras leches desnaturalizadas, huevos duros (en aquellos casos en que el niño no sea sensible a la fracción ovomucoide), cereales precocidos de los que se encuentran en el mercado hoy en día, o cereales completamente cocidos en casa, y conservas también precocidas. Todos ellos tienen una gran influencia para reducir la incidencia de cólicos en los niños.

Los espasmos pueden aparecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal cuando se introduce por vía oral un alimento al que el niño es sensible. La causa de tales espasmos sería, sin lugar a dudas, la reacción que aparece al ponerse en contacto los alimentos alergénicos con los anticuerpos fijados en la pared gastrointestinal. La gran mayoría de individuos con alergia alimentaria intestinal no presentan reacciones cutáneas positivas. La única prueba a que podemos someter a este último grupo es la de la retirada de los alimentos que se sospechan son los causantes y su subsiguiente reintroducción. Por ejemplo, hay aproximadamente un 10 por 100 de casos de alergia a la leche demostrado por reacciones dérmicas positivas, pero hay muchos más casos con alergia gastrointestinal que son sensibles a la leche, pero no dan pruebas dérmicas positivas.

Aunque se piense que los espasmos intestinales alérgicos son transitorios en la mayoría de los casos, a veces pueden convertirse en irreversibles y producir una inflamación del apéndice o una profunda intususpección. Estos casos pueden ser raros, pero en los cólicos graves tales situaciones deben evitarse siempre.

El cólico no es principalmente de origen psicosomático

El cólico, así como otros estados de la práctica pediátrica, pueden ser debidos a más de un factor. Parece razonable concluir que el cólico no se debe muy a menudo a la alergia ni tampoco a los trastornos psicosomáticos. Quizá el niño enfermo exprese su deseo de una mayor atención mediante lloros. El prestar atención a la higiene alimentaria puede ser un factor importante para corregir en muchas ocasiones los ataques cólicos. Sin embargo, el niño puede tener a veces alguna afección orgánica, química, alérgica o psicológica que cause la enfermedad, que produzca sus espasmos. En definitiva, podemos definir al cólico como una enfermedad resultante de múltiples causas no siempre debido a la alergia.

Dolor abdominal en el niño debido a la alergia

El dolor abdominal en el niño puede ser debido a varias causas y siempre es de difícil diagnóstico. En algunos niños el dolor abdominal puede deberse a la alergia alimentaria.

El dolor abdominal puede iniciarse por: *a*) espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal; *b*) formación del habón en la pared gastrointestinal, *c*) espasmo de los pequeños vasos de la pared, y *d*) combinación de estos factores.

El dolor abdominal de origen alérgico puede considerarse en tres categorías:

1. *Dolor abdominal como síntoma menor.* — Puede aparecer con o sin un ataque agudo de urticaria o asma y normalmente es débil e insignificante. Muchos niños se quejan de dolor abdominal durante un ataque de asma o de urticaria.

2. *Dolor abdominal recurrente.* — Aparece con mayor frecuencia en los niños. La mayoría tienen una historia de cólicos y vómitos durante la infancia. Por lo general, va asociado con otras manifestaciones alérgicas dérmicas o respiratorias. El dolor se localiza generalmente en la región umbilical, pero puede hacerlo asimismo en el epigastrio, región paraumbilical y en el vacío derecho. Estos dolores son parecidos a los retortijones. El dolor puede durar varios minutos u horas y puede aparecer a intervalos frecuentes. Por lo general, se asocia a síntomas gastrointestinales, tales como diarrea, flatulencias, defecación mucosa, náuseas, vómitos o estreñimiento. Más frecuentemente estos síntomas aparecen después de la ingesta de un alimento determinado. Puede aparecer asma o urticaria concurrente. Por lo general, no hay fiebre, pero en ocasiones puede haberla. Tampoco existen dolorcillos, pero en ocasiones pueden aparecer. A veces es posible palpar un colon distendido. Puede ser importante una historia cuidadosa de repugnancia alimentaria.

Las pruebas cutáneas para los alimentos pueden ser negativas si solamente existen síntomas gastrointestinales. En cambio, por lo general, son positivas si estas molestias van asociadas a eczema o asma. Los eosinófilos pueden estar aumentados, pero no es corriente, excepto en los casos crónicos

El síndrome completo puede reproducirse haciendo ingerir al paciente los alimentos que se sospecha son los causantes.

3. *Dolor abdominar intenso simulando un abdomen agudo.* — Como resultado de la respuesta alérgica, pueden simularse signos de apendicitis o de intususpección en todos los casos; sin embargo, aunque la respuesta alérgica es normalmente reversible, si es demasiado intensa o prolongada puede convertirse en una apendicitis aguda o una intususpección que deben ser tratadas quirúrgicamente.

Diagnóstico radiológico. — Cuando con las pruebas correspondientes se averigua el alimento ofensor, podemos ver a rayos X, previa su administración, un espasmo pilórico, un retardo en el vaciamiento gástrico y una hipertonicidad e hiperperistaltismo intestinal.

Tratamiento

El tratamiento de elección para el ataque agudo es la adrenalina subcutánea. Puede seguirse con atropina o belladona por vía oral para reducir la incidencia de las crisis. También es de valor el uso de sedantes (fenobarbital, bromuros, etc.) y continuar con una combinación de atropina y fenobarbital durante unos días después del episodio agudo.

A grandes rasgos, el tratamiento consiste en: *a*) descubrir los alimentos causantes; *b*) eliminar tales alimentos; *c*) o usar los alimentos en forma alergénicamente desnaturalizados, y *d*) instituir una tolerancia para los alimentos ofensores, administrándolos en su estado natural en pequeñas cantidades que se van aumentando gradualmente. Después que se ha establecido la tolerancia, estos alimentos pueden tomarse regularmente mientras se mantenga dicha tolerancia.

Manifestaciones alérgicas en el sistema nervioso central

Intentar discriminar todas las manifestaciones alérgicas del sistema nervioso central que pueden atribuirse a un estado de hipersensibilidad, nos haría entrar en una gran controversia. Así, pues, podemos limitarnos al análisis de los efectos cerebrospinales que aparecen en la enfermedad del suero y por un suero alérgico, pues las manifestaciones alérgicas que aparecen después de una inyección parenteral de suero extraño, pueden valorarse con toda seguridad.

Síndromes meníngeos

Pueden diferenciarse tres tipos de meningitis después de la inyección de suero: 1) meningitis de la enfermedad del suero; 2) meningitis aséptica o serosa, y 3) meningitis alérgica.

La meningitis de la enfermedad del suero aparece después de una inyección extratecal de suero y se manifiesta durante el curso general de la enfermedad del suero. En el líquido cefalorraquídeo aparece una linfocitosis.

Parece una meningitis serosa secundaria a una infección aguda, pero difiere en su etiología.

La meningitis aséptica o serosa es el resultado de un contacto primario de las meninges con suero después de una inyección intratecal. Esta reacción no es alérgica y en el líquido cefalorraquídeo se encuentran abundantes células polimorfonucleares.

La introducción de proteínas extrañas en la teca puede producir efectos primarios no alérgicos, los cuales pueden ser tan graves que causen la muerte en unas pocas horas por edema medular y cerebral.

La meningitis alérgica puede aparecer después de una inyección intratecal de suero en una persona que había sido previamente sensibilizada por diferentes experiencias con suero. También se caracteriza por el predominio de células polimorfonucleares en el L. C. R., pero, junto a esto, se encuentran intensas reacciones alérgicas del sistema nervioso.

El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo nos puede ayudar para diferenciar las reacciones meníngeas. Así, pues, cualquier reacción en la que predominen los linfocitos nos indicará un origen extratecal, tal como ocurre en aquellas infecciones que causan una meningitis serosa, por ejemplo, la fase linfocítica de la meningitis tuberculosa y poliencefalitis y también la linfocitosis que se observa en las enfermedades parasifilíticas del sistema nervioso central y coriomeningitis. Por otra parte, cuando existe un predominio de las células polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo, nos indica que alguna substancia extraña, química, bacteriana, vírica o serosa, ha penetrado dentro del canal medular.

Síndromes cerebrales y neuritis periférica

Los síndromes cerebrales de la alergia pueden caracterizarse por plexitis, irritación meníngea, signos de Kerning y Babinski y manifestaciones adicionales, como afasia, alexia, hemianopsia y hemiplejía. La presión del L. C. R. está aumentada. Las reacciones celulares son débiles. Pueden existir parálisis asociadas de los nervios craneales o un síndrome bulbar con o sin tetraplejía. También podemos encontrarnos con neuritis ópticas, edema de la retina e iritis. Asimismo, a causa de la enfermedad del suero podemos hallar neuritis periféricas de cualquier tronco nervioso. Todos los cambios fisiológicos y patológicos que resultan de las manifestaciones alérgicas cerebrospinales son una combinación de los trastornos espásticos vasculares con el consiguiente edema perineural que produce síntomas de hipertensión. Estos estados patológicos inestables nos ofrecen, por lo general, buen pronóstico para todas las secuelas neurológicas.

El tener en cuenta las diversas fases de las reacciones de hipersensibilidad nos ayudará a diagnosticar y diferenciar la alergia cerebrospinal la que puede deberse no sólo al suero (la alergia a la cual hemos tomado por modelo), sino también a tan diversas substancias, como los compuestos sulfamídicos, antibióticos, vacunas víricas, alimentos y otros alérgenos

Relaciones de la psique con la alergia

Una vez establecido un estado inmunológico y los episodios de alergia dejan de atormentar al paciente, aparece una serenidad psicológica y el enfermo y sus padres llegan a estar tranquilos y pierden su miedo e incertidumbre.

Por otro lado, un sujeto alérgico, como cualquier otro individuo, puede tener un problema psíquico actual. En este caso deben estudiarse simultáneamente estos dos estados, el somático y el psicológico, para obtener una mejoría.

Todos los alergistas, así como todos los médicos bien orientados, utilizan la psicoterapia con sus pacientes, aunque sea de la manera más simple. El discutir la historia y el tratamiento del niño alérgico ayuda a familiarizarse con los padres, especialmente con la madre. Lo prolongado del tratamiento obliga al alergista pediatra a ser un factor estabilizador y constante en las relaciones madre-hijo, actuando en muchas ocasiones como substituto de un marido poco comprensivo o desentendido. Esto puede ayudar a la madre a dar una seguridad que es esencial para el bien del niño.

La complejidad de las relaciones entre el factor somático y psíquico es tal que un estudio psiquiátrico sólo de estos pacientes es difícil e ingrato.

Los episodios repetidos de síntomas alérgicos pueden acarrearles una excitación de su sistema nervioso con el consiguiente trauma mental. El dar excesiva importancia a este estado secundario puede oscurecer la importancia de la causa fundamental. Un ataque puede relacionarse con la presencia de alérgenos, con un episodio infeccioso o con un trastorno emocional. Estas diversas facetas oscilan y se combinan imperceptiblemente a veces una, a veces dos y, en otras ocasiones, los tres factores juegan sus papeles simultáneamente y con diversos grados de intensidad. No siempre se pueden separar los problemas emocionales de sus manifestaciones somáticas. Sin embargo, hemos encontrado que al eliminar los alérgenos ofensores y al suprimir los episodios infecciosos, el niño llega a estabilizarse emocionalmente. Si los factores psicológicos se tratan excluyendo a los inmunosomáticos, podemos esperar una mejoría poco duradera para el paciente. Los trastornos fisiológicos deben tratarse inteligentemente como cualquier otra situación, pero la psicoterapia sola no puede ser la terapéutica de elección.

No es una prueba convincente el que el tratamiento psiquiátrico del asma, en algunas ocasiones sea más productivo o dé mejores resultados que otros métodos. La literatura abunda en casos de mejorías obtenidas a través del empleo de uno u otro tipo de tratamiento psiquiátrico. Aunque la psicoterapia ha demostrado ser efectiva en un cierto número de casos, todos los alergistas podrían presentar resultados tan buenos como éstos y obtenerlos con toda probabilidad con menos tiempo y trabajo.

El pediatra alergista se encuentra en una posición ventajosa para proporcionar una tolerancia emocional y para implantar una terapéutica somática. Continuamente debe estar alerta para diferenciar los distintos estímulos que pueden precipitar un ataque y debe conocer tanto los factores psicológicos como los somáticos.

Solo en aquellos casos en los que los problemas psicológicos son predominantes o realmente patológicos, debería remitirse el enfermo al psiquiatra y en estos casos deberían colaborar el psiquiatra y el alergista.

La mayoría de médicos están insuficientemente informados acerca del sujeto de la alergia, en particular en la infancia, y desconocen el hecho de que la alergia puede evitarse y remediarse. Creen que la mayor parte de alergias son hereditarias y poco puede hacerse por ellas si no es un tratamiento sintomático. Muchos trabajan bajo el concepto de que el niño, por lo general, crece más rápidamente que su alergia. Aunque en ciertos casos esto sea cierto, el hecho de que más del 50 por 100 de adultos afectos padezcan esta enfermedad desde la infancia, atestigua el que la alergia no siempre es una enfermedad limitada a sí misma. En los casos ligeros, la alergia es sólo una molestia. En los casos más graves, puede ser dolorosa y deformante. En los casos extremos, puede evitar el desarrollo normal del niño e incapacitarle para la vida. He aquí la importancia de tratar la alergia infantil

14

Alergia y enfermedades infecciosas

Por M. OBTULOWICZ. Cracovia

El mosaico de síntomas clínicos que acompaña a casi toda enfermedad infecciosa obedece por lo menos a tres factores. Su valoración y eficacia varía ampliamente según el caso y el estadio de la enfermedad. Estos factores son los siguientes: las alteraciones debidas a una afinidad específica del agente hacia determinados órganos y tejidos; los síntomas provocados por los componentes tóxicos del agente patógeno, y las reacciones de hipersensibilidad consecutivas a la alergización del organismo huésped por los componentes del agente.

Factores que condicionan la enfermedad infecciosa

Para la aparición de una enfermedad infecciosa son necesarios: agentes patógenos, los factores constitucionales que se comprenden bajo el concepto de la predisposición personal y ciertos factores causales coadyuvantes.

Se distinguen tres grandes grupos de microorganismos patógenos: las variedades de virus ultravisibles y filtrables; las bacterias en el amplio sentido de la palabra (cocos, bacilos, espirilos, hongos) y los protozoos (plasmodios del paludismo, amebas disentéricas, tripanosomas, toxoplasmas).

Las relaciones entre el agente patógeno y el organismo huésped no tienen porqué ser siempre enemistosas. En sujetos clínicamente sanos pueden encontrarse agentes patógenos típicos, con todas sus características de cultivo y biológicas. Los individuos que albergan agentes patógenos sin estar enfermos o llegar a enfermar se denominan portadores de gérmenes. Los que se han curado después de una enfermedad infecciosa y continúan eliminando los agentes patógenos durante meses y años con las heces y la orina, reciben el nombre de eliminadores de gérmenes. Los agentes patógenos pueden penetrar en el cuerpo del huésped, multiplicarse y, finalmente, ser destruidos sin que aparezcan los signos característicos de una enfermedad infecciosa y sí, en cambio, quedando una inmunidad frente a los agentes patógenos correspondientes.

Disposición

Para las enfermedades infecciosas, se entiende por disposición una receptividad para las enfermedades contagiosas.

Los factores predisponentes de importancia destacada son la edad, origen, nutrición, época del año, estado físico, esfuerzos corporales y psíquicos.

sobreesfuerzos, alergia, naturaleza, número y duración de las enfermedades sobrepasadas, etc. La capacidad de producir antitoxinas, variable en los distintos individuos, hace todavía más complejo el concepto de disposición. Existen también factores que aumentan la predisposición para las enfermedades infecciosas, como por ejemplo, las intoxicaciones, desnutrición, enfriamientos, espasmos de los vasos renales, alteraciones en la distribución de la sangre y en la irrigación, anomalías de secreción y otros muchos que pueden inhibir también las fuerzas defensivas de la piel y de las mucosas.

La piel y mucosa sanas impiden la penetración de los microorganismos en el cuerpo. La vagina y el tubo digestivo mantienen una flora bacteriana característica de composición relativamente constante. La flora bacteriana acidófila, favorecida por la alimentación, crea un medio ácido y representa un obstáculo para la penetración de otros gérmenes. Las secreciones ejercen una acción bactericida contra muchas bacterias alojadas en las mucosas; este antagonismo frente a las bacterias representa una defensa contra la infección y constituye una defensa natural.

Aunque la piel y la mucosa sanas pasan por ser impenetrables para los agentes patógenos, bastan heridas microscópicas para abrir la puerta a los agentes infecciosos. En caso de que éstos no encuentren, a pesar de todo, posibilidad alguna de medrar y multiplicarse, entonces pueden llegar a través de las vías hemática y linfática hasta tejidos que les ofrezcan mejores condiciones de aclimatación. La adaptación específica de los gérmenes a medios nutricios adecuados hace que determinados agentes patógenos encuentren sólo en determinados tejidos las condiciones propicias para su alojamiento y multiplicación. Las lesiones que la invasión bacteriana provoca en los tejidos son de naturaleza local directa y general indirecta.

Reacción a la infección

Las reacciones defensivas desplegadas por el organismo infectado frente a la invasión de los agentes patógenos dependen del número de los mismos, de su capacidad de multiplicación, producción de toxinas y rapidez de desintegración, es decir, de su virulencia.

Una invasión masiva de gérmenes que se multiplican rápidamente puede matar en breve tiempo al organismo infectado cuando no tiene el tiempo necesario para movilizar las fuerzas defensivas eficaces (por ejemplo, en la peste pulmonar). La muerte puede sobrevenir también en el curso de breves días o cuando se trata de infecciones por gérmenes que producen toxinas altamente activas (tétanos, difteria) que inhiben ampliamente las fuerzas defensivas del organismo. Pueden ser también nocivos para el enfermo los productos de desintegración.

Enfermedades infecciosas y procesos infectivos

La intensidad de las lesiones generales depende de si la infección permanece localizada o bien si se produce una diseminación de gérmenes por vía hemática y, además, de la naturaleza y cantidad de las toxinas producidas por las bacterias.

Es oportuno diferenciar teóricamente las verdaderas enfermedades infecciosas de los procesos infectivos. El proceso infectivo cursa sin período de incubación y sin sintomatología clínica típica. Las manifestaciones tales como fiebre, leucocitosis, aceleración de la hemosedimentación, si bien existen son sin embargo, de naturaleza secundaria y dependen de la gravedad del proceso local. El proceso infectivo es transmisible, pero no contagioso. La enfermedad infecciosa es un concepto clínico de un proceso unitario complejo y plenamente estructurado. No es la naturaleza del microorganismo correspondiente lo que confiere su peculiaridad a la enfermedad infecciosa, sino la manera especial con que el individuo reacciona y enferma frente a cada especie microbiana para la cual se muestra receptible. La peculiaridad del cuadro patológico de la enfermedad infecciosa aislada depende de la capacidad de adaptación del microorganismo, de las características de su estructura química y capacidad de producir toxinas, por un lado, y de la receptividad constitucional del macroorganismo por otro.

La enfermedad infecciosa se produce cuando el macroorganismo receptivo es invadido por una cantidad suficiente de agentes virulentos. La infección tiene lugar cuando tras la penetración de los gérmenes, éstos se mantienen vivos, se multiplican y producen las substancias de acción nociva para el huésped receptivo. Por virulencia se entiende la capacidad del agente para atravesar rápidamente la cubierta protectora del macroorganismo, avanzar hacia el interior y alojarse en los tejidos donde puede encontrar condiciones adecuadas para su desarrollo. Para su multiplicación los gérmenes necesitan materias nutritivas apropiadas y además un medio apropiado en el que las fuerzas defensivas, contra las cuales se hallan los microorganismos suficientemente protegidos, sean escasas o inexistentes. Al producirse la agresión del agente patógeno se movilizan las fuerzas defensivas por ambos lados. Por el lado del germen, la virulencia, la toxicidad y la capacidad de adaptación, y por el lado del macroorganismo infectado, los procesos inflamatorios y la producción de anticuerpos. La defensa puede predominar en uno de los lados y uno de los enemigos sucumbe, o bien la lucha puede resultar equilibrada.

Mecanismos de defensa

La aparición de los anticuerpos representa una fracción del amplio proceso que se desarrolla en todas las células y órganos del organismo. Un conocimiento del mismo permite tener una visión profunda de la constitución total del organismo en lucha. El significado de la producción de substancias defensivas reside en la protección contra las bacterias amenazantes y su

toxinas, así como en la conservación de la estructura propia frente a las proteínas de naturaleza extraña, los fermentos y otras substancias que pueden alterar la estructura propia del organismo. Éstas se inactivan mediante su fijación, neutralización, disolución o desintegración química. Este proceso cursa no rara vez juntamente con manifestaciones clínicas que se califican de alérgicas o anafilácticas. Tales procesos determinan también de un modo esencial el curso clínico de la enfermedad infecciosa. Entre las substancias defensivas que aparecen en la sangre se distinguen los antifermentos y fermentos protectores, los cuales tienen la facultad de neutralizar los fermentos dados y de desintegrar las substancias extrañas. Existen también verdaderas substancias inmunitarias, como las antitoxinas. Con los sueros curativos que contienen antitoxinas se consigue debilitar eficazmente o incluso anular la correspondiente acción tóxica. Existen, además, precipitinas, aglutininas, lisinas, opsoninas y bacteriotropinas que desempeñan un papel de extraordinaria importancia en la inmunidad de la mayoría de las enfermedades infecciosas. En el curso de estas enfermedades se demuestra también, finalmente, la existencia de anticuerpos anafilácticos y alérgicos.

El organismo infectado dispone, además, de un órgano defensivo celular, leucocitario. Los neutrófilos se designan por células de la fase de lucha y los linfocitos representan las genuinas células de la fase de reparación. Los leucocitos eosinófilos son las células de la anafilaxia y alergia, concordando a menudo con los eosinófilos, los basófilos y las células plasmáticas. Los monocitos actúan más bien de obreros de limpieza y transporte.

Las substancias que determinan un aumento en la producción de leucocitos son, en primer lugar, aquellas substancias que también estimulan la producción de cuerpos inmunitarios, es decir, bacterias, toxinas bacterianas, células de especies extrañas y productos de la desintegración de tejidos propios. Los antígenos anafilácticos y alérgicos representan un estímulo especial para la eosinofilia. Se observa una eosinofilia marcada en la escarlatina y triquinosis cuando alcanzan su punto culminante, anunciando la eosinopenia de la fase de curación el próximo fin de la enfermedad.

Todo aquel que conozca la doctrina de la alergia admitirá que, en el curso de las enfermedades infecciosas, pueden darse numerosas posibilidades para que se produzcan procesos anafilácticos y alérgicos. La substancia extraña de los agentes patógenos representa un buen material antigénico, y la nueva penetración de otras porciones del antígeno desencadena en el organismo alergizado los fragmentos de shock anafiláctico o alérgicos. Pero la alergia no puede explicar todos los procesos infecciosos, los cuales representan siempre las relaciones recíprocas entre dos seres vivientes, sino todo o más determinadas manifestaciones parciales y secundarias.

Alergia e infección

Debemos a V. PIRQUET la indicación acerca de la semejanza entre muchos síntomas clínicos de algunas enfermedades infecciosas y los de enfermedades alérgicas. Así, en la enfermedad del suero y en el sarampión o la viruela,

también el periodo de incubación dura unos 8 a 12 días. Tanto en un caso como en otro se necesita este espacio de tiempo para la formación de anticuerpos, pudiendo acortarse cuando ha tenido ya lugar anteriormente una producción de anticuerpos, o se dispone de los anticuerpos preparados, como por ejemplo, en la transmisión pasiva inversa de la sensibilización (experimentos de Voss). Las reacciones vasculares, eritemas, exantemas y enantemas, urticaria, fiebre, tumefacción ganglionar y otra clase de síntomas característicos de las reacciones alérgicas se encuentran a menudo, aunque regularmente, en las enfermedades infecciosas. La regularidad del curso, el comportamiento cíclico, lo encontramos tanto en las enfermedades alérgicas como en las infecciones.

Pero también existen diferencias que es preciso aclarar de un modo terminante. La infección representa una condición especial para el proceso de la alergización. La línea principal de la alergia infectiva es la misma que la general, existiendo la más íntima analogía entre la primera exposición al agente infectante y la primera inyección de suero en la sensibilización sérica. Al progresar la infección crea la multiplicación del agente patógeno condiciones distintas, desde el punto de vista cuantitativo, a las de la alergia sérica. En esta última se elimina progresivamente el antígeno incapaz de multiplicación; si persiste todavía una fracción del antígeno sérico, hasta que se haya formado una cantidad suficiente de anticuerpos, puede producirse una reacción anafiláctica. Si los antígenos séricos se eliminan inicialmente y sólo quedan los anticuerpos, el organismo huésped queda en un estado de alergización potencial y la reacción anafiláctica sólo puede aparecer entonces cuando se introduce una nueva porción (dosis) del mismo antígeno. En cambio, al progresar la infección, la multiplicación del agente patógeno provoca nuevos aumentos en la cantidad de antígeno, la cual es mayor durante el periodo de incubación que en el momento de la infección. La presencia de un antígeno viviente y susceptible de multiplicación determina que la fase alérgico hiperérgica no se prolongue demasiado, como ocurre en la alergia sérica, sino que se produzca el tránsito a una fase hipoérgica primero y después alérgica, inmunológica, exenta de síntomas.

Alergización

Un segundo contacto con el antígeno del agente patógeno, bajo la forma de una re- o superinfección, da lugar sin duda a una reacción, la cual, sin embargo, no constituye una manifestación secundaria fundamental como lo es el shock sérico de carácter explosivo. Para la alergización es necesaria una base patológica constitucional; en la alergia infectiva es el factor constitucional similar a la receptividad normal del organismo para el agente específico, sin la cual no puede originarse infección ni siquiera alergia infectiva alguna. La acción recíproca entre el antígeno capaz de multiplicación y el organismo alergizado se halla bajo los influjos legítimos que no son efectivos para la alergia a los antígenos incapaces de multiplicación.

Enfermedades infecciosas alergizantes y no alergizantes

No toda infección tiene que cursar con alergia infecciosa, dependiendo de la receptividad congénita o adquirida del organismo infectado. Las enfermedades infecciosas pueden dividirse en alergizantes y no alergizantes. En las primeras tiene lugar una diseminación hematógena en el momento de la alergización, denominándose enfermedades infecciosas cíclicas o verdaderas (según SCHMIDT); en las otras enfermedades, llamadas infecciones locales o procesos infecciosos, los agentes patógenos permanecen en el lugar de penetración. En éstas la receptividad para la infección permanece inalterada.

Tanto durante la enfermedad como después de ella, no se produce alergización ni inmunización, sino que sólo excepcionalmente se origina una inmunidad antitóxica. Las oscilaciones individuales de la normergia permiten las alergizaciones mínimas que pueden desempeñar un papel en el curso de las infecciones próximas. Las transiciones entre los procesos patógenos antes expuestos son fluidas. Toda enfermedad infecciosa alergizante acaba con una inmunización que protege contra una nueva infección por el mismo agente. Las infecciones locales no proporcionan esta protección. La inmunidad antitóxica, no originada por alergización, protege desde luego contra las toxinas, pero no contra una nueva infección. La alergia infecciosa y la inmunidad infecciosa representan dos fenómenos biológicos, paralelos, que se complementan, de una adaptación recíproca entre micro- y macroorganismos.

A las manifestaciones alérgicas infecciosas sólo pertenecen aquellas que pueden establecerse como una consecuencia de las reacciones antígeno-anticuerpo; de ellas hay que separar los fenómenos acompañantes inespecíficos. Para la alergia es fundamental un cambio del organismo, condicionado por la formación de anticuerpos y su fijación en las células de los tejidos. La alergia infecciosa está íntimamente relacionada con los mecanismos de defensa y constituye en esencia una condición previa para la inmunidad infecciosa. La alergización ofrece la base para el curso característico de las diversas enfermedades infecciosas, tanto en las agudas como en las crónicas.

Fases de alergización

En las enfermedades infecciosas de curso agudo se comprueba la presencia de algunos procesos o fases de alergización que se suceden unos a otros. El período de incubación empieza con la invasión y la fijación del agente patógeno y no es sólo el momento de la multiplicación del mismo, sino sobre todo el plazo de producción de las substancias defensivas antibacterianas (anticuerpos). Las manifestaciones clínicas de las enfermedades infecciosas son la consecuencia de la reacción entre el agente patógeno y los anticuerpos constituidos, proceso estudiado en el sarampión por E. A. VOSS. El factor período de incubación es también valedero para la duración de la enfermedad y para su modificación por vía humoral. En la mayoría de las

enfermedades infecciosas falta la reacción inespecífica en la puerta de entrada de la infección, y este denominado foco primario de las enfermedades infecciosas crónicas pertenece a la primera fase de la alergización.

El final del período de incubación y el comienzo de la segunda fase se manifiesta por la aparición de los síntomas específicos. Las manifestaciones clínicas de esta segunda fase de generalización son las mismas en todas las enfermedades infecciosas cíclicas, lo que dificulta el diagnóstico las más de las veces. La diferencia existe solamente en el factor tiempo, lo que se reconoce, por ejemplo, en el curso de la fiebre. Como alérgicos pueden considerarse los siguientes síntomas de la fase de generalización: postración, insomnio, mareos y los síntomas objetivos tales como fiebre, esplenomegalia, adenopatías y albuminuria. La participación del aparato linfático en las reacciones alérgicas se refleja en el cuadro hemático, por ejemplo, en la desviación a la izquierda o en la leucopenia, sobre todo en el momento del tránsito hacia la tercera fase de la manifestación orgánica.

La fase de generalización se halla ligada al estadio preciso de la infección y se termina espontáneamente con la fijación del agente patógeno en los tejidos del organismo infectado. Después, según la medida con que el período de hiperergia haya sido rebasado por la sensibilización progresiva, adquiere el organismo huésped la capacidad de fijar los gérmenes en los órganos con la aparición de los síntomas orgánicos característicos de toda enfermedad infecciosa. Cuanto más se desarrolla la inmunidad, tanto más avanza la curación; el estado de alergia infecciosa se hace latente clínicamente y desaparece.

A pesar de la inmunidad adquirida, de vez en cuando todavía aparecen ulteriores brotes del estado de alergia. Se producen las recidivas tan típicas por cierto de algunas enfermedades infecciosas, la generalización hematógena del agente patógeno y reaparece un estado de hiperergia como, por ejemplo, en la fiebre tifoidea y en las brucelosis. La causa más frecuente de esta recaída reside en una inmunización deficiente por un tratamiento antibiótico precoz. Tales oscilaciones hiperérgicas posteriores se continúan, como demostración de las controversias alérgicas con los gérmenes patógenos, incluso en los ya curados, como procesos de adaptación. Con tales procesos se explican las amenazantes complicaciones; en las inoculaciones profilácticas, en inmunes, en los tratamientos con vacunas por vía intravenosa, en los tratamientos específicos que pueden provocar intensas desintegraciones de los agentes patógenos (reacción de Herxheimer), en la sepsis postcíclica, que se origina cuando a partir de un foco séptico se diseminan masivamente por vía hemática los mismos gérmenes que anteriormente habían provocado la inmunización (sepsis postífica por bacilos tíficos). En la alergización incompleta se produce una sepsis lenta, así por ejemplo, en las brucelosis y en las infecciones por estreptococos. Un período especialmente dispuesto para estas oscilaciones espontáneas de la receptividad es el que se sigue casi inmediatamente a la enfermedad inicial, lo que se traduce por la tendencia a las enfermedades secundarias (complicaciones renales).

Particularidades de las manifestaciones alérgicas en algunas enfermedades infecciosas

En las enfermedades víricas, los procesos de alergización son más completos que en las bacterianas. Es sabido que en las virasis la falta inicial de anticuerpos facilita la entrada del virus en las células por las que muestra afinidad. El agente patógeno penetra durante el estadio de generalización en las células de la mucosa y del tejido subcutáneo, brotando aquí los enantemas y exantemas cuya base reside en las reacciones antígeno-anticuerpo locales. Esto es válido para todas las enfermedades exantemáticas infecciosas. Por este tiempo irrumpen también las reacciones febriles.

El problema de la alergia en la vacunación antivariólica se relaciona con la reacción acelerada del revacunado. La prueba cutánea vacunal puede compararse con la cutirreacción tuberculínica. En la inmunización bien constituida, la revacunación no suele ser factible, mientras que en la inmunización parcial pueden producirse intensas reacciones locales. A causa de las elevadas concentraciones víricas debidas a la vacunación en los no vacunados puede desarrollarse la excepcional púrpura variolosa mortal. El virus inactivado puede provocar una alergia cutánea sin inmunización, fenómeno que nada tiene que ver con la alergia infecciosa, ya que en el concepto de infección sólo está comprendido el agente patógeno vivo y capaz de multiplicación.

Los exantemas y encefalitis del tifus exantemático traducen morfológicamente los signos de una inflamación hiperérgica, hablando también en favor de la alergia las recidivas precoces bajo el tratamiento con antibióticos, las recidivas tardías y la presencia de rickettsias en los ganglios linfáticos.

El comportamiento de la alergia cutánea en las pruebas cutáneas de la parotiditis es similar al de la viruela. Una inmunización al agente de las paperas no excluye una intensa reacción local; incluso en estado de inmunidad se desarrollan luchas latentes con los agentes patógenos que penetran de nuevo y que pueden dar lugar nuevamente a reacciones cutáneas de tipo hiperérgico. La inyección del virus de las paperas inactivado provoca una alergia cutánea y sérica positiva.

En los herpéticos que sufrieron en su infancia una infección general y una alergización, las recidivas se originan sobre la base de una inmunidad existente o de una hipoergia crónica.

La generalización hematógena acompaña a la encefalitis y encéfalomielitis y ésta debe ser considerada como un proceso hiperérgico específico.

La ictericia simple fue considerada por EPPINGER, en su fase inicial, como prototipo de una inflamación serosa, ocurriendo también en la ictericia una genuina diseminación hematógena específica del virus. Las erupciones urticáricas, que no rara vez aparecen durante el período prodrómico de la hepatitis, pueden citarse como indicio de un proceso alérgico, así como los dolores articulares y la granulomatosis infecciosa crónica.

Aunque de curso crónico, la linfogranulomatosis inguinal corresponde, en este lugar, como virasis importante aislada. Tiene su período de incuba-

ción que dura 10 semanas, su fase de generalización se manifiesta por la fiebre y la reacción de Frei resulta positiva 2-3 meses después. El comportamiento de la alergia cutánea es análogo al de los infectados por el bacilo de la tuberculosis.

Los procesos alérgicos que aparecen en las enfermedades ciclicas provocadas por bacterias discurren de un modo algo distinto. En la neumonía por ejemplo, cabe destacar lo que sigue: a la neumonía precede por lo general una infección catarral, el plazo de incubación es muy corto y asimismo el período de generalización, falta una inmunización duradera y el haber sobrepasado una neumonía aumenta la receptividad para otra. Los neumococos, simbiontes normales de la mucosa respiratoria del hombre, mantienen con éste un equilibrio que se halla sujeto permanentemente a numerosas oscilaciones. La irrupción de una neumonía crupal es una reacción de shock hiperérgica a plazo corto seguida de una inmunidad lábil. Hay un período catarral previo en el que tiene lugar una sensibilización específica de grupo de la que resulta una reacción casi anafiláctica con la que acostumbra a empezar la neumonía. La meningitis epidémica es muy similar a la neumonía, encontrándose también aquí un período inicial catarral, un breve plazo de incubación, una fase de generalización y tránsito a una manifestación orgánica local purulenta con polinucleares, al igual que en la neumonía. La forma evolutiva fulminante de la infección general meningocócica puede interpretarse como una especie de shock anafiláctico.

En la erisipela, sobre todo en la recidivante, el problema de la receptividad se desplaza ya más hacia el lado de la alergia, como en las demás enfermedades estreptocócicas.

El cuadro de conjunto de la fiebre tifoidea concuerda en sus diversas reacciones hísticas y en el cuadro clínico con el concepto de una alergia infecciosa. Las graves complicaciones que aparecen en el tratamiento con vacunas de los tíficos y las observadas tras la vacunación de los inmunes al tifus son fenómenos de inyección que se han superpuesto al cambio endógeno del estado alérgico. Las reacciones cutáneas tras la prueba con material antigénico tífico corresponden, por un lado, a las reacciones alérgicas y, por otro, a las tóxicas y se comportan de manera distinta en los diferentes estadios de la enfermedad. Como sea que la enfermedad procede del contacto con el germen viviente en su totalidad, hay que contar por ello con una multiplicidad de los correspondientes anticuerpos. Las cosas son similares en las restantes salmonelosis y en las enfermedades provocadas por las bacterias de la enteritis.

Los síntomas que aparecen en las leptospirosis, como iridociclitis, meningitis serosa y lesiones hepáticas y renales parenquimatosas, pueden calificarse de típicamente alérgicos.

También en las brucelosis destacan los síntomas que hacen pensar en una génesis alérgica, como manifestaciones articulares, eczemas, demostración de anticuerpos celulares y humorales, alergia cutánea y sérica a la brucelas, todo lo cual muestra un acusado paralelismo con la alergia de los tuberculosos. La patogenia alérgica de muchas manifestaciones que aparecen

en la brucelosis puede captarse con especial claridad cuando se comparan los fenómenos de inyección serológicos y alérgicos con la regularidad de la infección natural de una determinada especie de huésped.

La alergización es frecuente en las infecciones por hongos. El curso cíclico de la enfermedad lo encontramos en la *Trichophytiasis profunda;* el comportamiento de la piel como el del objeto de prueba se halla en clara relación con la clase de curso clínico de la correspondiente infección fúngica. En el suero de los enfermos micóticos se pueden demostrar las substancias altamente específicas que inhiben «in vitro» el desarrollo de los hongos correspondientes.

Alergia en las enfermedades infecciosas crónicas

La importancia de la alergia para las enfermedades infecciosas crónicas queda aclarada cuando se considera a la enfermedad como un todo y cuando se considera también el modo y manera cómo el organismo huésped se desenvuelve en el curso espontáneo de la infección sobre la base de su receptividad específica.

La infección tuberculosa es una enfermedad eminentemente crónica, que dura por lo general toda la vida y en la que la curación clínica no significa todavía la «restitutio ad integrum» tisular. Afecta a casi todos los individuos. Presenta un curso característico en el que pueden separarse tres estadios: el estadio primario comprende al foco primario y a la incubación, el estadio de la generalización y el estadio de las manifestaciones orgánicas. La regulación temporal de estos estadios es poco pronunciada, siendo frecuentes las recaídas desde el tercer estadio al segundo.

La presencia de los bacilos de Koch vivos en estado de reposo y en número posiblemente menor en las células del mesénquima contribuye al mantenimiento de la infección latente, pero facilitan también la base para la inmunidad a la infección que equivale prácticamente a una inmunidad que dura toda la vida. La alergia tuberculosa se manifiesta por las reacciones hísticas inflamatorias y reparadoras que constituyen una protección frente al ulterior desarrollo de la infección.

La reacción primaria inespecífica, normérgica, que se desarrolla en el sitio de la infección representa, juntamente con el período de incubación, el estadio primario a continuación del cual viene la segunda fase hiperérgica, exudativa. A partir de la misma se desarrolla un tubérculo, una típica reacción hística hiperérgica. Después tiene lugar la producción del proceso focal productivo-caseoso y, finalmente, viene la curación con calcificación y cicatrización. El desarrollo sucesivo de las reacciones hísticas locales da en un mismo individuo un cuadro abigarrado. Se establece un equilibrio entre los gérmenes que tienden a la multiplicación y las reacciones del huésped. La inmunidad tuberculosa tiende a reducir la receptividad en lugar de provocar una mayor actividad por parte del huésped, lo cual se traduce por la formación de las células gigantes. Para la comprobación de la alergia tuberculosa se practican las pruebas cutáneas con tuberculina. Su importancia práctica

queda limitada por la infección latente y solo tienen aplicación diagnóstica en los niños, ya que en los adultos solo tienen importancia cuando resultan negativas.

La alergia infecciosa tuberculosa latente constituye un estado normal de los sujetos adultos de los países civilizados. La separación entre infección latente y manifiesta es imposible de establecer mediante la prueba de la alergia cutánea. Tampoco proporciona datos fidedignos para la determinación de los estadios, ya que la infección latente discurre también según los mismos estadios. La alergia cutánea indica siempre la existencia de bacilos de Koch vivientes; persiste mientras dura la infección y desaparece con ella. En la infección latente existe una relación entre la permanencia intracelular de los bacilos de Koch y el tipo tuberculínico de la alergia cutánea. El tránsito de la latencia a la manifestación de la infección tuberculosa no lo indica la alergia cutánea. La alergia cutánea no sirve para enjuiciar el estado inmunitario, pero concuerda en el tiempo con la inmunidad infecciosa.

Un tercer método para el reconocimiento del proceso alérgico es la observación del curso de la enfermedad en el animal de experimentación. Tras de conseguir la infección primaria queda localizada y neutralizada la superinfección por la inflamación local de curso rápido. Tras de la infección primaria fallece el animal o, si sobrevive, se establece un equilibrio crónico entre huésped y germen dentro del cual sucumben todavía algunos animales, después de un tiempo variable. La gravedad del curso depende de la virulencia de la cepa bacteriana y de las oscilaciones que presenta la receptividad del huésped; en cambio, la adquisición del estado alérgico no depende de estos factores. El curso de la enfermedad está relacionado con el germen patógeno viviente y el proceso infeccioso-alérgico es un fenómeno parcial que se modifica con el tiempo y que requiere la constante repetición de pruebas de control para poder reconocer su significación cambiante dentro de las diversas fases del curso de la enfermedad.

Al igual que las otras enfermedades crónicas, cíclicas, la lepra presenta su curso dividido en las tres fases conocidas: estadio primario, de generalización con manifestaciones hiperérgicas y de manifestaciones orgánicas con síntomas hipoérgicos. La generalización tiene lugar muy precozmente y se reconoce por las diversas manifestaciones cutáneas, siendo apenas apreciable la fase febril. El curso ulterior de la enfermedad queda determinado ora por la hiperergia, con localización y contención de los gérmenes, ora por una anergia, conducente a la forma lepromatosa de la simbiosis. La alergia cutánea depende de la relación cuantitativa entre el huésped y la virulencia del germen. En la forma de tubercúlides de la lepra existe una escasa cantidad de gérmenes y una intensa alergia cutánea, mientras que en la forma lepromatosa la cantidad de gérmenes es enorme y existe alergia cutánea. La lepra humana evoluciona de estas dos maneras. En la forma con tubercúlides el pronóstico es favorable, quedando libres de gérmenes los órganos internos. La forma lepromatosa no tratada cursa sin tendencia a la curación y conduce lentamente a la muerte al tiempo que aumenta cada vez más la invasión bacilar de los órganos internos. Es entonces cuando se observan a menudo

reacciones espontáneas y renovadas generalizaciones. La forma evolutiva depende de las condiciones determinadas existentes en el momento de la infección primaria. En la infección precoz de la infancia toma siempre la lepra la forma de tubercúlides, pero después de los cuatro años discurre con el carácter maligno de la forma lepromatosa. La alergia cutánea no sirve para reconocer una infección sobrepasada o latente, pero sí es utilizable para establecer un diagnóstico de calidad, para informarse sobre la forma evolutiva existente. El resultado positivo de la prueba cutánea con leprolina tiene una gran importancia pronóstica.

Es muy distinto el comportamiento de la alergia cutánea en la sífilis. Carece de valor desde el punto de vista clínico, dando la prueba con luetina un resultado negativo en el estadio primario y en el de generalización y sólo resulta positiva en el tercer estadio. El resultado positivo de la reacción con luetina es expresión del desarrollo de los procesos alérgicos específicos habido en el curso de la lúes. Los síntomas cutáneos difusos y la fiebre del segundo estadio de la enfermedad (estadio de generalización) indican una fase hiperérgica. La superinfección cursa con una incubación más corta y produce las pápulas del período secundario papuloso y los pequeños gomas durante el período terciario. La alergia infecciosa basta para evitar la superinfección.

Los exantemas urticáricos que a menudo aparecen en las tripanosomiasis indican la existencia de un proceso alérgico en el estadio de generalización. La prueba cutánea da en las leishmaniosis resultados paralelos a las manifestaciones clínicas e histológicas del cuadro patológico.

En las infecciones locales no se produce generalmente alergización. El muro inflamatorio impide la reabsorción de los componentes antigénicos de los gérmenes patógenos y de los productos de desintegración. Sobre la base de un terreno normérgico o anérgico se origina con facilidad una sepsis, lo cual sólo es posible en las enfermedades cíclicas tras de la adquisición de la inmunidad. Pero existen procesos infectivos en los que no se produce, desde luego, la generalización hiperérgica, pero sí un estado hiperérgico de mucha menor duración, dependiendo del estado reactivo individual del huésped frente a la especie patógena correspondiente. Los agentes patógenos con los que el sujeto sano entra permanentemente en contacto, es decir, las especies patógenas de la flora simbiótica normal, pueden ser la causa de las llamadas enfermedades por simbiosis. Esto es válido para los agentes bacterianos de los catarros de las mucosas, estreptococos, colibacilos, carynebacterias, etc.

La patogenia alérgica de tales enfermedades infecciosas se confunde insensiblemente casi con la de las afecciones alérgicas de las mucosas, las cuales ya no deben incluirse entre las enfermedades infecciosas. En ellas no se encuentran gérmenes específicos, sino simbiontes normales. Ello es válido también para las mucosas que están normalmente invadidas por bacterias, como la de la nariz, boca, cavidad faríngea, bronquios, intestino terminal, etc., y en las que los simbiontes normales pueden entretener una inflamación alérgica (bronquitis, colitis). La receptividad para estas enfermedades es baja, la infección sólo prende cuando existe la correspondiente predisposición. La receptividad varía según el estado ocasional de la mucosa, la eventual hiperer-

gización por otras infecciones, los mecanismos inespecíficos, etc. En favor del estado alérgico positivo de estas enfermedades habla el hecho de que precisamente siguen a menudo a estas enfermedades agudas otras afecciones hiperérgicas postinfecciosas (reumatoides).

Estos procesos locales agudos, dominados por un factor tiempo muy rápido, se oponen a otros con un factor tiempo más lento, como el esclerosoma y el granuloma venéreo.

Diferencia entre fenómeno alérgico y tóxico

Entre las enfermedades infecciosas locales se encuentran algunas en cuya patogenia intervienen las toxinas bacterianas, como en la escarlatina o en la difteria, o incluso adquieren carácter predominante, como el tétanos o la gangrena gaseosa. Para la diferenciación entre acciones alérgicas y tóxicas conviene hacer algunas consideraciones. Los antígenos son primordialmente atóxicos y la albúmina de las toxinas actúa excepcionalmente como antígeno a causa de su peso molecular pequeño. La receptividad a las toxinas al igual que la capacidad de alergización, es una propiedad específica del organismo huésped. Todas las toxinas son proteínas y como tales antígenos ejercen sobre las especies de huéspedes sensibles a los tóxicos su capacidad antigénica, sólo que ésta queda enmascarada por la acción tóxica de aparición más rápida. La diferencia entre alérgenos y toxinas es puramente cuantitativa, desempeñando el factor tiempo un papel importante.

Alergia infecciosa local

Al igual que en las enfermedades infecciosas, también existen infecciones locales agudas y crónicas. El cuadro clínico, así como el microscópico, de la angina (inflamación amigdalar) corresponde al de una reacción hiperérgica. La angina es bien conocida como precursora de pronunciadas afecciones hiperérgicas (nefritis, poliartritis). Su agente patógeno más frecuente, el estreptococo hemolítico, es afín a la flora simbiótica de la cavidad faríngea. Es muy probable que pueda preparar una alergización por contagio exógeno. En todo el curso de las anginas desempeñan un importante papel los procesos hiperérgicos, locales y generales. El haber sobrepasado una angina no confiere inmunidad alguna, sino al contrario, deja tras de sí una predisposición para una segunda enfermedad como expresión de la labilidad del estado reactivo del individuo correspondiente ante los estreptococos. Por ejemplo, en la endocarditis lenta desempeña el estado alérgico del huésped un papel más importante que la propiedad específica del agente patógeno en la modulación del cuadro clínico.

El haber padecido una escarlatina deja tras de sí una inmunidad que se opone a la repetición de la enfermedad exantemática, pero no a las anginas por estreptococos. La acción de la toxina escarlatinosa conduce a la adquisición de una inmunidad antitóxica. En ella se basan las pruebas de Dick y el fenómeno de la extinción de SCHULTZ-CHARLTON. El reumatoide escarla-

tinoso y la nefritis escarlatinosa, así como la eosinofilia pertenecen, desde luego, al círculo morfológico de las afecciones hiperérgicas secundarias.

También resulta difícil de diferenciar en la difteria el factor alérgico del factor tóxico. La difteria cursa con una infección general obligada, pero no debe subestimarse el trastorno de la simbiosis local en la superficie de la mucosa. Son válidos aquí los mismos puntos de vista que para las afecciones amigdalares y las estrechas relaciones existentes entre el agente patógeno y los simbiontes normales de la mucosa. Al sobrepasar una difteria queda una alergia a la albúmina de las bacterias diftéricas, la cual es distinta de la albúmina de la toxina diftérica.

La necrosis epitelial del intestino grueso en la disenteria bacilar se produce porque en primer lugar se origina una alergización por resorción de antígenos bacterianos en la porción alta del intestino delgado, y el contacto ulterior con el agente patógeno conduce a una reacción hiperérgica en la superficie del colon. El papel de la alergia en las afecciones secundarias tales como fiebre residual, síndrome de Reiter, apenas es puesto en duda.

La afección secundaria típica del cólera, el cólera-tifus febril, tendría como base, al igual que la fiebre residual de la disentería bacilar, una alergia genuina.

El catarro mucoso gonorreico cursa sin alergización, pero a veces puede producirse una generalización con manifestaciones locales de naturaleza hiperérgica en las articulaciones; en tales casos el diagnóstico cutáneo con antígeno de gonococos habla en favor de una reacción alérgica.

La infección con bacilo de Ducrey-Unna determina una alergización de la piel en la evolución aguda o subaguda de la infección. La prolongada eliminación de bacilos del chancro blando habla en favor de una inmunidad infecciosa. La alergia cutánea permanece largo tiempo positiva tras de la desaparición de las manifestaciones clínicas.

Dos procesos locales crónicos de la mucosa, el escleroma y el granuloma venéreo, se caracterizan por pruebas cutáneas específicas del tipo tuberculínico retardado. Para el diagnóstico pueden utilizarse la cutirreacción, la prueba de aglutinación y K. B. R.

La forma evolutiva crónica del muermo está relacionada con una alergización crónica y la prueba cutánea con malleína se comporta de manera análoga a la prueba con tuberculina.

Algunas enfermedades se consideran a menudo como una hiperergia manifiesta crónica a causa de un foco infeccioso latente, pero desgraciadamente suelen ser insuficientes las pruebas demostrativas de una relación causal entre el foco y las afecciones secundarias. Se podría preguntar hasta qué punto las afecciones secundarias típicas de la angina estreptocócica (reumatismo articular agudo, nefritis aguda) obedecen a la acción del foco amigdalar persistente. El nódulo de Aschoff, como reacción local hiperérgica en los puntos de anidación, falta en otras enfermedades crónicas atribuidas a infecciones focales.

Con todo, conocemos además otros cuadros patológicos que son secuelas tardías de procesos infecciosos locales, como la periarteritis nudosa,

endarteritis obliterante y colitis ulcerosa. Cuando es posible obtener una sensibilización objetiva con antígeno puede admitirse entonces el papel alergizante original del foco infeccioso. La acción focal sólo es reconocible por la simultaneidad y persistencia del foco y de la manifestación alejada. Entre las manifestaciones alérgicas sólo deben incluirse aquellas en las que es posible obtener una cutirreacción con el antígeno del foco propio, aquellas en las que tras de la inoculación aperecen las recidivas de las manifestaciones alejadas y, además, cuando inmediatamente después de la supresion del foco aparece una recidiva fugaz que desaparece definitivamente a los pocos días. En las infecciones focales no se produce el tránsito de la hipergia a la anergia, por lo que la misión del tratamiento debe ser el convertir la hipergia existente en normergia.

Los hechos expuestos apoyan el punto de vista de que las reacciones alejadas focales deben excluirse del marco de las manifestaciones alérgicas, pero la resolución definitiva requiere nuevas investigaciones.

Polinosis

Por R. ALEMANY-VALL. Barcelona

Historia

El polen ocasiona reacciones alérgicas a nivel de la región óculonasal, las cuales se extienden luego, progresivamente, hasta las finas ramificaciones bronquiales, muchas veces al mismo tiempo, están interesados otros órganos.

Este conocimiento data de mediados del siglo pasado, ya que anteriormente, en modo alguno pusieron de manifiesto estos trastornos, en los siglos XVI y XVII, por BOTALLUS, LOBELIUS, HUMERWOLFF, etc., fueron atribuidos al perfume de ciertas flores: «Odor rosarum valde nocivus», «Catarrho ad nares ex rosarum odore», «Coryza a rosadum odore».

Al principio del siglo XIX es cuando mejor se conocieron y describieron, gracias a los médicos afectados por ellas, pero sin que se precisara aún su exacto conocimiento etiológico: primeramente, se atribuyeron al calor estival: «Catarrhus aestivus», «Summer catarrh»; más tarde, al perfume de la gramínea *Anthoxanthum odoratum,* al ácido benzoico de esta y al del *Holcus odoratum* (BOSTOCH); pero estas causas pronto fueron menospreciadas al mencionar SMITH el comienzo de la sintomatología en un paciente mientras estaba navegando en un yate, a una distancia de nueve millas de la costa más cercana. ELLIOTSON, uno de los más famosos clínicos de su tiempo, analizó profundamente las ideas de BOSTOCH al sufrir una *dermitis venenata* en las manos, que atribuyó al contacto repetido de hacecillos de gramíneas; probablemente fue el primero que tuvo noción del polen como responsable de estas dolencias periódicas de las vías respiratorias.

Herencia, condiciones predisponentes

La herencia positiva es una realidad en las enfermedades polínicas. El interrogatorio no siempre permite descubrir afecciones de esta índole entre los antecedentes familiares, ya que junto a la historia evidente e intensa existe la pequeña, encubierta y casi desconocida, en la que es difícil separar lo alérgico de lo que no lo es.

Hace casi un siglo, WYMAN, médico eminente, descubridor de la toracocentesis, creía en el carácter hereditario de las dolencias por polen en su familia y en la de sus pacientes. BEARD y SCHEPPEGRELL notan señales de estos males en los parientes de la tercera parte de sus enfermos. SPAIN y COOKE descubren antecedentes positivos en casi la mitad de sus pacientes. JIMÉNEZ DÍAZ encuentra herencia inespecífica en la polinosis en el 75 por 100 de los casos; URBACH, la misma proporción en la herencia familiar bilateral y el 50 por 100 si es unilateral.

Casi nunca se hereda la sensibilidad al mismo polen. En muchos hay antecedentes de tipo alérgico que afectan distintos órganos con variable intensidad y frecuencia. Lo que se hereda es la constitución, el terreno, hoy apenas vislumbrable por procesos en muchos anormales de origen celular, etc.

La fiebre del heno puede aparecer en edades muy tempranas, en general a partir de los 17 18 años; por encima de los 40-45 años, la aparición de los trastornos es muy rara, aunque puede empezar a los 60-70 años.

En los antecedentes personales de muchos pacientes no se aprecian evidentes y claros motivos de predisposición a la sensibilidad al polen, aunque su aparición puede ser favorecida por irritaciones múltiples, conflictos psíquicos, fatiga, falta de vitaminas, debilidad, predisposiciones ambientales, etc.

Se ha dicho que la polinosis es una enfermedad de la civilización y que la sufren individuos de dedicación intelectual y de posición social elevada. URBACH encuentra mas polinosis en las ciudades y lo atribuye a las excitaciones de todo género, vida agitada, atmósfera rgada de humo, polvo, olores, etc. TUFT señala que el estado social es de poca importancia, tes tanto el rico como el pobre se afectan igualmente, lo que coincide con nuestras observaciones.

La raza blanca, especialmente la anglosajona, es particularmente afectada.

La polinosis es más bien propia de climas templados, no aparece en los cálidos o muy os. Las regiones intertropicales, con sus bosques formados de árboles de grandes hojas rsistentes, se prestan mal a la fecundación por el polen transportado por el viento, ya e son insectos los que efectúan la transmisión del polen durante todo el año.

La polinosis, que es abundantísima —unos diez millones de individuos sensibles a un lo polen (ragweed), en los Estados Unidos—, va disminuyendo a medida que nos acercamos círculo polar. En la Gran Bretaña hay mucha polinosis, especialmente por las gramíneas el plantago (llanten). En Italia, unos 60.000 pacientes. En España, grupos aislados, aunte su proporción merece que se continúe estudiando estas dolencias no sólo para tratar las istentes, sino también para descubrir nuevos casos y formas.

Flor. Su polen en el aire

En el momento en que los sacos polínicos de las anteras están suficientemente maduros, se abren y dejan el polen en libertad para ser transportado or el viento, y si entonces, en su curso, encuentra al individuo sensible, afectan hipersensiblemente.

La humedad dificulta este desprendimiento; en cambio, lo favorece la mperatura algo elevada de la estación, siempre que se mantenga sostenia por espacio de días.

Ya el polen en el aire, sufre las vicisitudes de las oscilaciones atmosricas: la lluvia lo precipita, el calor lo eleva hacia regiones superiores, ompañando al aire recalentado; el viento lo transporta a lugares más o enos lejanos, de preferencia siguiendo direcciones horizontales, y la calma hace descender, por la gravedad y según el tamaño y peso del mismo, cétera. Las lluvias de las mañanas, algo sostenidas, dificultan que existan ás pólenes en el aire y en el aparato recolector.

Las condiciones ideales para el desarrollo del polen y su paso a la atmósra son las siguientes: sequedad del aire, sol, vientos moderados, temperara ligeramente elevada pero no extrema en la propia estación y lluvia en los as anteriores. Durante la estación de floración, el tiempo algo caluroso esnula la polinización y el frío la retarda.

Para captar ese polen se han ideado algunos aparatos; el antiguo, con atro portas verticales expuestos en el aire según los cuatro puntos carnales, recoge mucho polen y polvo; el de Durham (aprobado por la Acamia Oficial de Alergia Americana) en el que los gránulos de polen se positan en un porta embadurnado con una mezcla de partes iguales de aselina líquida y sólida, fijado horizontalmente en un soporte y resguardado por dos anchos discos metálicos y paralelos, dejando así un área suficientemente espaciosa para que circule el aire, lo que permite que el polen se posite en el porta por la acción de la gravedad; y, últimamente, el aparato May, que contiene cuatro portas en su interior, portas colocados en dis-

tintos departamentos que permiten recoger y distribuir según el tamaño todas las partículas del aire. El aire con el polen entra por una rendija dispuesta horizontalmente; por un mecanismo de relojería se tiene noción de la velocidad del viento, etc.

En nuestro país, DARDER y DURÁN JORDÁ, a principios de 1936, publicaron su trabajo sobre los problemas de la alergia respiratoria: estudio del factor polínico del aire de Barcelona, que debe ser considerado como un modelo en su época. MONTSERRAT y nosotros, en distintas épocas, analizamos y estudiamos los pólenes del aire de distintos distritos de Barcelona. HYDE, de Cardiff, continúa realizando sus investigaciones, empezadas hace años, sobre

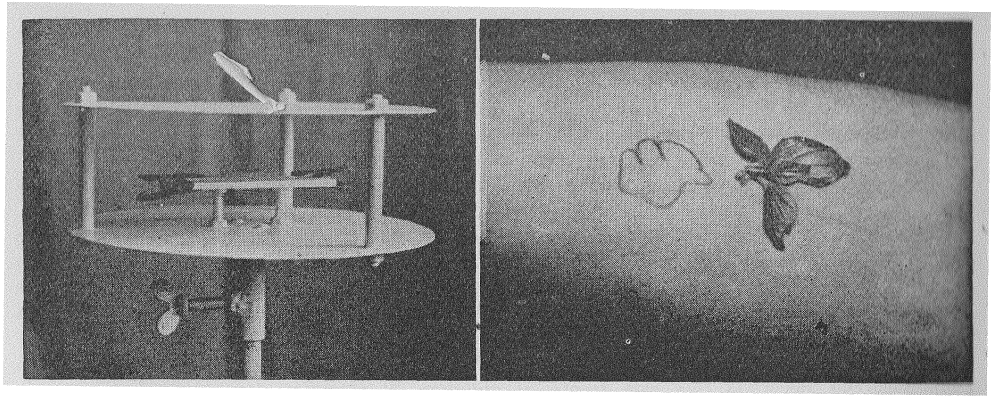


FIG. 1. — *Izquierda:* Aparato recolector de Durham. *Derecha:* Cutirreacción positiva a la Parietaria con una hoja de la planta.

el estudio polínico del aire y en relación con el botánico ambiental y atmosférico de muchas ciudades de Inglaterra y País de Gales. DISHOECK, TABARI CHARPIN, DUCHAINE, SERAFINI y HAMILTON, han hecho lo mismo en Leiden París, Marsella, Bruselas, Florencia y Londres; también en América latina, RUIZ-MORENO, SOLARI, MARTORELLI, PLUTARCO NARANJO, CADRECHA ÁLVAREZ, etc., todo ello como primer paso para la patología alérgica polínica.

Estudio de los pólenes en general

El examen de los pólenes en los portas del aparato recolector tiene valor no sólo para tener nociones claras sobre la alergia polínica, sino incluso para descubrir el polen causal más tarde, para seguir el curso evolutivo de la dolencia, ligado *grosso modo* a esas oscilaciones del contenido polínico en el aire; y, finalmente, después de una cura desensibilizante específica preestacional, cuando ya el individuo no tiene crisis riníticas o asmáticas al llegar el pleno período de floración: la marcada diferencia entre dos años estacionales sucesivos entrecortados por el período de inyecciones de polen, comprobará la realidad morbosa del polen como causa y eficaz tratamiento.

Hoy día se practica en muchos países el examen del polen recogido en los portas para su aplicación a la clínica polínica. Por una sencilla operación aritmética puede saberse su contenido en un metro cúbico de aire (DURHAM).

En los Estados Unidos, DURHAM, con el aparato de su nombre, ha llegado a encontrar millones diarios de polen de «ragweed» (ambrosía) en el aire de las zonas ricas en esta ambrosiacea, en los meses de agosto y septiembre.

En Barcelona, el polen de urticáceas —casi todo el o en grandísima proporción de pa aria— se encuentra en la cantidad de 300 a 500 granos diarios, a nivel de 1 cm de ta, si se deja el aparato junto o cerca de los sitios ricos en dicha planta, de 2 a 20 granos rios si se expone en los suburbios que poseen abundante parietaria, y la proporción es ıor en pleno casco urbano, donde apenas si existe dicha hierba. El polen de plátano de ıbra pasa de los 1.000 diarios en los portas. El de gramíneas, hasta los 100; por término lio, de 2 a 15. Los *Chenopodium,* en la medida de a 35 elementos diarios; por término medio 10 a 15 en los portas del recolector. En general, bastan 20-30-50 pólenes de un mismo géne- botánico, recogido durante 24 horas en el recolector, para que sean notados por los indi- uos sensibles a este polen, aunque 3 ó 4 granos pueden ser suficientes para desencadenar is en los muy hipersensibles (HANSEN). El aparato de Durham señala un número menor de enes que el que existe realmente en la atmósfera, pero es suficiente para los estudios ıicos.

Veamos la morfología de los granos polínicos aéreos depositados en el aparato de rham, muchos de ellos considerados como de valor en la alergia.

La superficie del polen —exina— es fina, granulosa, reticulada o con espículas; enmascara cierto modo los poros y los surcos; éstos acostumbran a dar paso al tubo polínico y con al núcleo germinativo protoplasmático, tan pronto el grano es depositado sobre el estigma pistilo, para descender y fusionarse con el óvulo en el ovario.

El polen, en estado seco, se nos muestra arrugado, replegado sobre sí mismo; o acana- o, con surcos orientados en sentido longitudinal, de polo a polo, siguiendo meridianos.

Se colorea con el método de Calberla (glicerina, 5 c. c.; alcohol de 95°, 10 c. c.; agua tilada, 5 c. c., y solución acuosa saturada de fucsina, 2 gotas), una gota en la parte media porta y recubierta con un cubre, el polen se expansiona y toma una forma esferoidal, más menos achatada en los polos, y así vemos sus diversas partes: la capa externa (exina), la dia (intina) y la central (masa protoplasmática); se ven poros o surcos, si los hay.

Al examinar con el microscopio el polen de los portas varía su aspecto según la cara ıminada, es decir, la que esté frente al objetivo. Si el polen descansa sobre un polo el invisible— se nos exterioriza el opuesto; si posee surcos, al diverger hacia el plano ıatorial, se nos muestran más evidentes en la periferia del grano, que corresponde al ıador; si descansa sobre el ecuador, se nos revela la parte opuesta del mismo y con poros, cos o simplemente la estructura de la exina.

Si el polen es esférico y posee un poro, éste asienta cerca de la cúspide o bien hacia región ecuatorial (gramíneas); si hay varios, se disponen a lo largo del ecuador (olmo), si hay muchos poros, en ambos hemisferios (Chenopodiáceas).

El poro está rodeado en su parte interna por un engrosamiento uniforme de intina, ıocido con el nombre de cúpula, cámara hialina o collar, propio del polen de nogal, ıo, aliso, avellano, etc.

En las gramíneas, el poro, en su boca, presenta una zona más coloreada, casi negruzca, denominado opérculo, formado por un disco de exina engrosada.

El hemisferio más cargado y por consiguiente más pesado se conoce con el nombre dorsal; el otro es el ventral, el cual puede invaginarse en el primero.

La parte central del polen contiene la masa protoplasmática, de aspecto diverso según género botánico.

La generalidad de los pólenes constan de un solo elemento, de forma oblonga o esfe- dal según sean secos y hayan tomado el calberla; los hay formados a base de cuatro mentos, a modo de tetraedro (brezo); de un múltiple de 4, 16 como el de mimosa (acacia); y polen con vesículas laterales llenas de aire (pino). Polen sin poro (Crocus), con un o poro (gramíneas), con dos (morera), con tres (avellano), con cuatro (aliso), con cinco seis (olmo) o más poros (llantén), e incluso muchísimos (amarantos). Polen sin surcos ·amíneas), con uno sólo (convalaria), con tres (roble), con cuatro (algarrobo), etc.

Estudio del polen en particular

Es interesante conocerlo, pues puede ser útil, aunque solo sea teoricamente, el que pueda estas enseñanzas no sólo aplicará mejor los conocimientos medicos, sino que le permitirá seguir y conocer las evoluciones, mal llamada espontaneas, de la enfermedad, se fijará en hechos que pasarían desapercibidos; no atribuirá la dolencia a plantas cuyo polen no esta en el ambiente o en periodo de floración distinto del de las molestias, etc.

Citaremos someramente el aspecto de aquellos pólenes hallados en los portas y por orden, aproximadamente de su aparición, desde enero a diciembre.

Pólenes

1) Polen de *Cupresus* (tuyas, cipreses, enebros). Forma esferoidal de 25 a 35 micras la exina se ve salpicada de pequeños nódulos, la intina es abundante y delimita interior

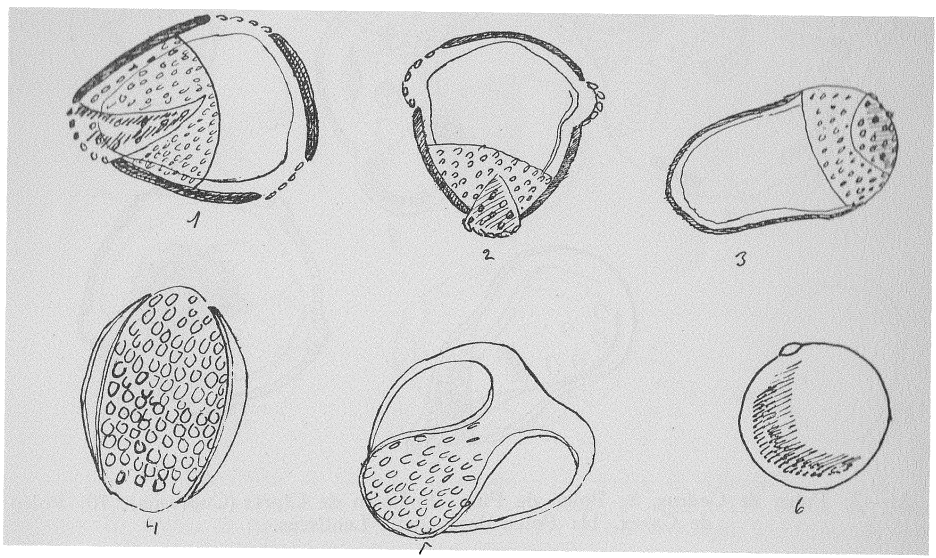


FIG. 2. — 1, 2 y 3: Polen de plátanos. 4 y 5: Polen de Salix (sauce). 6: Polen de Poa (gramínea).

mente una cavidad central, de aspecto estrellado, que ocupa la masa protoplasmática En algunos, la exina se separa del resto del polen y toma la apariencia de un pellejo, con dos caras entreabiertas en ángulo más o menos abierto.

2) Polen de pino, con sus dos cámaras aéreas que envuelven parcial y periféricamente el gránulo. El cedro tiene también dos vesículas aunque mayores y más aproximadas, que las del pino.

Los *Cupresos,* los pinos, no dan alergia, aunque el polen del cedro de Texas *(Juniperus savinoides)* ha producido asma en pleno invierno.

3) Avellano *(Corylus),* de forma elipsoidal, de 28 a 32 micras, exina lisa, intina con su gran cúpula (10 a 15 micras de longitud); tres poros salientes en los ángulos de un triángulo, cuando el polen descansa sobre un polo; los tres poros ocupan entonces la periferia del grano que es el plano ecuatorial; si descansa sobre este plano, pueden verse uno o dos poros (bajando el objetivo puede verse el otro en la cara inferior).

4) Abedul *(Betula),* con tres poros salientes y su cúpula; se parece al polen del avellano, pero es de dimensiones más reducidas.

5) Aliso *(Alnus)*, forma poligonal, con cuatro o cinco poros salientes, vistos abiendo de su contorno periferico.

La familia de las *Betuláceas* comprende el avellano, abedul y aliso, cuyos pólenes aparecen en enero y febrero; cada género tiene un período de floración corto, que se enlaza mutuamente uno al otro. Ello podría explicar la alergia por estos pólenes en los dos primeros meses del año; aunque en los países en donde abundan las *Betuláceas* se les conceda un valor bastante exiguo.

6) Mimosa (acacia), polen grande, apenas se ve en los portas.

7) Olmo *(Ulmus)*, de forma poligonal en posición polar con cinco poros apenas salientes en la periferia ecuatorial del polen, cada uno con su cúpula, menor que la del avellano. Su período de floración, a últimos de febrero, es corto.

8) Brezo *(Ericae, Calluna)*, cada polen en forma de tetraedro (tres elementos en la

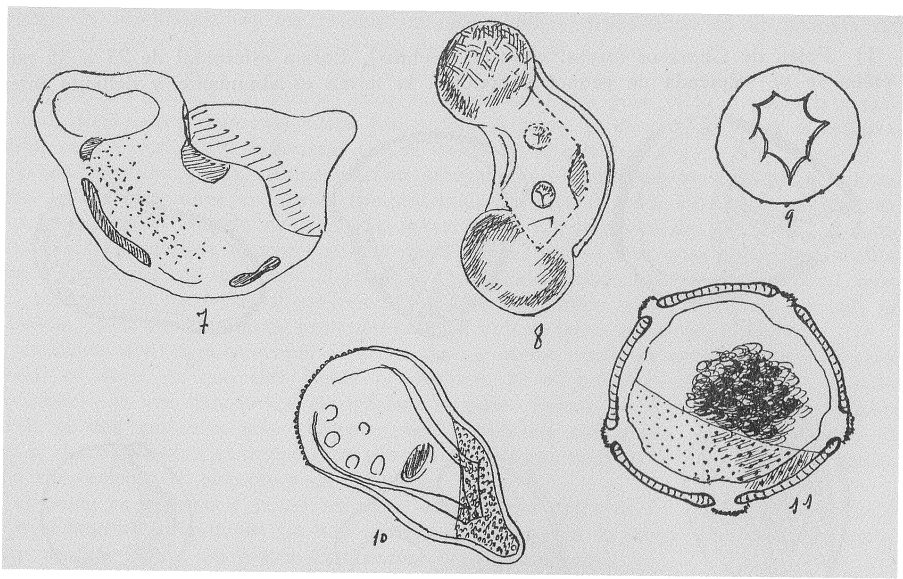


FIG. 3. — 7: Polen de Cedrus. 8: Polen de Pino. 9: Polen de Ciprés (Cupresus). 10: Polen de Carex. 11: Polen de Pistacia Lentiscus.

parte inferior y el otro en la superior); cada grano con su surco. Florece en primavera; no tiene valor.

9) Grama *(Gramíneas)*, aspecto redondeado, exina lisa; intina delgada, pero engrosándose a medida que se acerca hacia el único poro. Desde 25 micras (Poa) a 111 (maíz, *Zea mais)*; este último polen apenas se desplaza, de modo que no da alergia a menos que el individuo sensible permanezca cerca de un campo de maíz; el *Zea mais* se ve muy raramente en los portas, las otras gramíneas sí. Las gramíneas alergógenas florecen desde marzo a julio. Su período de floración es, pues, largo y se encuentran en todas partes, lo que hace que la alergia pueda sobrevenir en cualquier sitio. La caña *(Arundo)* florece a comienzos del otoño y no da molestias de esa índole.

10) Mercurial *(Mercurialis annua)*. Al microscopio posee un aspecto triangular, con tres grandes surcos y un poro en la porción central de cada uno de ellos (posición polar), pero basta que gire sobre sí mismo para que se exhiba como redondeado con un poro bien visible y un surco transversal en el extremo opuesto. Mide de 22 a 25 micras. Está presente todo el año, menos en el verano, casi siempre en pequeño número. No tiene valor en alergia.

11) Alamo, chopo *(Populus)*, forma esferoidal y redondeada sin poros ni surcos demostrables; lo que le caracteriza es la exina ligeramente puntiaguda a trechos, como des-

que oscila de 25 a 30 micras. Aunque el árbol tenga mucho polen, este debe considerarse en preparaciones por cultivarse híbridos, ya que su número en las portas es muy bien reducido. Su período de floración dura poco, unos 10 días, aproximadamente, en marzo o abril cuando salen las hojas, como los olmos, ya habiendo dejado de dar prácticamente polen.

12) Plátano de sombra *(Platanus orientalis)* muy numeroso, redondeado, con tres anchos surcos que son convexos hacia el exterior, a cuyo nivel la exina que los envuelve presenta las características granulaciones. Hay formas diversas según la cara examinada: más o menos rectangulares o elipsoidales con un surco ancho y bien visible y exina las típicas granulaciones. Florece en la tercera decena de marzo y, en los primeros días de abril, es extraordinariamente grande el número de sus pólenes. Su importancia en alergia es positiva, aunque no demasiado grande, dada la cantidad de polen.

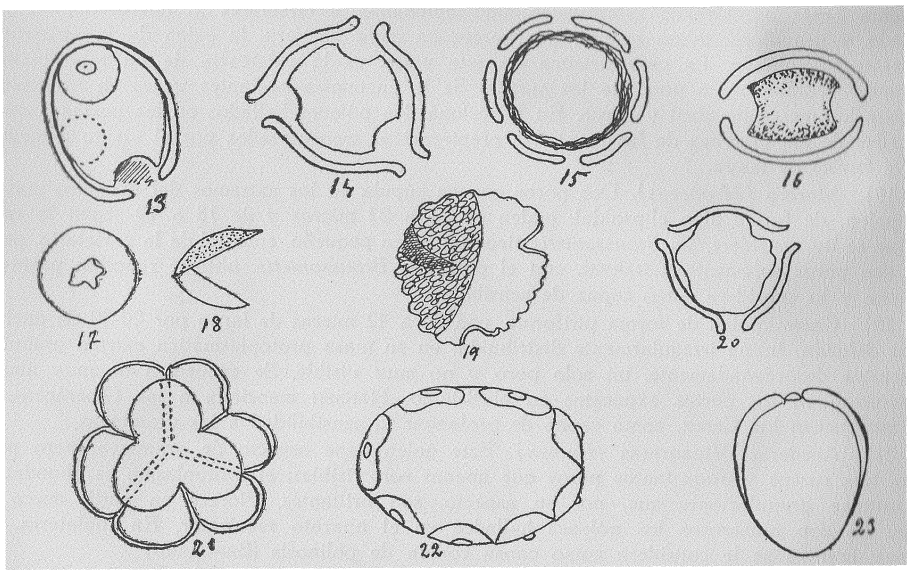


Fig. 1.—13 y 14: Polen de Corylus (avellano). 15: Polen de Ulmus (olmo). 16: Polen de Morera. 17 y 18: Polen de Cupresus (p. sin exina y exina). 19: Polen de Fraxinus (fresno). 20: Polen de Betula 21: Polen de Brezo. 22: Polen de Nogal. 23: Polen de Brachypodium (gramínea).

13) Arce *(Acer)*, el verdadero anemófilo es el del *Acer negundo* (carreteras, parques etcétera). Mide de 23 a 30 micras en posición polar, en la que tiene aspecto triangular con tres largos y anchos surcos. Se posa pocas veces en los portas. Los otros arces se fecundan casi bien por el intermediario de los insectos, así que casi nunca dan asma y muy excepcionalmente el *Acer negundo*.

14) Sauce *(Salix)*, aunque entomófilo, se le ve alguna que otra vez en los portas. Exina reticulada (parecida a la de las oleáceas), con tres largos y anchos surcos. Cuando aún no ha tomado el colorante es oblonga y mide de 23 a 25 micras; cuando lo ha tomado es de aspecto circular y mide de 19 a 23 micras. No tiene importancia.

15) Nogal *(Juglans)*. De 29 a 32 micras, con aspecto irregularmente poligonal o hemisférico, la mayoría de sus poros, en número de 15, están dispuestos según el diámetro ecuatorial, con sus aberturas más bien elípticas y rodeados de una amplia cúpula. Aquí apenas lo hemos encontrado. En otros países se les concede algún valor.

16) Urticas y Parietarias *(Urticáceas)*. Son los pólenes más pequeños que se conocen de 13 a 16 micras, redondeados con tres poros apenas visibles, pero sí lo es su cúpula. El polen de úrtica commun y el de parietaria tienen el mismo aspecto y tamaño salvo ligerísimas diferencias al ser tomado de la planta al natural, pero que luego pierden en el

portas expuestos—. La parietaria florece todo el año, pero sobre todo de marzo a julio; a veces aumenta en septiembre y octubre por las lluvias del equinoccio; la urtica commun en primavera y en algún mes de ella. El polen de parietaria da bastante alergia en los países del Mediterráneo (Italia, España, Francia, Israel, Turquía, etc.).

17) Olivo *(Oleáceas)*. La familia de las oleáceas comprende el olivo, el fresno y la troana. En nuestro país el género más importante es el olivo. Sus granos son esferoides, circulares al microscopio y tienen la exina reticulada a modo de columnas; mide de 20 a 30 micras y tiene tres surcos. Florece en mayo y junio. En España se la considera como causa de polinosis.

18) Roble, encina *(Quercus)*. Seco mide 37 micras a nivel del diámetro polar y 21 en el ecuatorial; cuando ha tomado el calberla, el primero se reduce y mide 24 y el segundo aumenta hasta 32. Granos esferoidales algo aplanados y circulares al microscopio, exina delgada y granulosa, intina gruesa, tres surcos en cuya periferia la exina da la apariencia de estar invaginada. La característica de este polen es la existencia de un tubo hialino dispuesto radialmente a nivel de los surcos. Se le encuentra bastantes veces en los portas durante los meses de abril y mayo. En Barcelona, los pólenes hallados en los portas pueden proceder de los *Quercus* de las montañas prepirenaicas transportados por el viento a mediados y finales de mayo.

19) Morera *(Moráceas)*. Dos poros con su cúpula en los extremos del diámetro mayor del polen, de forma algo elipsoidal; miden de 21 a 23 micras y de 18 a 19 según la cara en que se les considere. La *Broussonietia* tiene un polen pequeño, como el de la parietaria, pero con dos poros solamente. CHARPIN, con el polen de *Broussonietia,* obtiene reacción positiva cutánea y lo considera como capaz de sensibilizar.

20) *Carex,* polen de forma piriforme, con 27 a 42 micras de largo por 20-30 de ancho, exina delgada, intina irregularmente distribuida; en su masa protoplasmática existen gránulos dispuestos desordenadamente, un solo poro y no muy visible. Se encuentra no muy abundantemente en los portas expuestos en abril-junio. HANSEN menciona a las Ciperáceas, a que pertenecen los Carex, como capaz de prolongar la sensibilidad a las gramíneas.

21) Acederas, Vinagreras *(Rumex)*. Este polen tiene aspecto de gramínea, pero presenta tres surcos y otros tantos poros que apenas son visibles; el protoplasma es abundante y contiene granulaciones que, por su aspecto, son brillantes. Florece en abril, mayo y junio; no son numerosos los pólenes hallados en el aparato recolector. En Inglaterra, el *Rumex acetosa* se le considera como causa común de polinosis (BENCKARD).

22) *Plantago* (llantén), polen de forma esferoidal, de exina delgada, con 6 a 12 poros circulares dispuestos irregularmente. Florece desde abril hasta noviembre. En Gran Bretaña se le considera de mucho valor alergénico; el número de estas plantas es importante (HYDE y WILLIAMS).

23) *Chenopodiáceas* y *Amarantáceas*. Su polen tiene forma esferoidal con muchos poros, de 15 hasta 30 ó más, y están dispuestos en ambos hemisferios del polen. Florece desde mayo hasta noviembre; en muchos países tiene valor en alergia.

24) Artemisa *(Artemisia)*. Polen de aspecto triangular-circular, mide 28 micras y tiene tres surcos de disposición meridiana. Su exina es mucho más gruesa en la parte intersurcal, es decir, la equidistante de los dos surcos vecinos, y a este nivel también adopta una forma más convexa; a nivel de la exina existen pequeñas crestas que dan al polen la apariencia de tener espículas. Florece a partir de septiembre y dura hasta fin de año. Tiene alguna importancia en alergia.

25) «Ragweed» o ambrosía *(Ambrosiácea)*. El correspondiente polen es pequeño con su exina provista de pequeñas espículas. La planta abunda y produce muchísimo polen en algunas regiones de los Estados Unidos de América. La alergia que produce es intensa y, según FEINBERG, abarca aproximadamente unos diez millones de personas en los Estados Unidos. Florece desde agosto hasta octubre.

26) Aster, Cosmos, Girasol, Margaritas, etc. *(Compuestas)*. Lo que se cree una flor es un conjunto de ellas. El polen de esta familia es variable en tamaño, desde 27 hasta 35 micras, redondeado, y su exina está provista de espículas bastante largas y que adhieren al cuerpo del insecto encargado de transmitir su polen para fecundar a otras plantas de esta familia. Estas excrecencias delimitan compartimentos de forma y tamaño diversos; el polen

tiene poros, surco o carece de ellos. Florecen en primavera y verano. A pesar de ser entomófilas, se captan alguna que otra vez en los portas del recolector. Dan alergia en forma de rinitis y asma, especialmente en sujetos que están en estrecho contacto con esta planta (jardineros, floristas, etc.) (TABART, GAVILANES, etc.).

Algunos de estos sujetos sensibles a las Compuestas, también presentan reacción cutánea y pseudopodica al polen de Gladiolos *(Iridáceas)* y al de Rosa *(Rosáceas)* que creemos son bien secundarios y de un valor en clínica más bien limitado, pues las rosas —con su largo período de floración— muy excepcionalmente dan rinitis o asma. MILTON M. HARRIS habla de reacciones nasales a polen de rosas que también pueden sobrevenir por el olor de la misma. El polen de los gladiolos y de rosas se nos ha mostrado redondeado y muy pequeño.

7.) También hallamos en el aparato recolector, muy raramente, polen de *Pinaceas* (pentisco), *Phytolaca diodia, Coriaria myrtifolia,* de Parques o matorrales.

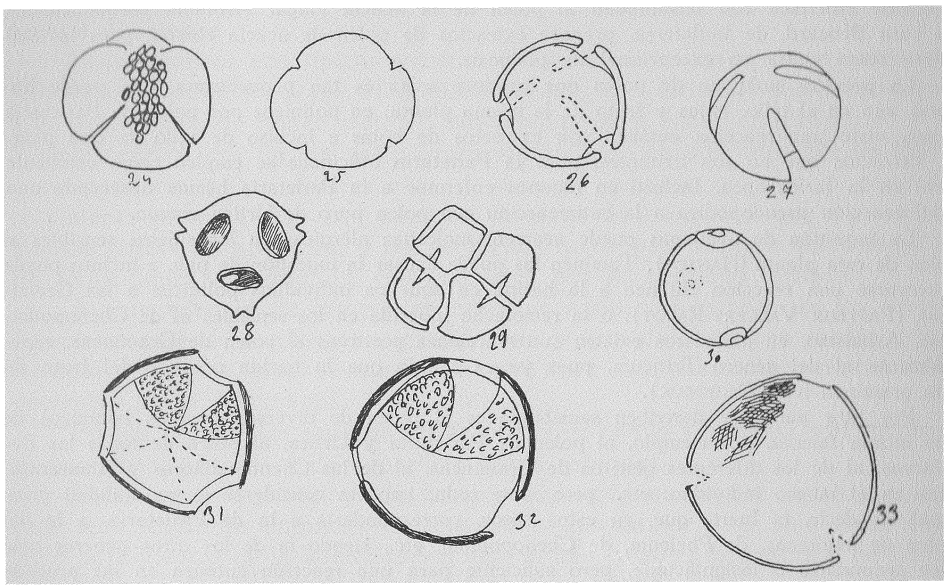


FIG. 5. 24 y 25: Polen de Rumex. 26 y 27: Polen de Coscoja (Quercus). 28: Polen de Coriaria. 29: Polen de Calluna. 30: Polen de Urtica (parietaria). 31 y 32: Polen de Arce ornamental. 33: Polen de Chopo.

28) Tilo, Acacia de olor, Vernis del Japón, etc. Estas plantas cuyo polen está considerado como entomófilo, se revela en alguna ocasión y en regular número en los portas del recolector pero puesto cerca del árbol.

Tilo *(Tilia),* de polen cuya forma es esférica y aparece más o menos circular en el microscopio, de exina gruesa y reticular e intina formando una cúpula bien visible y grande debajo de los poros.

Robinia pseudoacacia. Su polen tiene aspecto triangular, de 32 micras, con tres poros y tres surcos. Florece en mayo-junio (flores blancas olorosas).

Polen de *Sophora japonica.* Sus granos polínicos aparecen aglomerados en los portas y no se colorean con facilidad, seguramente por la resina que impide su imbibición, lo que hace pensar que son los insectos los que, por regla general, transmiten su polen.

Arbol del cielo *(Ailanthus glandulosa).* Su polen aparece en junio. TAS, de Jerusalén obtiene con este polen cutirreacciones positivas en riníticos y asmáticos sensibles al mismo cree que actua por acción de contacto más que por el aire simplemente.

Sabuco *(Cambucus niger).* Florece en abril-mayo.

Algarrobo *(Ceratonia silicua)*, cuyo polen aparece en los portas en los últimos meses del año, especialmente octubre y medio noviembre.

Casuarina, cuyo polen puede dar, en América del Norte, alergia, aunque excepcionalmente (DURHAM).

Muchos de estos últimos pólenes pueden dar reacciones cutáneas. HANSEN considera que el de tilo y el de sabuco obran por irritación en la mucosa nasal; también molesta el olor penetrante de las flores y aun hay la alergia debida al olor de ciertas flores por los aceites etéreos volátiles (jazmín, rosa, etc.). Esta última alergia, descrita por URBACH, es comparada por HANSEN a la que producen los áscaris o las abejas, insectos que, por su picadura, pueden dar graves consecuencias.

En Alemania, el polen de tilo es considerado como capaz de producir asma. URBACH cita un caso de disnea por el polen de castaño de India *(Ausculus hippocastanum)* en un sujeto que permaneció mucho tiempo en el ambiente cercano al árbol. SÁNCHEZ CUENCA menciona enfermos con sensibilidad al polen de la acacia vulgar *(Robinia pseudoacacia)*. La casa Bencard, de Inglaterra, prepara extractos de polen de acacia común, pues la considera como causa no excepcional de polinosis.

La porción biológica de polen que produce asma es tan pequeñísima, que puede hallarse aun en el tallo, hojas y fruto de la misma planta; en polínicos por polen de Parietaria hemos visto una reacción cutánea con extractos de hojas e incluso de tallo de esta planta, extractos que no son irritantes, pues la Parietaria officinalis se emplea como emoliente local en la farmacopea. Incluso en algunos enfermos a la Parietaria hemos observado una débil reacción pseudopódica a la cutirreacción con polen puro de Urtica común.

La ingestión de avellanas puede acarrear molestias alérgicas en los sujetos sensibles al polen de esta planta (HANSEN). También las puede causar la ingestión de pan, e incluso puede observarse una reacción cutánea a la harina en aquellos individuos polínicos a las Gramíneas (PASTEUR VALLERY-RADOT), o la remolacha ingerida en los sensibles al de Chenopodiáceas. Asimismo, en panaderos existen cutirreacciones positivas al polen de Gramíneas, especialmente al del género Triticum, pues ya es sabido que la harina procede del fruto de esta gramínea (VON DISHOECK).

Por otra parte, se describen sensibilidades al polen de diversos géneros botánicos de una misma familia, por ejemplo, al polen de Parietaria y Urtica, al polen de todas las Betuláceas, al de los diferentes géneros de Gramíneas, al de las Chenopodiáceas y Amarantiáceas en el mismo individuo, etc., pero, ante todo, importa considerar la sensibilidad principal, es decir, la fuerte que, en estos casos, correspondería a la de Parietaria, a la del polen de avellanas, de Pheleum, de Chenopodium, etc., siendo la de los otros géneros más bien secundaria o insignificante, pero suficiente para una reacción cutánea en las pruebas correspondientes, y sin que forzosamente se presenten molestias espontáneas cuando estos pólenes últimos secundarios, están en el aire (Urtica, Alnus, Andropogon, Amarantus).

En ciertas ocasiones, algunos de estos pacientes con importante sensibilidad al polen de Gramíneas, pueden acusar molestias e incluso edemas visibles durante la época estacional al estar en un ambiente cerrado y con abundantes flores olorosas.

* * *

La polinosis existirá en tanta mayor proporción cuanto mayor sea el número de plantas anemófilas ricas en polen, y éste sea de pequeño tamaño, en el ambiente cercano al hombre, y sea largo el período de floración de aquellas plantas; así, por ejemplo, hay más individuos sensibles al polen de Parietaria o de Gramínea que de polinosis por árboles.

La alergia por polen de plantas que florecen en verano e incluso en otoño es poco frecuente en nuestro país; pero, de todos modos, se ven rinitis o asma al polen de Compuestas, de Chenopodiáceas, de Artemisias y quizá en mayor proporción por polen de Plantago, debido a su largo período de floración.

En cuanto al Plantago, da mucha sensibilidad; así, por ejemplo, en Inglaterra, pues esta planta es muy rica en polen, el cual pasa casi en su totalidad al aire vecino (HYDE).

Sobre la sensibilidad al polen de ambrosía, que ya hemos señalado en América del Norte, debemos mencionar ahora que se han dado casos aislados de esta alergia en Europa

(Bolqui y Hoste de Francia) debido al polen de estas plantas que fueron importadas a América (Brandenburg y Dingwall), se trata de casos esporádicos que, por ahora, y lo mismo, carecen de importancia.

Según Dingle, es muy útil conocer el tiempo de floración de las plantas y los efectos que tienen los correspondientes cambios atmosféricos para, así, saber la presencia o ausencia y calidad de polen en el aire y su influencia sobre los sujetos sensibles, pudiendo así hacer futuros pronósticos sobre la aparición de crisis y de su intensidad.

Hongos

En el aire existen infinidad de esporas de hongos que, en parte, se depositan en los portas del aparato recolector; en varios días, las esporas recogidas son mucho más numerosas que los pólenes, especialmente de julio a diciembre.

Estas esporas son típicas y características, como las pertenecientes a la *Alternaria, Hormodendrum, Helminthosporium,* etc. Otras lo son menos, pero aun descifrable su origen por su morfología, tales como *Uredosporas* y la *Teliosporas,* y, por fin, un vasto grupo subdividido en dos; uno, por su forma correspondería a los *Ascomicetos,* y otro de esporas grandes o pequeñas totalmente indescifrable en cuanto a la clase de hongos a que pertenecen. En los portas no aparecen, o por lo menos no se ven, esporas tales como la de *Penicillium, Aspergillius, Botrytis,* etc., por su pequeño tamaño.

A este examen de los portas hay que añadir el estudio de los hongos completamente desarrollados y crecidos en placas de Petri con medio a base de agar y maltosa, placas expuestas al aire libre o en el ambiente casero de los pacientes (Sans Mallafré, Alemany).

En los portas, las esporas no se colorean por el Calberla; son incoloras o amarillo-negruzcas y de superficie lisa o espinosa.

Estas esporas proceden de hongos cuyo órgano sexual se abre cuando está seco, pasando entonces las mismas a la atmósfera, o bien tiene lugar bajo la influencia de la humedad; en este último caso, es la cantidad de líquido que está en el substratum del órgano que las encierra la que gobierna este desprendimiento.

Entre los hongos cuyas esporas se desprenden cuando los órganos sexuales están suficientemente secos, merecen citarse el *Rhizopus, Penicillium Aspergillius, Botrytis, Cladosporium, Alternaria,* etc. Y entre aquellos cuyo desprendimiento está influido por la humedad se hallan el *Tricoderma, Mucor Gliocladium,* etc.

Por debajo de los cinco grados se suspende la liberación de las esporas, la temperatura ideal para ello correspondería entre los 20 y 30 grados.

Hay esporas en el aire durante todo el año, son más abundantes aquellas que corresponden a los hongos cuyos órganos sexuales necesitan sequedad para abrirse. Esta relación entre hongos «secos» y «húmedos» se cree que existe en la proporción de 24 a 1; por consiguiente, predominan los *Penicillium, Rhizopus,* etc., aunque frecuentemente aparece el *Mucor.*

A partir de junio hay muchas más esporas y ello hasta últimos de año. La *Alternaria* la hallamos más abundante en junio y en menor número en enero y febrero. El *Hormodendrum* aumenta en julio, agosto y octubre. La

hemos encontrado muy poco en febrero y marzo. El *Helminsthosporium* y el *Sincephalastrum*, más abundantes en agosto y octubre y menos en el primer trimestre del año. Las Uredósporas y Teleúsporas aparecen casi podríamos decir en junio, pero sobre todo aumentan en septiembre y octubre. En cuanto a las esporas de gran o pequeño tamaño, indescifrables por su origen debido a su morfología casi uniforme, son más abundantes desde mediados del tercer trimestre hasta finales de año.

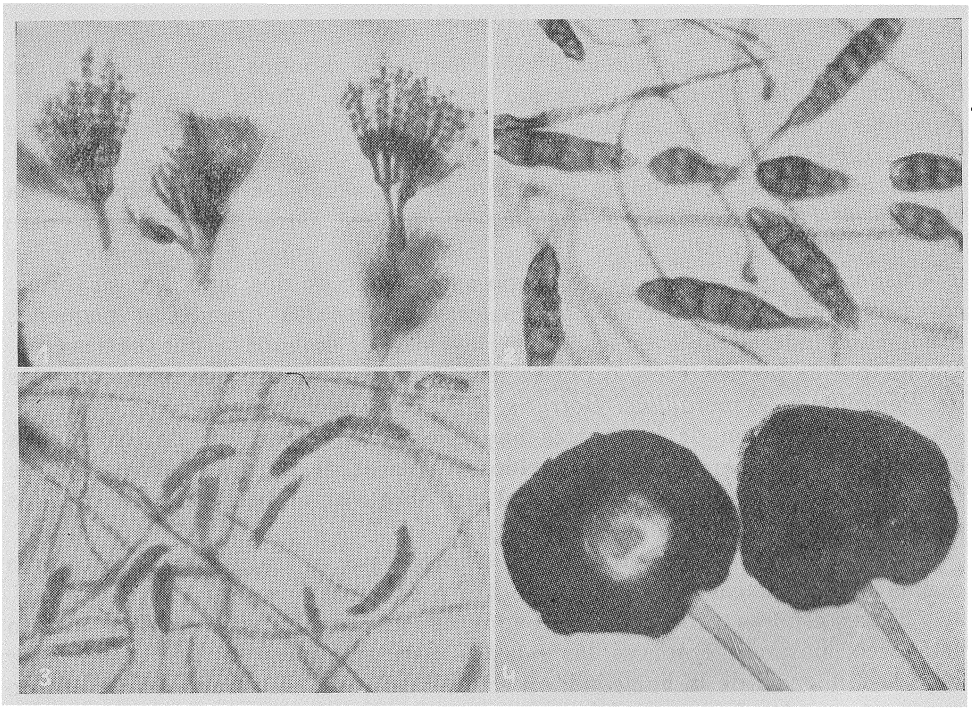


FIG. 6. — 1: Penicillium; 2: Alternaria; 3: Fusarium, y 4. Aspergillus.

De los hongos crecidos en placas de Petri, los *Penicillium* los hallamos todo el año, en menor número también el *Hormodedrum, Alternaria, Rhizopus, Mucor,* etc., aproximadamente por este orden en cantidad. El *Aspergillius* lo hemos encontrado quizá más frecuentemente en primavera y verano que en las otras estaciones. Las levaduras abundan en primavera y verano y todavía se encuentran hasta diciembre. El *Botrytis* falta muchas veces, así como el *Fusarium* y el *Trichodermo, Phoma.* Este último se encuentra durante todo el año en Inglatesrra (HYDE y WILLIAMS). LE COULANT y LÓPEZ mencionan a las esporas de Basidiomicetos, Ustilaginales (que parasitan los jóvenes tallos del maíz, julio-octubre) como capaces de producir alergia; obtienen buenos resultados con el tratamiento específico. HAMILTON estudia la periodicidad de las esporas en el aire.

Hemos encontrado sensibilidad demostrable por reacción cutánea al *Rhizopus, Hormodendrum, Alternaria,* quizá en mayor proporción que al *Peni-*

cillium o al *Aspergillus*, en sujetos sin o con rinitis pero asmáticos, e hiperreactividad de sensibilidad. HYDE, FEINBERG, TUFT, DURHAM, PACHECHE VALLEJO RADOT, HALPERN, KULEY, BARKAI y GOLAN, se han distinguido en el estudio de estos hongos para su aplicación en la práctica alérgica.

WILLIAMS, de Cardiff, estudia esta sensibilidad y la encuentra en individuos sensibles que tienen asma, pero sin conjuntivitis o rinitis asociada pero puede aparecer durante las pruebas correspondientes, sobre todo al poner los extractos de hongos en el aparato de aerosol y hacerlo respirar al paciente; por nuestra parte, hemos observado conjuntivitis, rinitis, edemas faciales, opresión torácica e incluso sibilancias en las pruebas iniciales con hongos en el aparato de aerosol y también en sujetos que, tratados especialmente, no estaban desensibilizados por completo y, en cambio, no aparecen estas molestias después de un intenso y duradero tratamiento desensibilizante que hizo desaparacer las crisis por espacio de mucho tiempo, gracias a este tratamiento subcutáneo. En bastantes ocasiones al tratamiento por hongos se asocia el del extracto de polvo casero.

Los barrios húmedos e industriales favorecen la sensibilidad al hongo y también el habitar en ciertos climas marítimos de malas condiciones ambientales (sensibilidad a las levaduras). Pueden existir las mismas clases de hongos en las costas que en el interior y aun en iguales proporciones y, sin embargo, el sujeto tener crisis asmáticas en las primeras y desaparecer los ataques de disnea al internarse tierras adentro (ORDMAN).

Hay ambientes caseros muy ricos en esporas de hongos tales, por ejemplo, las esporas de *Merulius lagrymans,* abundantes en el aire interior de edificios viejos y húmedos en Inglaterra (FRANKLAND, RICHARDS, GREFORY, HIRST HAMILTON); incluso se han encontrado unas 100.000 esporas de este hongo por metro cúbico de aire en un sótano que contenía almacenadas abundantes frutas. En ambientes caseros, con paredes empapeladas, el almidón de la cola de papel favorece el crecimiento de hongos. En estos ambientes ricos en hongos, los sujetos sensibles tienen fuertes crisis y es necesario que se separen de ellos, pues de lo contrario pueden sobrevenir graves e incluso fatales consecuencias.

El polen del aire en relación con la polinosis

El período de floración de las plantas varía según la latitud y la altitud. Existe una evidente diferencia según se considere a nivel del mar o a los 200, 600 ó 1.500 metros, etc.; al pasar de los 600 metros de altura existe un retardo de floración de 14 a 15 días. La época de floración no siempre es fija, puede adelantarse o retrasarse sin que ello dependa exclusivamente de la temperatura, etc.

En Noruega, Suecia, Finlandia y Dinamarca la polinosis dura dos meses junio y julio; en Holanda, de julio a agosto; en Inglaterra y Francia, de abril hasta julio; en Bélgica, mitad de mayo hasta la primera semana de septiembre. En Suiza y Luxemburgo, de mayo hasta fin de junio. En España, Portugal y Grecia, desde mediados de marzo.

Frecuentes polinosis en diversos países

En *Portugal,* los principales pólenes hallados en el aparato recolector pertenecen a los de las Gramíneas, Oleáceas, Chenopodiáceas, etc. (PINTO DA SILVA).

En *Francia,* según PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER, TABART, GUIBERT, etc., existe bastante sensibilidad, especialmente a las Gramíneas, menos a las malezas (Compuestas, Rumex, Plantago, Parietaria), y apenas a los árboles (Plátanos, Quercus, Betula, Populus, etc.). En estos tres últimos años se han encontrado bastantes casos de sensibilidad a la Parietaria officinalis a nivel de las costas bajas del Mediterráneo (CHARPIN, PANZANI).

En *Italia,* la Parietaria officinalis da un porcentaje elevadísimo de verdadera sensibilidad, la misma descubierta por FRUGONI ha sido confirmada últimamente, una vez más, por SERAFINI, quien ha hallado unas 944 personas teniendo una prueba positiva cutánea muy significativa clínicamente al polen de la Parietaria officinalis. Al norte de Italia, esta sensibilidad es menos frecuente (SANGIORGI, BELLI). También son importantes las Gramíneas.

En *Alemania,* la proporción de individuos sensibles al polen de árboles es muy pequeña; casi siempre son las Gramíneas las responsables, y apenas actúan las malezas de verano y otoño (HANSEN).

En *Holanda,* las Gramíneas y las Compuestas (flores vistosas de campos cultivados) causan alergia (QUARLES VAN UFFORD).

En *Inglaterra,* según WILLIAMS, las más importantes son las Gramíneas y las Plantagináceas. El desprendimiento de polen de estas dos familias tiene lugar casi siempre por las mañanas y su depósito en el recolector aumenta hacia las últimas horas de la tarde y primeras de la noche (HYDE).

Países Escandinavos: En *Suecia,* además de la sensibilidad a Gramíneas y, sobre todo, al de *Phleum Pratensis,* existe la de por polen de Betula, el cual puede llegar hasta Dinamarca transportado por el viento. Últimamente, HELGE COLLDAHL ha encontrado casos de rinitis y asma al polen de *Brassica napus* y al polen de otras Crucíferas. En *Dinamarca,* la mayoría de los casos son estivales (EGON BRUUN). Las Gramíneas desempeñan un gran papel, las cuales, según BARFORD, corresponden a los géneros *Agrostis, Alopecurus, Dactylis, Poa, Phleum, Lolium,* etc. En *Noruega,* tienen valor las Gramíneas, siguen luego las *Betulas, Alnus* y *Chenopodium* y, en otoño, la *Artemisia* (ANDRUP).

En *Checoslovaquia,* las Gramíneas causan bastante alergia (LISKA).

En *Africa del Sur,* las Gramíneas son las que causan mayor número de sensibilizados (ORDMAN).

En *Australia* también son importantes las Gramíneas (BARLOW).

En *Argentina,* la polisensibilización es más frecuente que la monosensibilización; hay enfermos sensibles a la Ambrosía, Gramíneas, *Amaranthus* y *Chenopodium;* son pocos los sensibles al polen de árboles (Plátanos, Acer, Eucaliptus, Celtis: RUIZ-MORENO y SOLARI). MARTORELLI, MONTICELLI y

HERRAIZ encuentran en sus enfermos mayor número de franca reacción al polen de Gramíneas.

En *Chile,* los pólenes de Gramíneas son los más responsables, según SANGIORGI, en su recopilación hecha en el primer Congreso Internacional de Alergia.

En *Uruguay* hay poca alergia polínica y, la que existe, es debida más a Gramíneas y malezas que al polen de árboles, viéndose más en las ciudades que en los campos (MORRETTI y MARTÍNEZ BULA).

En el *Brasil,* a pesar de ser la vegetación extraordinariamente abundante, apenas se citan casos de polinosis (DA FRANÇA y LIMA).

En *Bolivia,* la polinosis es prácticamente desconocida en las altas planicies, así como en las ciudades, a pesar de haber pólenes sensibilizantes (CASTRO PINILLA).

En el *Ecuador* producen polinosis las Gramíneas, siguiendo en importancia los *Amaranthus, Chenopodium,* etc. (PLUTARCO NARANJO, Enriqueta NARANJO, y VARGAS).

En *Colombia* las especies alergógenas son la *Poa annua, Dactylis glomerata,* etc. (CUERVO TRUJILLO).

En *Puerto Rico* es el polen de Gramíneas y el de *Amaranthus.*

En *La Habana,* QUINTERO FOSAS describe algunos casos de polinosis por *Vigueria helanthoides* (Compuesta), de la que llega a encontrar hasta 130 granos de polen en la superficie de un cubreobjeto ordinario de los portas expuestos en el aire. Describe otros cinco casos de sensibilidad a la *Ambrosia artemisifolia, Manguifera indica, Amaranthus espinosus* y *Zea mais.* CABRERA ÁLVAREZ da valor al *Phoenix dactilifera,* etc. De 635 pacientes con alergia respiratoria, sólo halló el 4 por 100 con sensibilidad al polen.

En *Méjico,* SALAZAR MALLÉN encuentra alergia mixta asociada a la del polen. Da valor al *Cynodon dactylon,* Cosmos, *Ailanthus.* CUEVA cita a las Gramíneas en su resumen presentado al primer Congreso Internacional de Alergia.

En los *Estados Unidos,* en primavera, hay alergia al polen de Platanus occidentalis, Quercus, Populus, Ulmus, etc., y en agosto y septiembre a la conocida ambrosía. Hay sensibilidad al Plantago (BLUMSTEIN y TUFT). En Baltimore, PATTERSON y GAY han hallado más de 700 granos de polen de Quercus por centímetro cuadrado de los portas expuestos. En el extremo nordeste del país hay casos sensibles al polen de Artemisia.

En *España* hay sensibilidad a las Gramíneas, Oleáceas, Plátanos, Parietaria en las comarcas bajas de Cataluña y Baleares (ALEMANY, LÓPEZ RUIZ) al de la gramínea Brachypodium en Vizcaya (POSSE); al Quercus en Sevilla (CRUZ AUÑÓN), al polen de Plantago, Artemisia, etc. (JIMÉNEZ DÍAZ y CALVO BORREGUERO), a algunos pólenes de plantas consideradas clásicamente como entomófilas, etc. (SÁNCHEZ CUENCA) en el centro de España; y al de algunas plantas de Las Palmas, en Canarias (RODRÍGUEZ, GAVILANES).

Sintomatología

Es a nivel de la región ocular donde suelen aparecer las primeras manifestaciones de la alergia polínica: rubicundez, ligera hinchazón, hipertrofia de la conjuntiva pericorneal, picor y un edema conjuntival más bien ligero con secreción mucosa y eosinófila; manifestaciones que pueden acompañarse de excitabilidad, fotofobia y cefaleas, trastornos que son estacionales en algunos años sucesivos. Las carúnculas permanecen rojas y edematosas en los intervalos de las fases agudas.

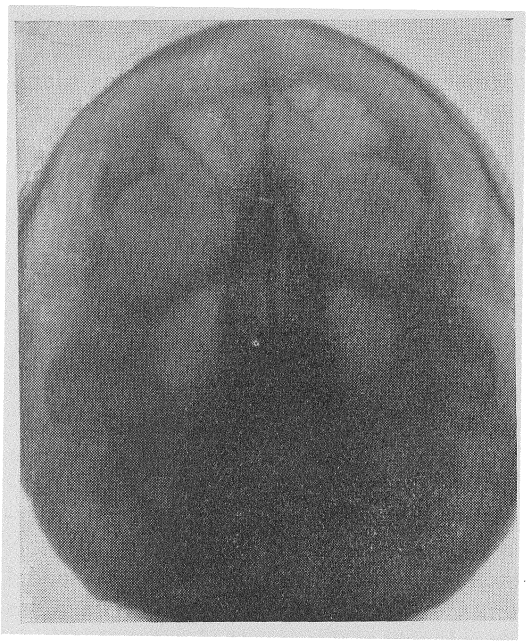


FIG. 7. — Radiografía de senos nasales de un enfermo afecto de rinitis y conjuntivitis por polen de Parietaria en una crisis intensa provocada.

Más o menos pronto existe evidente invasión nasal en forma de estornudos en salva, rinorrea paroxística y abundante, que moja pañuelos pero sin ensuciarlos, y sensación de taponamiento nasal.

La mucosa nasal es pálida y edematosa, en otros casos roja e irregularmente hiperplásica (parietaria). La secreción clara es rica en eosinófilos; en todo el campo de la preparación existen regulares o abundantes eosinófilos. No acostumbra a haber pólipos, pero si existen pueden retroceder gracias al tratamiento por polen.

Durante las fases agudas, los pacientes aquejan intranquilidad, el prurito nasal puede acompañarse de zumbidos de oído por la invasión de la mucosa de la trompa de Eustaquio, cefalea frontoparietal e incluso senos maxilares obscuros a la transiluminación y a la radiografía, velado que desaparece a la desensibilización con polen (parietaria) (ALEMANY, TORRES DE GASSÓ).

Más tarde, el prurito se extiende a la faringe e incluso al paladar anterior óseo.

Si hay espolones, desviación de tabique, etc., la ingurgitación duradera e irregular de la mucosa puede favorecer la retención de las secreciones y tomar las mismas un aspecto turbio y lechoso, si bien su examen demuestra la gran riqueza en eosinófilos.

A veces existe tos, incluso crisis intensa de ahogo por edema laríngeo, lo que desaparece a las pocas horas de alejarse el individuo del ambiente cercano a la planta responsable (parietaria).

Esta rinitis estacional, con sus altas y bajas, dura semanas o meses, y en relación con el período de floración correspondiente.

Después de años de repetición de esta dolencia estacional ocurrirá lo más frecuente es la aparición del asma también polínica.

Este asma comienza como los otros, con sensación de opresión torácica sibilancias torácicas, como si la afección se propagase lentamente desde la vías respiratorias altas a los bronquios, hasta que un día, indeterminado para el sujeto, aqueja ahogo que puede ser intensísimo. Desde entonces, continúa el asma, aunque disminuyen los trastornos de las vías altas, y se considera al enfermo como un verdadero asmático. Las sibilancias llegan a persistir en los intervalos libres de ahogo durante la estación respectiva, las molestias óculonasales pasan a segundo o tercer término, pero son estas las que guían al médico hacia la naturaleza polínica de todas las manifestaciones.

En general, la piel no está invadida, aunque en alguna que otra ocasión aparezcan erupciones de urticaria por acción local del polen o por vía hematógena. En pocos casos se descubren neuralgias orbitarias, perturbaciones en el olfato, sordera relativa, jaquecas, flatulencias, cólicos abdominales en forma de colon irritable y ello atribuible al polen que se ingiere normalmente pues puede encontrarse en las heces, prurito anal o vulvar, tenesmo urinario, polaquiuria, e incluso URBACH cita tumefacciones articulares, trastornos vesiculares, neuritis, esplenomegalia y fiebre. COHEN y JANGIGIAN mencionan ataques epilépticos desarrollados simultáneamente en los primeros tiempos de rinitis alérgicas estacionales debidas a la sensibilidad al polen de ambrosía.

Existen molestias en ojos, nariz, etc., que son estacionales (febrero y marzo) sin que haya reacción cutánea al polen, molestias que desaparecen con tratamiento a polen, así como molestias sólo en órganos no respiratorios, también estacionales, que desaparecen con el polen como terapia.

Diagnóstico

Después del interrogatorio y de la exploración clínica se imponen las pruebas complementarias, la más importante de las cuales es la cutánea. Se practica una escarificación en el antebrazo —sin salida de sangre —y encima de la misma se colocan 2 ó 3 gotas del extracto de polen a probar. La positividad se caracteriza por la aparición de típicos y evidentes pseudópodos; es una de las pruebas más características en alergia. Si al cabo de 25 minutos es negativa se puede intentar la intradermorreacción, pero son de temer reacciones generales o focales que, si aparecen, tienen un valor extraordinario como diagnóstico específico; son fácilmente combatibles mediante una simple inyección de adrenalina.

Si hay historial estacional típica, gran eosinofilia conjuntival, pero sobre todo nasal, aunque las pruebas cutáneas sean negativas o débiles al polen el caso puede darse como polínico; ello se ve alguna que otra vez en individuos con molestias conjuntivales y nasales durante el primer trimestre anual las inyecciones desensibilizantes a pólenes estacionales pueden hacer desaparecer las molestias.

Los trastornos en febrero, marzo o abril corresponden a una sensibilización al polen de árboles (*Alnus, Populus, Corylus, Ulmus;* el Plátano tiene

una característica especial). En nuestro país esta sensibilización al polen de árboles, de febrero a comienzos de marzo, es más bien rara, aunque la inyección con una mezcla de estos pólenes puede evitar, en los años venideros, las ligeras molestias respiratorias superiores.

De mitad de marzo hasta la primera decena de abril es la época típica de sensibilización a plátanos de sombra. De abril-mayo y aun junio, es la propia de las Gramíneas. De mediados de marzo hasta julio —alguna vez también en septiembre y octubre— es la época estacional propia para la sensibilización a la Parietaria, que echa su polen casi todo el año, incluso en

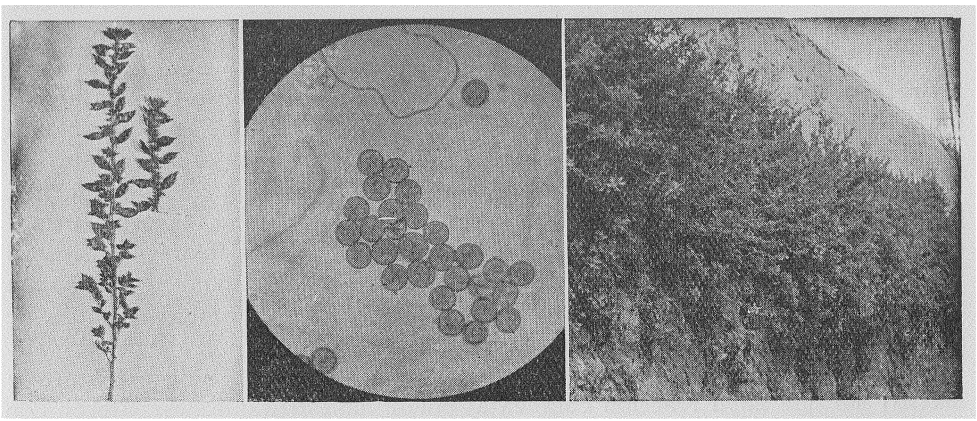


FIG. 8. — *De izquierda a derecha:* Parietaria; Polen de Parietaria, y abundancia de Parietaria en una pared.

invierno, pero es en abril y mayo cuando hay mayor cantidad. En mayo o junio florece el olivo y da su sensibilidad durante estos meses. A últimos de primavera, pero especialmente en verano hasta comienzos de otoño, es cuando acostumbra a actuar el polen de Compuestas. En verano hasta bien entrado el otoño es cuando el *Chenopodium* y otras malezas pertenecientes a los *Amaranthus* causan molestias. En el cuarto trimestre del año hace su aparición el polen de *Artemisia,* etc.

Existen polínicos que traen o conocen la planta responsable (Parietaria, Plátanos, Cosmos, Aster, Girasol, etc.); ello no ocurre, por ejemplo, con respecto a las Gramíneas, que dan un tanto por ciento elevado de indiscutible sensibilización. La sensibilidad a las Gramíneas, tan extendidas y abundantes, explica las primeras crisis de asma con motivo de un viaje en ferrocarril o en auto, al absorber el rinítico sensible mayor número de este polen en unidad de tiempo. Esta sensibilidad se manifiesta en ambientes al parecer distintos y diversos, cuando en realidad está en relación con las distintas épocas de floración de las mismas, que varía, como ya hemos dicho, según la altitud.

Por otra parte, se citan sensibilidades al polen a la vez de árboles y Gramíneas, al polen de árboles, Gramíneas y malezas, etc., en individuos cuyas crisis riníticas o asmáticas se prolongan y no corresponden a una sola época estacional; creemos que, en estos casos, la sensibilidad múltiple es más bien

rara y que únicamente hay una sola clase de polen que actúa durante meses enteros. Esta supuesta sensibilidad múltiple es única, por ejemplo, al polen de Parietaria que tiene un largo período de polinización, siendo la influencia de los otros pólenes más bien secundaria o nula (ligera positividad cutánea o negatividad).

La sensibilidad a la Parietaria tiene lugar en ambientes en que vive el hombre, pues esta planta necesita para su desarrollo terrenos nitrogenados, que lo proporcionan detritus, excretas, etc.; esta planta, por dicha razón, no crece en pleno bosque, por ejemplo. La sensibilidad a las Gramíneas aparece en todos los sitios, incluso en el casco urbano de las grandes ciudades.

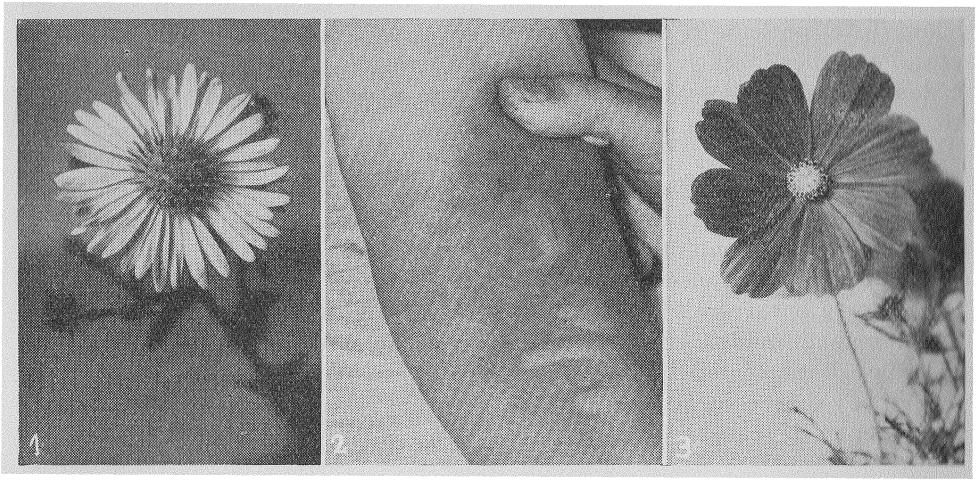


FIG. 9. — 1: Flor de Aster; 2: Tres cutirreacciones positivas a polen de Helianthus (Girasol) Rosa y Aster, y 3: Flor de Cosmos.

Los sujetos tienen crisis especialmente diurnas, a veces nocturnas, pero casi nunca exclusivamente por la noche; el interior de las casas no acostumbra a tener mucho polen, y el que existe después de las maniobras caseras, se precipita pronto de nuevo al suelo.

Existen individuos sensibles al polen que presentan parecidas molestias en un ambiente, por ejemplo, rico en polvo, así los almacenes, el cual solo actúa en el período álgido de la sensibilidad al polen, al de Parietaria —mes de mayo— y, en cambio, desaparecen las molestias fuera del período estacional, en pleno invierno, cuando entonces debería causar el polvo más trastornos de tipo alérgico; estos pacientes tratados con sólo extracto de Parietaria dejan de tener crisis estacionales tanto al polen como al polvo.

Si el sujeto trae la planta con polen en su flor, se puede aprovechar el mismo para hacer la cutirreacción correspondiente; hay individuos que traen un sinnúmero de ellas que, sin embargo, no son las causantes de su polinosis aunque forman parte del ambiente botánico en que vive o frecuenta dicho sujeto, y por el hecho de ser vistosas y olorosas, les dan más valor, y encubren, podríamos decir, a las responsables, apenas aparentes; ello ocurre

por ejemplo, en algunos individuos sensibles a la Parietaria, los cuales atribuyen sus molestias a las rosas vulgares cuando éstas, en realidad, apenas causan daños.

Se da el caso que familiares del paciente han cortado todas las rosas del jardín creyendo que eran las responsables de las molestias, explicables por el largo período de éstas, atribuibles a la floración prolongada de las diversas clases de rosas, cuando, en realidad, eran, casi siempre, otras plantas las responsables.

Si no se tienen los extractos a mano o bien éstos son muy incompletos, se impone el examen botánico del ambiente que rodea al enfermo; entonces puede encontrarse el polen responsable, procedente de plantas que crecen en el jardín del paciente o en campo cercano, cuyo polen extraído de la planta natural y aplicado encima de una escarificación, produce en el sujeto sensible los típicos pseudópodos característicos de alergia. Así se llegan a descubrir sensibilidades a la Parietaria, al Chenopodium, al Aster, Cosmos, Girasol, etc.

Sólo en casos excepcionales se recurrirá a las pruebas nasales, conjuntivales o en aerosol con polen, que, en caso positivo, dan origen a las características hinchazones conjuntivales de la mucosa nasal o de los bronquios, con todas las molestias consecutivas.

Si no se encuentra el polen, puede colocarse el aparato de Durham y sus portas, embadurnados con vaselina, en el ambiente del individuo sensible para que, diariamente, durante una o dos semanas, se estudien los pólenes recogidos y hacer luego las pruebas cutáneas correspondientes con mejor conocimiento de causa.

Diagnóstico diferencial

En sus comienzos, la polinosis pasa a menudo desapercibida, se consultan oftalmólogos, etc., pero su diagnóstico es fácil en los períodos avanzados. La historia estacional, el prurito nasal y ocular junto con la eosinofilia local, orientan acerca la naturaleza de la dolencia, comprobada en las escarificaciones muy positivas al polen sensibilizador — basta una pequeñísima cantidad del mismo para que se formen los típicos pseudópodos.

Tiene su importancia la prueba de la transmisión pasiva de suero del sujeto sensible a la piel de un testigo e inyección en éste, y en el mismo sitio, de extracto de polen correspondiente; pero hay que tener en cuenta que a veces existen reacciones de grupo que no son realmente específicas o falta toda reacción por existir pocos anticuerpos circulantes (SERAFINI).

RUIZ MORENO describe conjuntivitis primaverales por alergia bacteriana. Hay queratitis de tipo herpético, recidivantes, y muchas veces estacionales que no son polínicas. Las conjuntivitis vernales, en primavera y verano, no bien descifrables en cuanto a su etiología alérgica, muestran una hipertrofia de la conjuntiva alrededor de la córnea, especialmente en su parte inferior y no en la región central de la misma (SHELDON). No son polínicas las dermitis de contacto en los párpados, las quératoconjuntivitis flictenulares, las blefaritis marginales seborreicas, etc.

El resfriado común es fácil de eliminar, y aquel caracterizado por una rinorrea acuosa inicial y pronto descenso a las vías inferiores, tan común en los asmáticos, tampoco admite dudas; en ambos falta la eosinofilia en la secreción nasal. El coriza por sensibilización a polvo casero es más continuo, más vernal, duradero y con menos exacerbaciones espontáneas, a menos que haya exposición a gran cantidad de polvo; la mucosa es pálida, a trechos, y en la secreción hay escasos eosinófilos. La sensibilización por hongos no es tan característica y es más irregular que la de la polinosis; muchas veces falta la conjuntivitis o la rinitis. La de los pelos es de origen profesional y aparece al poco tiempo de estar el sujeto en este ambiente apropiado o poco después del descanso sobre una almohada de plumas; esta sensibilización es más bien cutánea (perros, gatos, etc.). Los alimentos dan quizá más asma; se inicia con tos y existen lesiones cutáneas asociadas, en general, de tipo urticariante.

URBACH menciona el aumento de virulencia de los estreptococos y estafilococos de la región nasal; hemos visto polínicos que tienen mayor número de catarros nasales vulgares durante el invierno, catarros que desaparecen gracias al tratamiento desensibilizante específico polínico, que, a su vez, actúa sobre los trastornos alérgicos estacionales.

Hay rinorreas no alérgicas debidas a trastornos vegetativos, endocrinos o bien que traducen simplemente procesos derivativos en ciertos cardíacos descompensados. Rinorreas que se asocian a infecciones, o debidas al aumento de anhídrido carbónico en la sangre. Corizas por falta de vitaminas, especialmente de la A, o por desnutrición. Rinorreas por infecciones en base pulmonar, lentas y duraderas.

Ebba STRANDBYGARD describe rinitis alérgicas debidas a infección focal, que se acompañan de dermografismo, cefalea, fatiga muy duradera, depresión, malestar general, etc., manifestaciones que pueden durar muchos años y que sólo la extirpación del foco origina una mejoría casi inmediata de los síntomas alérgicos; por consiguiente, se impone un cuidadoso examen de los dientes, de las amígdalas y de los senos. Si este individuo predispuesto tiene varios granulomas dentales, la extirpación de uno solo de ellos puede hacer desaparecer todos los síntomas, confirmándose, pues, la experiencia de Gorman, al afirmar que no hay pruebas suficientes de que los granulomas, de *motu propio*, causen una infección focal. También con ello no creemos expresar que la extirpación de las amígdalas debe ser la regla, sino más bien lo contrario: respetarlas en lo posible.

Hay que diferenciar las bronquitis con catarros descendentes que sobrevienen después de mojaduras. Las bronquitis secas de carácter crónico que sufren exacerbaciones invernales, en las que aparece enfisema con murmullo debil y espiración alargada y sin existir propiamente crisis de asma; esta bronquitis, con tos rebelde, quintosa, molesta e irritativa no se acompaña de eosinofilos en la expectoración. La bronquitis crónica con abundante secreción, en general, sin fuerte sofocación pero con frecuentes accesos de tos, los numerosos estertores húmedos de escasa resonancia en bases pulmonares permiten su diagnóstico; estas bronquitis, también con motivo de enfriamiento

sufren una recrudescencia y dan lugar a ruidos bronquiales intensos y ahogo que cede con la eufilina, si bien el paciente tiene que guardar cama.

El asma polínica puede ser intensa y aparatosa con gran enfisema obstructivo, tórax dilatado, expectoración perlada y rica en eosinófilos; los estertores húmedos son relativamente raros. En los asmas polínicas, el cuadro brusco y aparatoso puede ceder relativamente pronto y luego hacer el individuo vida normal, aunque con sibilancias en el tórax; casi nunca se ven manifestaciones cardíacas asociadas.

Los catarros descendentes infecciosos que de vez en cuando sufren los asmáticos inveterados, en general no se ven en los polínicos; aquéllos están más sujetos al cambio real del tiempo, al paso brusco de una temperatura a otra, a las variaciones climáticas, etc., mientras que los polínicos empeoran con tiempo relativamente bueno, con cielo despejado, temperatura más bien elevada, etc., claro está, en la propia estación.

«La polución del aire», o sea, las impurezas del mismo, afecta a muchos asmáticos inveterados, que en realidad no son polínicos.

La edad juvenil da más porcentaje de polínicos que la adulta. En esta última existe mayor número de fibrosos pulmonares o bronquíticos inveterados con su secreción nasal que moja y luego ensucia el pañuelo, cosa que no ocurre en los afectos de enfermedad por polen.

Química del polen

Ante todo interesa conocer la química del polen, lo cual nos permitirá tener ideas sobre muchos hechos biológicos, tan útiles y necesarios para comprender y tratar estas afecciones.

Múltiples son los ensayos para averiguar la composición del polen y, en particular, lo que interesa al sujeto alérgico, lo que sensibiliza y, por consiguiente inmuniza; pero aún no se ha llegado a conocer la pequeña fracción del mismo capaz de reaccionar con el organismo, ya que los métodos químicos habituales son demasiado groseros para descifrarla.

El polen tiene una composición muy compleja; en él hay almidón y proteínas muy activas. El polen sujeto a temperaturas elevadas, o a la dialización, o precipitación por distintas substancias químicas, siempre conserva una parte de substancia que es capaz de sensibilizar al organismo.

Una proteína cualquiera, en estado puro, no pasa por el dializador debido a su complejidad; la misma proteína inyectada origina choques intensos que son verdaderos fenómenos anafilácticos; desintegrada, pasa por el dializador y la inyección de algunos de los productos resultantes produce choques menos fuertes gracias a los anticuerpos incompletos, demostrables «in vitro» con los antígenos correspondientes, e «in vivo» por las reacciones cutáneas positivas; pero si las substancias proteicas aún son más desintegradas, algunas de estas porciones inyectadas no dan precipitinas, es decir, anticuerpos completos y, por consiguiente, choques anaflácticos, ni anticuerpos incompletos característicos de la alergia, pero sí cuerpos más simples que pueden hacerse evidentes «in vitro» mediante la prueba del colodión.

El extracto de polen que pierde todo su nitrógeno, ya total o proteínico todavía conserva parte de sus propiedades para sensibilizar o desensibilizar.

Para saber el valor de los extractos, desde el punto de vista químico y aun clínico, debe darse importancia al peso molecular. El del ragweed por ejemplo, es relativamente alto; el peso de una de sus dos moléculas es de 1.115; ambas contienen 36 átomos de nitrógeno libre y otros 4 antígenos pequeños, cuyo peso molecular es de 1.000. Este peso molecular global es mucho menor que el correspondiente al de la álbumina de huevo, que deducido de la velocidad de su sedimentación, es de 40.500 ó al de la seralbumina del caballo, que es de 66.900; estos dos últimos albuminoideos, inyectados en los animales, casi siempre producen reacciones anafilácticas; reacciones que apenas se dan con el polen, a menos que se inyecte en cantidad elevada. El polen inhalado da lugar a anticuerpos incompletos, no precipitantes, denominados reaginas, los cuales no son tan dañinos como los anafilactogenos o anticuerpos completos.

En el polen, por ejemplo, de *Phleum* (Gramínea) desintegrado se comprueban los siguientes aminoácidos: glicocola, alanina, treonina, valina, leucina, serina, arginina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, tirosina, prolina, oxiprolina; así como pigmentos, péptidos, carbohidratos, etc.; enzimas como catalasa, lipasa, invernasa, etc., cuya actividad es necesaria para que el polen conserve sus propiedades. El polen es, pues, un antígeno completo formado de muchas porciones que pueden reaccionar separadamente. Su estructura se asemeja a un mosaico y recuerda aquella que es propia de las células o bacterias, según LANDSTEINER.

En el polen de Parietaria, DI NARDO y NAVAZIO han separado los componentes alergénicos por medio de la cromatografía, encontrando una banda amarilla formada por los pigmentos, 4 bandas positivas de ninhydrina otra de cuerpos cetónicos y una última de substancias reductoras. De todas estas partes, la que corresponde a la ninhydrina es la más activa en cuanto a sensibilidad cutánea; las otras tienen un efecto alergénico menor. Por electroforesis, HARTER y ROSE han individualizado los anticuerpos sensibilizantes en las globulinas gamma.

WODEHOUSE, mediante la difusión en gel, en placas, ha encontrado antígenos y anticuerpos diversos, correspondientes al mismo polen. Igualmente, AUGUSTIN, sometiendo el polen al calor, a la separación electroforética o a la digestión proteolítica o en medio ácido o alcalino, obtiene antígenos fraccionales de reducida estabilidad, pero capaces todavía de originar reacciones cutáneas, etc.

Serología. — Los diferentes antígenos del polen dan origen en el organismo a sus reaginas respectivas, idénticas fracciones químicas de polen de diferente género, pero de una misma familia botánica, explican las reacciones de grupo con las correspondientes reaginas durante las pruebas. No todas estas fracciones antigénicas pueden dar alergia desde el punto de vista clínico; una de ellas es más importante que las otras, y ésta produce la correspondiente reagina alérgica. Incluso se llega a más: la reagina de un polen puede neutralizar a antígenos de pólenes diferentes; como, asimismo, los

antígenos de un solo polen pueden ser neutralizados por reaginas diferentes de diversa procedencia.

Así se explica que el polen de la gramínea *Phleum* no sólo neutralice las reaginas de gramíneas, sino también las de otros pólenes. Los de la familia de *Betuláceas* se relacionan entre sí, por sus antígenos; igual ocurre entre los de las *Amarantáceas* y *Chenopodiáceas*. Todo ello explica el diverso comportamiento inmunológico que puede no estar en relación con la clínica, pues ya hemos dicho que hay fracciones más importantes. Todo ello tiene relación con lo que se observa acerca la aparición e intensidad de reacciones cutáneas a pólenes diferentes; ello está bien corroborado en las correspondientes pruebas de dilución y neutralización «in vivo» e «in vitro».

El polen de *Phleum* y el de *Dactylis* reaccionan sobre los anticuerpos provocados por el polen de *Amarantus,* pero este último no puede desensibilizar a los sujetos que son sensibles al *Phleum* y al *Dactylis*.

Las reaginas séricas, en débil concentración, pueden ser neutralizadas por agentes terapéuticos no verdaderamente específicos y quizá aún de tipo no antigénico, y mejorar el sujeto; pero si las reaginas están en concentración alta y la hipersensibilidad es marcada, entonces sólo pueden ser neutralizadas y anuladas por las inyecciones parenterales del antígeno específico correspondiente.

FEINBERG ha descubierto anticuerpos en sujetos sensibles a la fiebre del heno por medio de la hemoaglutinación: anticuerpos reaccionales con el correspondiente antígeno fijado en los glóbulos rojos y tratados por el ácido tánico; anticuerpos que probablemente no son idénticos a las reaginas propiamente dichas.

Todo ello nos conduce a explicar que las pruebas de transmisión pasiva del suero, al poner de manifiesto los anticuerpos circulantes, pueden ser desiguales y no corresponder estrechamente al efecto alérgico; e incluso faltar los anticuerpos en la sangre, pero acantonados en los tejidos, especialmente en aquellos de «choque», en el pulmón o en la nariz, por ejemplo; de ahí la importancia relativa de estas pruebas de transmisión en la clínica.

Si el antígeno y su reagina están en relación correspondiente, más lo está el anticuerpo bloqueante que resulta de la inyección parenteral del antígeno, aunque hay autores que no admiten esta diferencia entre estos dos anticuerpos, reaginas o bloqueantes. Los anticuerpos bloqueantes no siempre impiden o anulan los correspondientes antígenos cuando éstos invaden el organismo a través de la mucosa respiratoria; pueden darse intensas reacciones morbosas aun en presencia de una gran cantidad de estos cuerpos bloqueantes en el suero sanguíneo, pero esto es la excepción. Los bloqueantes atacan y anulan también a las reaginas que, como sabemos, son la causa, en las pruebas, de las reacciones cutáneas y de la patología alérgica, en su unión con los antígenos. Ello nos explica, en la práctica, que el sujeto desensibilizado, o mejor dicho hiposensibilizado, no tiene crisis disneicas o riníticas, pero pueden encontrarse reacciones cutáneas —aunque menores— en las pruebas con los antígenos que anteriormente habían dado alergia, o viceversa, sujetos con reacción cutánea a pólenes que no son alérgicos, es decir,

que no tienen trastornos de esta naturaleza, pero que pueden tenerlos en el futuro, son alérgicos en potencia. La reacción cutánea a polenes diversos es de desigual valor clínico, pues, en general, entonces no hay concordancia entre la época de floración y la de los trastornos y las reacciones en la piel son menos —es decir, existen esbozos de pseudópodos.

Como se ve, la química del polen es muy amplia y diversa; si se conocen todos estos detalles inmunológicos, se comprenderá mejor que el tratamiento clínico debe practicarse con el polen principal, que es el que mas reacciona en la piel, y por él coincide la historia estacional polínica con la época de floración, cuya duración es amplia para unos pólenes y limitada para otros; pues, el polen principal es el verdadero específico y no sus similares de cada grupo botánico, siendo las inyecciones parenterales a base de aquel —o aquél— el mejor remedio curativo en eficacia y duración.

Tratamiento

El paciente polínico no se trata en los comienzos de su mal; solo la agravación o exacerbación de las molestias hace pensar en su etiología polínica, después de haberse verificado, y sin eficacia, cauterizaciones nasales, resección del tabique nasal e incluso operaciones radicales de la supuesta sinusitis maxilar.

Los antihistamínicos alivian, mitigan las molestias y, al principio, los pacientes no piden más; la autohemoterapia o las sales de cal aportan escasa mejoría.

Solo después de años estacionales, los individuos acuden al alergista quien no tarda en orientarse acerca la naturaleza de la dolencia, aunque no siempre se descubre el polen causal; pero, a medida que se tiene mas experiencia o se analiza más, se descubren nuevos casos que hubiesen pasado desapercibidos.

El tratamiento con el extracto polínico específico es lo mejor y debe substituir al clásico, en el asma, a base de yoduros, suero glocusado y cafeína. Las inyecciones pueden darse en todas las épocas, pero preferentemente en la preestacional; los enfermos acuden en el período coestacional.

En nuestro país, este tratamiento es a base de polen de Gramíneas, de Parietaria, de Plátanos, de Olivo, del de malezas o de Compuestas y algún otro.

Gramíneas. — Los enfermos sensibles a las mismas tienen sus trastornos en épocas bastante fijas, iniciándose las inyecciones 2 ó 3 meses antes del mes de abril o mayo, pudiéndose luego continuar durante la estación e incluso durante más tiempo, por medio de inyecciones intercalares, durante 2, 3 o 4 años sucesivos.

En los extractos de gramínea, los pólenes pertenecen al género *Lolium Dactylis, Poa, Agrostis,* etc., pero sobre todo al de *Phleum*. Nos hemos valido del *Pangramin terapéutico,* empezando las inyecciones con la concentración débil, luego mediana y, por fin, la fuerte; o bien de los extractos 1/1 desde la del 1/10.000, hasta el 1 por 100, pasando por la del 1/5.000 y la del

1/1.000; si el caso es antiguo y el asma es intensa, lo que produce fuerte hipersensibilidad, se puede empezar por concentraciones más débiles, como, por ejemplo, las del 1/100.000, de polen en medio líquido.

Se comienza por una décima de centímetro cúbico, por vía subcutánea superficial empleando una jeringa con aguja corta y de bisel romo, de modo que se formen edemas locales, los cuales invaden luego el dermis, formando pápulas en el mismo, de forma regular primero y con pseudópodos después. Las inyecciones se continúan, inyectando 2, 4, 7 décimas hasta un centímetro cúbico, con sus consiguientes intervalos, según dosis y reacción. Si se ha sobrepasado la dosis o las inyecciones son intramusculares, pueden sobrevenir pequeñas o medianas reacciones en forma de ojos salientes e inyectados, rinorrea acuosa, coloración violácea facial y en cuello, opresión torácica, sibilancias y ahogo, etc., que ceden a los pocos momentos de administrar una inyección de adrenalina.

Los extractos también pueden dosificarse, según su riqueza nitrogenada, mediante las unidades Noon. Cada unidad representa una décima de miligramo de nitrógeno total; o bien la unidad proteínica, que corresponde a una milésima de miligramo de nitrógeno proteico, precipitado por medio del ácido fosfotúngstico. La unidad Noon es la correspondiente al principio activo de una millonésima de gramo de polen, es decir, cada gramo de éste equivale a un millón de unidades Noon.

Con este tratamiento preestacional, estacional o perenne, el asma desaparece pronto, la rinitis tarda algo más. Si no hay asma y el caso no es antiguo, desaparece la conjuntivitis o rinitis al polen; de modo que el tratamiento precoz por polen impide la aparición de crisis asmáticas.

En Alemania emplean extractos de gramínea a base de polen de centeno *(Secale Cereale)*, extracto conocido con el nombre de Helisen; el tratamiento se empieza a primeros de marzo dando 5 centésimas de la concentración al 1/1.000, las que corresponden a 2 U.; a los 4 días se inyecta una décima de la misma, y así sucesivamente hasta llegar a últimos de junio, en que se inyectan 6 décimas de la solución al 1×2, que corresponden a 12.000 U.

En Inglaterra, John FREEMAN, uno de los primeros en dar inyecciones de polen, se vale de los extractos a base de *Phleum*, empezando por la solución del 1/1.000, hasta terminar con 6 décimas de la $\frac{1}{2}$, es decir, 12.000 U.; el mismo autor, al principio, utilizó el denominado procedimiento rápido. Consistía en inyectar cada 2 horas el extracto empezando por la dosis pequeña y aumentándola en un 10 a 20 por 100 de la dosis anteriormente dada; este tratamiento es fatigoso para el enfermo y para el médico —aunque hoy se revaloriza— lo que se prefiere el preestacional clásico.

BANCARD, en Inglaterra, fabrica y emplea distintas concentraciones de polen; empieza por la débil a primeros de enero y termina con la fuerte en mayo; en total, unas 22 inyecciones administradas por vía intramuscular.

FRANKLAND, de Londres, en período preestacional, usa los extractos de polen, en general a base de gramíneas, a dosis bajas o altas (100 U. Noon a 19.000), obteniendo mejores resultados con las dosis elevadas.

El Instituto Pasteur, de París, también prepara mezclas de polen en general de gramíneas, así como la casa Leti, de Barcelona.

Parietaria. La sensibilidad al polen de Parietaria es frecuente en Italia, en donde se preparan extractos comerciales, uno de ellos por Carpegna, de Florencia, desde dosis de 100 U. por centímetro cúbico a 10.000 U. otra intermedia de 1.000 U. Se empieza por una décima del frasco número 1, es decir, 10 unidades, hasta llegar al final de la segunda semana a 1 c. c., es decir, 150 unidades de una sola vez, administrando las inyecciones a días alternos en número de 6; luego se pasa a la concentración del frasco número 2, empezando por 2 décimas (200 unidades), hasta llegar al principio de la tercera semana a 1,5 c. c., es decir, 1.500 unidades, y por fin, al frasco número 3, 2 décimas (2.000 U.), hasta llegar, tres semanas después, a 1 c. c., es decir, 10.000 unidades, en número de 9 inyecciones. El tratamiento es alterno, luego bisemanal o semanal, los enfermos ven pronto desaparecer sus crisis respiratorias.

Árboles. — Hay el extracto de Plátano preparado por la casa Uda, de Amsterdam, desde 100 a 10.000 U. por centímetro cúbico. La casa Leti, de Barcelona, prepara extractos parecidos; así como la casa Abello, de Madrid, que, entre otros pólenes de árboles, contiene el del Olivo.

Plantas herbáceas. — En general, los extractos son a base de polen de Plantago, Chenopodium o de Compuestas. TABART obtiene buenos resultados con extracto de polen de las conocidas «margaritas». TUFT, de América, también tiene éxito con diferentes pólenes de Compuestas. Nosotros hemos utilizado los de Plantago y Chenopodium con buenos resultados; en tres floretas el polen de plantas de jardín.

Ya hemos dicho que el olor de ciertas flores (madreselva, jazmín, «dama de noche», etc.) es capaz de producir lagrimeo y rinorrea. URBACH destila estas flores y utiliza el líquido resultante, mezclándolo con pan y manteca que se ingieren.

Teniendo en cuenta que las hojas, el tallo o el fruto pueden contener el mismo antígeno que el polen, se ha utilizado como tratamiento la ingestión de comprimidos a base de semillas o frutos de plantas que producen fiebre del heno (HARTMANN). Este tratamiento no es tan bueno como el consistente en dar el polen por vía parenteral. FINBLATT y LOVE utilizan cápsulas con principio activo de polen para combatir la polinosis al «ragweed» o a las Gramíneas. La inhalación provocada de polen en los sujetos sensibles produce un mayor número de eosinófilos en la sangre, si no han sido tratados, mientras que en los tratados no ocurre.

Para impedir en cierto modo las reacciones focales o generales que pueden presentarse en el curso del tratamiento, han sido utilizados previamente los antihistamínicos; MAIETTA ha sido uno de los autores que más ha publicado acerca este medio protector de choques. STERBERG mezcla los antihistamínicos con extracto de polen.

Durante el embarazo pueden iniciarse señales de polinosis que reaparecen en los años venideros; en las embarazadas con fiebre de heno no [illegible]

contraindicada la desensibilización específica, pero debe ser hecha con mayores precauciones para evitar las consecuencias de choques generales.

Tratamiento psicosomático. — TUFT dice «que los trastornos psicosomáticos no pueden iniciar los síntomas de polinosis si falta el polen». Si bien es verdad que conflictos psíquicos o momentos emocionales pueden predisponer a la hipersensibilidad durante la época estacional, en general, vemos que en los antecedentes de los afectados no se descubren causas que favorezcan esta sensibilidad. Si existe cierto grado de intranquilidad o malestar en plena época estacional, lo creemos más bien en relación con las molestias alérgicas respiratorias, las cuales son más acentuadas en los días en que existe más polen en la atmósfera; las mismas desaparecen fuera de la época estacional o en la misma época si se ha hecho el tratamiento correspondiente. El médico debería evaluar con una observación o investigación cuidadosa todas las causas, antes de decir que la enfermedad es de naturaleza psicológica. Mucho se debe hacer para ayudar al paciente psiconeurótico, pero a condición que no sea olvidado el tratamiento alérgico (SHELDON, LOVELL, MATHEWS).

Los casos que cita la literatura de individuos con rinitis o asma en presencia de flores de papel, láminas representando prados, etc., corresponden más bien a la psiquiatría.

Tratamiento hormonal. — No se emplea mucho en la fiebre del heno; WILLIAMS, de Cardiff, hace objeciones en cuanto a su empleo duradero. FRIEDLANDER administra ACTH cada 6 horas, 100 mg diarios, reduciendo la dosis tan pronto se inicia la mejoría. KOELSCH, ROLLINS y RANDOLPH dan la ACTH en sujetos sensibles al «ragweed», con mediocres resultados. Otros autores utilizan la cortisona (J. GUERRIER). Más recientemente se emplea la prednisona en inhalaciones diarias de 2 mg, o la prednisolona inyectada en los cornetes inferiores, pero los resultados son muy medianos.

Si bien mejora el estado del sujeto, a la larga reaparecen las crisis; el tratamiento hormonal no substituye al polínico.

Si el individuo no ha sido tratado, o lo ha sido muy insuficientemente, es conveniente que permanezca en casa, con las ventanas cerradas, durante la época de mayor desprendimiento de polen.

En los Estados Unidos mucha gente tiene que desplazarse de los Estados donde crece abundantemente la ambrosía. Incluso las autoridades dictan leyes que tienden a inutilizar la planta o su polen, ya mecánicamente o por medio de nebulizaciones con productos químicos lanzados con avión. Pero, en España, no estamos en estas condiciones; el tratamiento específico es suficiente, aun en plena época estacional, y son rarísimos los que no mejoran con el polen inyectado, siendo también relativamente exigüo el número de nuestros polínicos, en comparación al de los países anglosajones.

Asma bronquial

Por G L WALDBOTT Detroit (Michigan)

Definición

A lo largo de este trabajo, el término Asma Bronquial quedará confinado al tipo de Asma Alérgico. Por esto, no trataremos sobre los diversos orígenes de los estertores asmáticos persistentes, periódicos o paroxísticos, que aparecen durante el curso de muchas enfermedades pulmonares y extrapulmonares. Algunos de estos estados los veremos bajo el epígrafe de diagnóstico diferencial.

El asma alérgica, llamada a veces asma atópica, representa una reacción específica debida a la sensibilidad para un excitante alergénico. En muchos casos, el médico no está en situación de identificar la causa o causas, cierta características clínicas separan con toda claridad este estado de la dispnea no alérgica.

Conocida desde Hipócrates, esta enfermedad fue descrita por vez primera y con toda clase de detalles por Salter, en 1860. En el año 1872 Leyden observó en los esputos unos cristales octaédricos que considero específicos de esta enfermedad. En 1882, Curschmann observa unas fibrillas brillantes en espiral, rodeadas de moco, que aún hoy llevan su nombre. En 1910, Meltzer fue el primero en relacionar el asma y la anafilaxia

Frecuencia

Pudiendo aparecer en cualquier edad, el asma se ha observado incluso a las pocas horas de nacer. Aparece más frecuentemente en la infancia que en los adultos. En la mujer, la pubertad y la menopausia parecen tener una determinada importancia en la producción de la enfermedad; sin embargo no existe una diferencia importante en la frecuencia entre hombres y mujeres. Mientras que ninguna raza determinada tiene una susceptibilidad especial para el asma bronquial, es evidente que la enfermedad es menos prevalente entre aquellos que residen en zonas en las que no abundan substancias capaces de inhalarse; por ejemplo, entre los esquimales o habitantes de regiones montañosas secas. La frecuencia no se afecta por el nivel económico social.

En los Estados Unidos, del 0,5 al 3 por 100 de la población sufre esta enfermedad. El asma es menos frecuente en Europa que en los Estados Unidos debido a la ausencia de la ambrosía, el más importante de los agentes causales en el continente americano.

Factores constitucionales

La tendencia para el asma, como para otras muchas enfermedades, es, en la mayoría de los casos, hereditaria. A la vez, los antecedentes alérgicos familiares son uno de los aspectos más importantes de la historia. Sin embargo, existe, sin duda, la posibilidad de que el asma sea adquirida como la producción de anafilaxia experimental y la dermatitis por contacto producida artificialmente en individuos no predispuestos. En tales casos (por ejemplo, el asma debida a los medicamentos), las repetidas entradas de un antígeno a intervalos espaciados, puede ser un importante factor en el desarrollo de esta enfermedad.

También en el asma adquirida los factores constitucionales tienen su importancia en el cuadro. La facilidad del paciente, o la falta de ella, para producir ciertos tipos de anticuerpos, el estado funcional de las glándulas pituitaria y suprarrenales, la facilidad para formar histamina y otros productos bioquímicos, para bien o mal del organismo, están expuestos a unirse al estigma constitucional del paciente.

Anatomía patológica

A pesar de que en algunos casos puede encontrarse en la fase final del asma una neumonitis, una descompensación cardíaca o una fibrosis pulmonar, estos estados, por lo general, no van asociados a la patología del asma. Su anatomía morbosa es completamente característica (KERN).

Macroscópicamente, los pulmones están distendidos y enfisematosos. Los grandes y pequeños bronquios contienen mucosidades pegajosas, algunas amorfas y otras en forma de espiral. Si la obstrucción de la luz es incompleta, podemos encontrar un enfisema intermitente; si es completa, atelectasia. Las mucosas que recubren los bronquios están inflamadas y edematosas y sus paredes engrosadas. Por lo general, el corazón no está dilatado.

Por examen microscópico, se observa que los bronquios y bronquíolos están llenos de fibrina y moco espeso, conteniendo eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden, hematíes, células polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas. La pared bronquial muestra un aumento en células en copa y una hialinización de la membrana basal. La capa muscular de los bronquios está hipertrofiada, las glándulas mucosas, congestionadas; en los casos crónicos existe un aumento del tejido conectivo. Los bronquios que contienen menos moco están contraídos evidenciando un espasmo. Los alvéolos de los pulmones están dilatados, la pared intraalveolar está distendida y frecuentemente rota. A menudo puede observarse una infiltración de eosinófilos en la pared bronquial y en el tejido peribronquial.

Fisiopatología

[illegible] puede interpretarse como una reacción de defensa [illegible] antígenos para los que existe sensibilidad, los cuales, estando dentro del organismo. Puede compararse a un proceso [illegible] por localiza y neutraliza a una bacteria dañina.

En [illegible] este proceso asienta principalmente en los bronquios. La [illegible] tiende a diluir y a eliminar el antígeno, la tos refleja ayuda [illegible] eliminación, la atracción de eosinófilos y otros leucocitos favorece la [illegible] del antígeno en innocuo, el enfisema presente en el asma tiende [illegible] el edema intralveolar y así previene la absorción del antígeno en la [illegible]

[illegible] mecanismo de defensa es deficiente en el asma incipiente, espe[illegible] la infancia y en niños que no desarrollan fácilmente estados [illegible] clínicos. En cambio, aparecen manifestaciones de shock anafi[illegible] muerte, tiempo atrás llamada «muerte tímica» (WALDBOTT). En la humana se observa linfocitosis, hiperplasia de las glándulas linfo[illegible] y edema alérgico en los pulmones seguido de una neumonitis [illegible] La presencia de edemas en otros órganos nos sugiere que el [illegible] productos perjudiciales ha entrado en el organismo.

El broncospasmo, el edema y la hipersecreción dependen de la actividad [illegible] del sistema nervioso autónomo, así como también la acción local del [illegible] Ello, a la vez, depende de la actividad de las glándulas [illegible] y pituitaria.

Al igual que la reacción inflamatoria, esta reacción de defensa de la [illegible] está asociada a ciertos cambios mórbidos producidos en gran [illegible] por la histamina y substancias similares formadas como resultado de la reacción antígeno-anticuerpo. Estos cambios explican la sintomatología del [illegible] La obstrucción parcial de los bronquios por broncospasmo y por muco[illegible], estimulada por la histamina, produce los estertores característicos [illegible] a los sonidos musicales que se oyen en los tubos de instrumentos de madera y metal parcialmente obstruidos. Un proceso similar tiene lugar en la nariz y en los senos llegando a dominar el cuadro clínico. Éste se acompaña de disnea, anoxia, tos, intranquilidad, deshidratación, desnutrición y una particular evidencia de infección.

Sintomatología

Manifestaciones clínicas. — El síntoma más característico del asma bronquial es la dificultad respiratoria o disnea en asociación con los ruidos que se oyen por auscultación y el tipo de respiración con estertores, sobre todo en la espiración. Todo esto se acompaña de un cierto grado de cianosis y un enfisema pulmonar más o menos intenso. Hay una cierta constricción y asfixia en los pulmones que, en los casos graves, puede dar lugar a una sensación de muerte inminente por asfixia. El paciente está sentado en la

cama. Para poder expeler el aire debe emplear la musculatura respiratoria secundaria. Tiene una sensación de peso en el tórax. La caja torácica se convierte en un todo rígido y se perjudica el recambio gaseoso.

La tos es el más molesto de los síntomas, seguido por la disnea. Durante la crisis asmática, la tos no es productiva. Cuando se le administra una medicación o durante el período de mejoría, la tos puede producir mucosidad. Ésta está diluida y es acuosa en las primeras etapas de la enfermedad. En los estados aún más crónicos, se vuelve espesa, amarillenta, filamentosa y de aspecto coriáceo. Los estertores mejoran temporalmente después que el paciente ha expectorado algunas veces.

Las crisis tienen tendencia a aparecer de noche. Regularmente, a cierta hora determinada, el paciente se despierta con tos y disnea. Durante varias horas lucha para expectorar el moco que ha acumulado mientras dormía. Después de esta expectoración, se siente completamente bien para el resto de la noche o también incluso para gran parte del día. Los ataques asmáticos pueden aparacer también regularmente y precisamente cada día a la misma hora. Sin embargo, en muchas ocasiones, no existe regularidad o periodicidad para los ataques.

Un síntoma secundario asociado a los ataques asmáticos es la coriza, la cual inaugura a menudo una crisis asmática o precede a su desarrollo en meses o años. Puede existir dolor torácico más o menos pronunciado, especialmente después de episodios prolongados de tos. En ocasiones existe ligera fiebre y especialmente en los niños dolor abdominal y vómitos. Estos últimos pueden constituir una acción refleja asociada a un período intenso de tos; puede ser debido a la ingestión de medicamentos o alimentos para los cuales exista sensibilidad, o pueden deberse también a procesos irritativos e infecciosos localizados cerca del diafragma. Puede existir o no dermografía generalizada o urticaria. También puede existir una tumefacción de las glándulas salivares, especialmente en los pacientes que toman yoduros. En los niños se observa hiperplasia linfoide y una congestión del timo. Esto se encuentra con menos frecuencia desde la aparición de la terapéutica con esteroides que tienden a disminuir la hiperplasia linfoidea.

Comienzo. — Existen distintas formas de empezar la enfermedad:

1.ª En la mayoría de los casos, la enfermedad se inicia por una sucesión de catarros crónicos nasales y respiratorios. Por lo general, una infección sinusal precede a la enfermedad. En ocasiones esto puede conducirnos a intervenir en los senos, extirpar pólipos nasales o intervenir un tabique nasal desviado. Estos episodios nasales y sinusales pueden representar verdaderas infecciones, pero a menudo representan una irritación alérgica de las membranas mucosas por substancias antigénicas, especialmente por antígenos inhalados.

2.ª En otros casos, las principales manifestaciones prodrómicas se localizan en el árbol bronquial superior. Frecuentes bronquitis y tos persistente inician los ataques. En 1928 describí en una serie de niños, por vez primera, esta tos no productiva parecida a la de la tos ferina, llamada bronquitis alér-

[illegible] broncoscópicos revelaron varios grados de edema de la [illegible] bronquial, asociada a hemorragias petequiales. Este estado se con[illegible] gradualmente en asma verdadera. En algunos niños el asma aparece [illegible] una tonsilectomía, especialmente si se practica durante las épocas [illegible] ción (SHELDON, LOVELL y MATHEWS).

En los niños, sobre todo, el asma bronquial puede iniciarse por [illegible] ejidos de neumonitis. La enfermedad febril acaba por desaparecer [illegible] gradualmente, aparecen los estertores. Este tipo de neumonitis [illegible] general, no es una infección primaria, sino que sería una reacción [illegible] pulmonar seguida de una infección secundaria.

Probablemente el más dramático comienzo del ataque asmático se [illegible] durante el shock alérgico agudo, tal como el shock por penicilina o [illegible] datos. También puede ser responsable la inhalación de antígenos, [illegible] ción de alimentos para los cuales exista una sensibilidad extrema [illegible] do aparece súbitamente y es extraordinariamente grave; a menudo [illegible] ma de edema cutáneo y de las mucosas (nasal, conjuntival, gastro[illegible] vejiga). Una vez apaciguado este estado agudo, persisten los es[illegible] gradualmente se transforman en asma.

Tipos clínicos. — Hay varios tipos de asma:

1.º Un individuo puede desarrollar un único ataque más o menos [illegible] con ciertos intervalos y, entre ellos, está completamente bien. Este tipo [illegible] ma se debe, por lo general, a un antígeno único o por lo menos a un [illegible] mero limitado de antígenos para los cuales es intensamente sensible. Por [illegible] plo, algunos ataques aparecen después de exposiciones repetidas a un [illegible] minado perro, o comiendo alimentos, como ciertas variedades de nueces, [illegible] cados, etc.

2.º En otros casos —con mayor frecuencia— el asma está presente [illegible] todo el año. Puede o no agravarse en verano por el polen o en [illegible] no por el polvo casero (cuando se enciende la calefacción) o por bac[illegible] cuando existen infecciones de las vías respiratorias altas. Este estado [illegible] manece inamovible durante meses y años. Mientras que pueden obtenerse [illegible] mejorías temporales por las medicaciones, el curso general no se [illegible] en forma apreciable. Este así llamado «status asthmaticus» representa [illegible] situación aparentemente irremediable. Sin embargo, la enfermedad puede [illegible] a sí misma y desaparecer por completo sin razón aparente.

3.º En ocasiones, los ataques asmáticos aumentan gradualmente en in[illegible] dad y frecuencia. Durante meses o años existe un enfisema, una pérdida [illegible] dual de peso, la expectoración se hace más difícil o cesa por completo. [illegible] escasa o nula respuesta al tratamiento y empeora progresivamente el [illegible] cambio gaseoso pulmonar. Desde que se conocen los efectos del tabaco en [illegible] ma alérgica, creemos que este estado se observa principalmente, sino [illegible] exclusivamente, en individuos asmáticos que son grandes fumadores.

4.º El llamado asma premenstrual en las mujeres nos merece una espe[illegible] atención en este punto. Comúnmente existe una agravación de los sínto[illegible] en el período premenstrual. Por lo general, la mejoría aparece al comen[illegible]

la menstruación. He observado un pequeño número de mujeres, por lo general después de la pubertad, en las que los intensos ataques de asma se limitaban al período premenstrual. Tres de tales pacientes murieron durante estos ataques. La terapéutica con estrógenos (antes de la era de los esteroides) fue ineficaz.

Complicaciones del asma

Las tres complicaciones más frecuentes del asma son las sinusitis, neumonitis y bronquiectasias.

Sinusitis. — La apropiada valoración del estado de los senos así como de las amígdalas en las enfermedades alérgicas, es de gran importancia debido a su aspecto terapéutico. Debemos tener en cuenta que la tumefacción amigdalar, la destilación de la mucosa nasal, la desviación del tabique, la opacidad de los senos por transiluminación son, por lo general, el resultado de un estado alérgico más que causados por el asma.

Por otra parte, la infección bacteriana aguda de la nariz y senos puede precipitar o agravar los ataques asmáticos. Además, el paciente con fiebre de heno sabe que las mucosas nasales y sinusales con la existencia de alteraciones alérgicas son más susceptibles a la infección. Así, pues, el papel de la infección sinusal debe valorarse juiciosamente en cada caso para saber si la infección o la alergia constituyen el problema principal. Los rayos X, mostrándonos la mala transparencia de los senos, no nos proporcionan la respuesta de si prevalece la infección o los cambios alérgicos.

Neumonitis. — Durante el curso del asma pueden encontrarse varios tipos de neumonitis. La valoración clínica de cada uno de ellos puede presentar dificultades.

1.° La neumonía puede deberse a los gérmenes comunes de la enfermedad, en la forma corriente. Es difícil precisar si su curso es o no es más violento y fulminante que en un individuo normal.

2.° En el asma de corta duración, especialmente en niños, aparece un cierto tipo de neumonitis que debe mirarse como parte del cuadro clínico del asma. Es la llamada «neumonía», la cual nos dice a menudo el paciente que ha sido la causa del primer ataque de asma. Primariamente no se trata de una infección bacteriana, sino de un edema alérgico que llega a ser infiltrado con leucocitos en pocas horas.

Por ejemplo, un individuo de 35 años de edad que había gozado siempre de perfecta salud, súbitamente presentó un cuadro caracterizado por la presencia de tos, estertores y shock pronunciado después de entrar en un gallinero. Después de seis horas siguió con temperatura moderada, que duró tres días. Este episodio marcó el comienzo de una larga serie de crisis asmáticas primariamente debidas a las plumas de palomos. En otro caso (descrito con detalle en WALDBOTT y SNELL, *J. Pediat. 6:* 229, 1935), un niño desarrolló shock y fiebre poco después de la ingestión de leche. Las secciones patoló-

El pulmón de este paciente demostraron con toda claridad como por acción de edema llegaban a infiltrarse por leucocitos.

La atelectasia resultante de la obstrucción de pequeños bronquios ocluidos, puede explicar las neumonitis secundarias. Cuando se ocluyen grandes obstruidas, el cuadro clínico es de neumonitis, como de la radiología en una niña de dos años de edad con asma alérgica moco obstruía un bronquio grande produciendo fiebre y consolidación en esta zona por varios meses. Este estado mejoró rápidamente después de la aspiración broncoscópica del moco y de tratar la cicatriz residual en el bronquio. Mientras que la complicación de tan grandes áreas pulmonares es relativamente rara, durante los ataques asmáticos es frecuente la existencia de pequeñas lesiones debidas a la obstrucción de bronquios pequeños.

El «Síndrome de Löffler» se le ha prestado mucha atención. Es de tipo neumónico y se caracteriza por la aparición de fiebre, leucocitosis y eosinofilia. Estas lesiones son transitorias, apareciendo en varias partes de los pulmones y en diferentes momentos. Se cree que este estado sería originado por reacciones alérgicas en los vasos capilares de los pulmones (véase artículo de A. SYLLA).

Bronquiectasia. — Las verdaderas bronquiectasias, tanto las saculares como las cilíndricas, son complicaciones raras del asma alérgica (WALDBOTT y colaboradores). Ello se demostró por el estudio de 28 casos que habían manifestado síntomas de bronquiectasia, como hemorragias, persistencia de expectoración purulenta y estertores en ciertas partes del pulmón junto con ataques asmáticos y enfisema. Por otro lado, la broncografía demostró que la dilatación temporal de ciertos segmentos pulmonares desaparecía por completo en subsiguientes exámenes, cuando el estado asmático había remitido. A este estado le hemos llamado pseudobronquiectasia, pues se considera como un proceso reversible para el que no está indicada la cirugía.

Complicaciones poco frecuentes del asma bronquial. — Estas complicaciones se hallan recopiladas en la tabla I.

Algunas son el resultado de la obstrucción por tapones mucosos, por exceso de secreción mucosa y otros orígenes. La atelectasia de todo un lóbulo, debida a la obstrucción por un tapón mucoso, es de gravedad, pues indudablemente conducirá a una muerte rápida, aunque hasta la fecha no hayamos visto ningún caso, la autopsia aporta algunos.

La broncoestenosis se caracteriza por frecuentes episodios febriles y por persistentes estertores localizados. El enfisema subcutáneo y mediastínico es muy raro. Se debe a la ruptura de ampollas enfisematosas cerca de la superficie de los pulmones. Los accesos de tos pueden conducir a hemorragias conjuntivales y nasales. He visto dos casos con intensas hemorragias retroperitoneales. En ausencia de cualquier explicación satisfactoria para este estado, me inclino a atribuir estas hemorragias a los excesos de tos. Sin embargo, no hay ninguna prueba que justifique esta opinión.

En cuanto a la degeneración quística del pulmón, he observado a un paciente de 53 años de edad en el cual, prácticamente, todo el espacio pulmonar izquierdo estaba ocupado por un único quiste. Era intensamente alérgico, especialmente para el polen. La extirpación quirúrgica de este quiste fue muy efectiva. En los asmáticos con tendencia a excesos de tos no es infrecuente encontrar hernias inguinales y distensiones sacroiliacas.

TABLA I

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DEL ASMA

Complicación	Primeras manifestaciones	Tratamiento
Por tapones mucosos:		
Atelectasia lobular.	Shock; dolor torácico; desviación del mediastino.	Aspiración broncoscópica y lavado.
Atelectasia lobulillar.	Estertores localizados; agravación y enfisema compensador.	
Bronquiectasia.	Expectoración persistente de moco purulento; estertores en la base del pulmón.	Aspiración broncoscópica; antibióticos; lobectomia segmentaria.
Broncostenosis.	Estertores localizados persistentes; episodios febriles súbitos.	Dilatación broncoscópica; lobectomia segmentaria.
Por tos:		
Enfisema subcutáneo.	Tumefacción localizada o generalizada.	Conservador, o incisión.
Enfisema mediastínico.	Crepitación; presión sobre la tráquea.	Aspiración del aire; mejorar la tos.
Neumotórax espontáneo.	Ausencia de los sonidos de la respiración; desviación de mediastino.	
Degeneración quística del pulmón.	Enfisema extremo: estertores persistentes.	Quirúrgico.
Fractura espontánea de las costillas.	Dolor a la inspiración y palpación de las costillas.	Inmovilización del tórax.
Por anoxia:		
Convulsiones (en los niños).		Evitar los antihistamínicos.
Síncope (en los adultos).	Cianosis extrema.	Recuperación espontánea; venisección.
Por otros orígenes:		
Neumonitis.	Estertores localizados; fiebre, leucocitosis; si es extensa, condensación.	Antihistamínicos en las crisis; después, antibióticos.
Hiperplasia linfoide.	Aumento de la disnea.	Irradiaciones de los ganglios del hilio.
Fibrosis pulmonar.	Estertores persistentes.	Sintomático; esteroides.

En el asma también pueden aparecer síncopes a causa de la tos. El paciente se pone cianótico y colapsado, se recobra prontamente en pocos segundos o minutos, sin efectos posteriores. Su frecuencia sería de uno por cada doscientos pacientes (DERBES y KERR). Pueden aparecer convulsiones durante las crisis asmáticas; juzgando por mi propia experiencia, especialmente en muchos niños, esta complicación es rara.

Diagnóstico

En este epígrafe debemos considerar los tres puntos siguientes: 1) Procedimientos diagnósticos. 2) Diagnóstico diferencial y, 3) Diagnóstico final.

Procedimientos diagnósticos

Historia. El hacer una historia cuidadosa para la valoración de la alergia es de tanta importancia en el asma como en cualquier otra enfermedad. Deben interrogarse unos pocos puntos clave, los cuales constituyen una ayuda de gran utilidad en orden a establecer una orientación precisa.

Debe tenerse en cuenta los antecedentes familiares del paciente con respecto a sus posibles padecimientos alérgicos, teniéndose en cuenta tanto los familiares secundarios como a la más inmediata familia. Es importante la historia colateral de otras enfermedades alérgicas en el paciente. La fecha de aparición de los ataques, especialmente la agravación que aparece poco después de la estación de la fiebre del heno, sugiere el asma alérgica en un paciente con estertores.

Lo más importante es la cuestión de si el estado asmático ha estado o está en el momento presente asociado con síntomas nasales. Su presencia es indicativa de asma. La expectoración masiva y las pequeñas hemorragias pulmonares sugieren la posibilidad de bronquiectasias. La constante pérdida de peso es compatible con el diagnóstico de asma, pero apunta hacia la posibilidad de una neoplasia bronquial u otras enfermedades consuntivas. Finalmente, si el paciente es un fumador con estertores de gran duración, su así llamado «asma» puede ser debida exclusivamente por el hecho de fumar y no tener relación con la alergia. La presencia de síntomas gastrointestinales sugiere una alergia alimentaria, así como la irritación nasal o conjuntival, una alergia por substancias inhaladas.

La *Examen físico.* — Los médicos experimentados a menudo pueden juzgar un asmático alérgico a primera vista. Raramente duerme en posición horizontal, sino que necesita estar semisentado. Su paladar abovedado, el canal estrechado, la posición irregular y hacia adentro de la punta de los dientes, la estrechez de la mandíbula y, finalmente, la tendencia a la pobreza, son síntomas antiguos y resultantes de alergia respiratoria alta crónica, para el diagnóstico. La característica palidez y el edema de la mucosa nasal, a veces asociada a conjuntivitis alérgica y edema periorbitario, apuntan hacia el asma alérgica. Las deformaciones torácicas nos indican el curso crónico de la enfermedad. En los adultos, la cifosis o la forma completamente desarrollada de barril; en los niños, la tendencia al tórax de paloma o en embudo, sugiere asma alérgica. Durante la inspiración puede observarse la acción de la musculatura respiratoria accesoria. Por percusión, puede comprobarse fácilmente la excesiva expansión de los pulmones y el

descenso del diafragma debido al enfisema. Por auscultación, es aparente el limitado recambio gaseoso especialmente en las bases. Si los estertores están constantemente limitados a una zona determinada de los pulmones mientras que otras partes están menos afectadas o no lo están en absoluto, deberemos sospechar un proceso localizado en un segmento determinado del pulmón —como, por ejemplo, una obstrucción bronquial parcial por cuerpo extraño o moco, un proceso infeccioso localizado o una estenosis bronquial—. Los estertores principalmente concentrados en la zona de bifurcación tráqueo-bronquial, sugieren un síndrome respiratorio debido al tabaco, sobre todo si están asociados a una inflamación crónica de la mucosa faríngea. Cuando los estertores persistentes están confinados principalmente en las bases, puede sospecharse una dilatación de los bronquíolos por moco o una bronquiectasia. Los estertores en ambas bases indican el comienzo de una insuficiencia congestiva.

La matidez cardíaca está, por lo general, reducida y los sonidos cardíacos se oyen distantes debido a la marcada distensión pulmonar. La taquicardia no es necesariamente indicación de una cardiopatía. Muchas drogas empleadas en el asma y además los trastornos de la función pulmonar tienden a aumentar el trabajo cardíaco. La presión sanguínea puede ser o no baja en el asma. El examen abdominal y neurológico es negativo. Los dedos tienden a mostrar cianosis y, en ocasiones, presentan la forma de palillo de tambor. El enfisema torácico en ocasiones persiste después de la remisión de un ataque. Por otra parte, si todos los signos físicos de asma bronquial están ausentes, no podemos desechar la enfermedad. Después de la remisión de un ataque, el examen torácico es a menudo completamente negativo.

C) *Pruebas de laboratorio.* — Tres pruebas de laboratorio tienen una gran importancia en la valoración de un caso de asma: el hemograma completo, el examen del esputo y de las secreciones nasales y los estudios de la función pulmonar.

HEMOGRAMA. — El recuento de la hemoglobina y de los hematíes nos indicará el grado de hemoconcentración resultante de la anoxia. Por lo general, es paralelo al grado de cianosis y da alguna indicación de la severidad del fallo pulmonar.

El recuento de los leucocitos es importante, ya que nos indica si hay o no infección; ésta puede haber provocado o estar superpuesta al estado asmático. La leucocitosis, juntamente con un tiempo elevado de la sedimentación de los eritrocitos y una desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, nos ayudará a determinar si el tratamiento con antibióticos está indicado o no. Por otro lado, una eosinofilia alta nos indicará que estamos ante un estado alérgico y que, al mismo tiempo, la infección es de menor importancia. Sin embargo, el grado de eosinofilia no guarda relación con la intensidad ni con el pronóstico de la enfermedad.

ESPUTOS. — El examen de los esputos es de gran importancia. Cuando son espesos y purulentos indican infección. En ocasiones pueden ser secos en pacientes deshidratados. En las fases iniciales de un ataque son fluidos y acuosos. La cantidad varía enormemente. Se producen mayores cantidades en los casos crónicos que en las fases agudas. En ocasiones pueden observarse, al examen macroscópico, unas substancias como granos pequeños y duros, similares a la tapioca: son las llamadas perlas de Laennec. Pueden encontrarse espirales de moco espeso y viscoso en los pequeños bronquíolos. Son los llamados espirales de Curschmann.

Microscópicamente podemos hallar los cristales de Charcot-Leyden. Son delgados como agujas e incoloros, son pirámides exagonales de doble punta, variando su tamaño de 1/6 a

... sin embargo no son específicos para el asma, ya que pueden aparecer en ... enfermedades.

... La presencia de eosinófilos es particularmente en gran porcentaje (hasta ... de todos los leucocitos). Cuando se encuentran en grandes cantidades ... son presentes en la sangre y en las otras secreciones mucosas (... conjuntiva. Su número decrece materialmente cuando aparece una ... de un tratamiento con esteroides.

... un frotis de los esputos y cultivos bacterianos para valorar una ... especial ayuda para tratar el tipo crónico infeccioso de asma. Los ... en los esputos. Sin embargo, su significado no está claramente ... tutar una contaminación secundaria. Las monilias en el esputo pueden ... cuerdo con antibióticos. Son de gran valor los estudios de sensibilidad ... el tratamiento con antibióticos.

... FUNCIONALISMO PULMONAR. — Actualmente se ha puesto mucho interés en ... tudio de la valoración de la función pulmonar del paciente (COMROE ... Indudablemente estas pruebas son una ayuda, especialmente para el ... un gran interés para el investigador más que para el médico, sobre todo ... hayan interesados en probar nuevas medicaciones. La observación del grado ... la cianosis y disnea, y de la respuesta del paciente a la medicación, son ... un valor para el médico, tanto como las pruebas de laboratorio.

... *vital* Probablemente la prueba del funcionalismo pulmonar más sencilla ... considerable valor práctico es la medida de la capacidad vital. Ésta determina la ... que el paciente puede exhalar desde una inspiración máxima hasta el final ... también máxima, normalmente entre el 70 y el 80 por 100 de la capacidad ... vital.

... cantidad consta de: 1.º, el aire complementario total, que es el inhalado en una ... forzada más la cantidad de aire inhalado normalmente, aproximadamente de unos ... ; el aire corriente, que puede definirse como la cantidad de aire inhalada en una ... normal, aproximadamente de unos 500 c. c.; 3.º, el aire suplementario o de reserva ... puede espelerse voluntariamente después de una espiración normal, y que es de ... de los 1.000 c. c.; 4.º, finalmente, el llamado aire residual, que sería la cantidad ... permanece en los pulmones a pesar de todos los esfuerzos que se hagan para ... te último suma unos 1.500 c. c. ó del 15 al 35 por 100 de la capacidad total ... además, existe un pequeño espacio muerto de aire (*) que se localiza en los ... bronquios principales, el cual no participa activamente en la respiración; aproxima ... de 150 c. c.

... de determinar la capacidad vital total, actualmente se mide la cantidad de aire ... durante los primeros tres segundos de respiración, es la llamada «capacidad vital ... da» («timed vital capacity») por medio de un vitalómetro. El 83 por 100 del ... se elimina dentro del primer segundo y, el 97 por 100, en los tres segundos. ... una mayor precisión en la medida de la función pulmonar, se emplea la prueba ... máxima capacidad respiratoria. Es de mayor importancia que la capacidad vital ... del paciente que respire con todas sus fuerzas por un período determinado de tiempo ... lo general de 12 a 15 segundos. Su respiración se dibuja en un cilindro móvil registran ... las excursiones respiratorias. Una plumilla secundaria suma dichas excursiones ... Con esto puede calcularse la cantidad de aire que el paciente puede ventilar en ... minuto con el máximo esfuerzo, normalmente es de 125 a 170 litros por minuto.

Otra prueba para el funcionalismo pulmonar sería el equivalente ventilatorio, el cual ... la proporción entre el volumen-minuto respiratorio (en litros) y el consumo de oxígeno ... centímetros cúbicos por minuto. La proporción normal está comprendida entre 2 y ...

El índice de velocidad del aire es la proporción entre el porcentaje de la capacidad ... máxima y el de la capacidad vital normal del paciente. En los asmáticos ...

(*) Es el llamado «espacio perjudicial», porque es un aire que no tiene interés ... cional.

índice puede ser de alrededor de 0,35. La tasa de eliminación de nitrógeno pulmonar, mientras se respira en una atmósfera de oxígeno puro, está aumentada en el enfisema debido a la escasa mezcla de gases en los pulmones. El valor normal en una prueba respiratoria única es de un 1,5 por 100 de nitrógeno en 500 c. c. de aire alveolar espirado. En el asma puede haber hasta un 12 por 100.

La presión arterial pulmonar puede medirse por cateterización cardíaca. En el enfisema la presión está elevada.

La medida del oxígeno arterial saturado es un procedimiento útil, especialmente si se combina con el contenido de CO_2 arterial. La concentración del hidrógeno ión de la sangre en unidades pH, especialmente cuando se combina con la tensión del CO_2, es importante para valorar el grado de acidosis respiratoria.

Otros procedimientos. — Los otros procedimientos de laboratorio son de un valor escaso o nulo en el asma. La orina puede mostrar eosinofilia si hay leucocitos. El análisis del jugo gástrico muestra con cierta frecuencia una acidez gástrica baja o incluso aclorhidria, aunque esto no es constante en el asma.

Desde la introducción del tratamiento con esteroides, se han usado dos procedimientos para valorar dicho tratamiento: la determinación de la cantidad de eosinófilos circulantes que, por lo general, es elevada en el asma. Los valores normales oscilan entre 50 y 300 células por centímetro cúbico.

Para la prueba de Thorn, el recuento de los eosinófilos circulantes se hace en ayunas, a continuación se inyectan por vía intramuscular 25 miligramos de ACTH acuosa. Cuatro horas más tarde se vuelve a contar el número de eosinófilos circulantes. Si se halla un descenso del 50 por 100 de los eosinófilos, indica que la glándula suprarrenal funciona adecuadamente y que el paciente responderá al tratamiento con ACTH.

Examen radiológico. — El examen radiológico del tórax en el asma tiene más importancia para excluir otras lesiones complicadas que para diagnosticar el asma por sí misma. No existen signos específicos de asma alérgica excepto cuando hay evidencia de un enfisema. Este último consiste en la hiperdistensión de los pulmones, el aumento de la transparencia, la depresión y la limitación de movimientos del diafragma, el aumento de la anchura de los espacios intercostales y la posición horizontal de las costillas.

Precozmente en la enfermedad, un aumento de la sombra del hilio indica una hiperplasia linfoidea. A medida que avanza, puede observarse un engrosamiento peribronquial. La extensión de las lesiones pulmonares hacia las bases sugiere un pequeño grado de bronquiectasia. El corazón es, por lo general, normal o incluso más pequeño debido a la hiperdistensión pulmonar.

La radioscopia torácica puede proporcionarnos datos en cuanto a la función pulmonar. Nos muestra la rapidez con que puede entrar y salir el aire, el mecanismo de la respiración, ya sea diafragmática, abdominal, intercostal o accesoria, la posición y motilidad del diafragma o la quietud o movilidad del hilio y mediastino.

La broncografía es raramente necesaria en el asma alérgica. Con ella se puede determinar el grado de dilatación bronquial, la presencia de bronquiectasias u otra patología pulmonar. Se han señalado accidentes con este procedimiento en personas sensibles al medio de contraste. Además, si los bronquios están ya llenos de espesas mucosidades, como es frecuente en los casos de asma crónica, la inyección de un aceite puede contribuir a la asfixia. Así, pues, debe tenerse gran precaución en la utilización de este procedimiento y no debe emplearse si no es necesario.

Diagnóstico diferencial

El problema debe considerarse desde tres puntos: A) Enfermedades que simulan asma, B) Enfermedades que coinciden con el asma, y C) Enfermedades que complican el asma.

Enfermedades que simulan asma. — Cuando nos enfrentamos con un caso debemos recordar la famosa frase de CHEVALIER JACKSON «toda tos ronca es asma. Puede ser cualquier cosa, desde un cacahuete en los bronquios, hasta un cáncer de pulmón». La obstrucción parcial de los bronquios por cualquier causa produce estertores, así como la mucosidad, el edema o cualquier presión externa. Por esto, en el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta una gran variedad de enfermedades pulmonares y extrapulmonares. Asimismo, prácticamente, cada enfermedad pulmonar puede producir un cierto grado de estertores. La neoplasia pulmonar debería considerarse siempre en primer lugar, ya que la vida del paciente depende de un diagnóstico precoz. En el cáncer de pulmón las dificultades respiratorias dependen de la localización y tamaño del tumor. El carcinoma que se origina en los bronquios y ganglios del hilio produce estertores más intensos que los estertores más localizados en una zona determinada del tórax, especialmente si aumentan gradualmente en intensidad, deberá hacernos sospechar esta enfermedad.

Otro en importancia, teniendo en cuenta su frecuencia, está el *síndrome catarral del fumador*. Esta enfermedad varía en intensidad desde un catarro de las vías altas asociado a faringitis hasta unos moderados síntomas bronquiales, estertores y disnea, especialmente por la mañana. Acompaña a todo ello una cierta tendencia a sufrir infecciones de las vías respiratorias bajas, dolores torácicos y ronquera. Si el asma persistente crónica, antiguamente llamada intrínseca, no presenta síntomas clínicos de alergia y no cede con el tratamiento alérgico, debe sospecharse del fumar como causa. Esta enfermedad, por lo general, conduce al «cor pulmonale» y eventualmente es de evolución fatal.

La bronquitis crónica por infección bacteriana o por polvos químicos puede ser de carácter paroxístico y estar asociada a muchos estertores. En la neumonía pulmonar por fungi, los estertores son menos pronunciados, los esputos abundantes y puede haber fiebre.

En la *neumoconiosis* o «asma de los mineros», la disnea es muy marcada y los estertores aparecen especialmente durante las últimas fases de la enfermedad. La historia profesional de exposición al polvo y los típicos datos radiológicos facilitan el diagnóstico.

En los niños, las crisis periódicas y recurrentes de estertores pueden deberse a *tuberculosis de los ganglios del hilio*. Aquí la disnea es de carácter inspiratorio y a veces se acompaña de estridor.

Los *cuerpos extraños* en los bronquios producen estertores que no se diferencian de los del asma. Puede tener un curso crónico. La mayor intensidad de los estertores se localiza siempre en la misma zona. Esto sugiere el diagnóstico correcto.

Entre las *enfermedades extrapulmonares* debe considerarse el aneurisma aórtico, los tumores mediastínicos y la excesiva dilatación cardíaca, así como la dilatación del tiroides y del timo. En la mayoría de estos estados, la disnea es de carácter inspiratorio. Si acompañan a la tos una afonía crónica y estertores, puede pensarse en una parálisis de las cuerdas vocales, la cual puede deberse a una cicatriz que lesione el nervio recurrente o a la presión de un tiroides dilatado o a un aneurisma.

Es imposible enumerar y describir todas las enfermedades que pueden simular asma. Como curiosidad, he visto dos casos de estenosis esofágicas en los que el diagnóstico de asma bronquial fue seriamente considerado por competentes gastroenterólogos antes de que se utilizasen los rayos X. La presión de la zona dilatada encima de la estrechez causaba la disnea y los estertores. En otro caso de disnea y estertores de muchos años de duración, se encontró era producida por un empiema calcificado interlobar.

Los trastornos funcionales de la respiración pueden simular asma: el paciente se queja de un tipo de disnea sin tos y estertores. Es incapaz de hacer una respiración completa satisfactoria y puede tener molestias considerables. También puede padecer náuseas, vómitos, aerofagias y flatulencias. Estos síntomas no le despiertan por la noche. Esta enfermedad desaparece rápidamente cuando se advierte al enfermo acerca de su causa y de su benignidad.

B) *Coincidentes con el asma.* — A pesar de que las enfermedades antes mencionadas también pueden aparecer junto al asma alérgica, en este apartado estudiaremos tres estados con mayor extensión debido a su relativamente alta frecuencia y también debido a que existen muchas discrepancias en la literatura sobre sus relaciones con el asma. Son la tuberculosis, las cardiopatías y las enfermedades de la glándula tiroidea.

Tuberculosis. — La coincidencia de tuberculosis y asma es frecuente en los hospitales de tuberculosos. Podemos señalar las siguientes situaciones:

1.ª Los estertores asmáticos aparecen durante el curso de tuberculosis debido a la tumefacción de las glándulas tuberculosas, estrecheces de los bronquios, moco y material caseoso que se aloja en los bronquios. Esto produce broncospasmos y estertores en pacientes que no son alérgicos.

He visto casos en los que los estertores persistían mientras progresaba satisfactoriamente la curación de la tuberculosis.

2.ª El asma alérgica puede complicarse con la tuberculosis. Aunque raro, durante el curso de la enfermedad pueden desarrollarse infecciones respiratorias altas. En uno de tales casos, en el que no se logró mejoría alguna dentro de los primeros diez días, los rayos X revelaron un pequeño foco tuberculoso agudo. El examen de laboratorio descubrió la presencia de bacilos tuberculosos.

3.ª El asma alérgica puede originarse en un paciente tuberculoso. En diversas ocasiones he observado asmas polínicas estacionales originadas durante el curso de una tuberculosis. En el tratamiento de tales pacientes con extractos antigénicos, debe tenerse gran cuidado con las reacciones generalizadas que pueden reactivar las lesiones tuberculosas.

En varios pacientes asmáticos con tuberculosis curada, he obser
reacciones cutáneas a la tuberculina, mientras que las prueba
para la alergia no fueron concluyentes. Aunque tenían ante
de alergia, no respondían al tratamiento alérgico. Una ve
tratamiento tuberculínico con muy pequeñas dosis, estos paciente
completamente de su asma. Podían haber sido primariamente sen
tuberculina.

Al considerar la asociación del asma con las enferme
debemos excluir en primer lugar el asma cardíaca verda
de una disnea de tipo paroxístico acompañada de una respira
que aparece, sobre todo por la noche, en individuos que
la mitad de la vida y están afectos de hipertensión. Los pa
tremadamente graves, requieren opiáceos y aminofilina. Esta
acompaña de una insuficiencia del ventrículo izquierdo, hiper
monar, enfisema pulmonar y edema de pulmón. Los rayos X
cardiografía ponen de manifiesto una cardiopatía. El tiempo de
inquinea está prolongado.

La tos cardíaca es el síntoma principal de la descompensación del
parece en coexistencia con el asma bronquial. Apuntan hacia esto
la presencia de estertores húmedos consonantes en las bases pulmo
nocturia y la disnea de esfuerzo progresiva. Todo ello no debe con
con el asma cardíaca.

Hay varias controversias sobre si el paciente asmático es más pro
a desarrollar una enfermedad cardíaca que un individuo normal
monar, comunes en el asma sugieren esta posibilidad: la disnea de
la taquicardia. Interpretando algunas estadísticas, podemos dar
de los siguientes hechos: la enfermedad cardíaca es muy común
presente en una persona asmática, la dilatación cardíaca puede, por
contribuir a la disnea del asma. La congestión pulmonar de la des
cardíaca acrecentaría este efecto. Además, el uso continuado
como la efedrina y la adrenalina en el asma, produce taquicardia y,
temos, puede conducir a una lesión cardíaca.

Sin embargo, es improbable que el asma alérgica sin complicaciones pul
permanentes (como enfisema o fibrosis pulmonar) conduzca a alte
importantes en el corazón, por las siguientes razones: 1.º En un
de asmáticos es muy rara la evidencia de una insuficiencia
Los estudios radiológicos en pacientes con asma, aun en aque
duración, no muestran dilatación cardíaca. 3.º Los cambios elec
observados en las personas asmáticas no son notables,
durante los intervalos libres de asma no muestran, por lo
alguna. Esto está de acuerdo con los datos cardíacos obser
en las necropsias de los asmáticos. Ocasionalmente puede haber una
dilatación aguda del corazón derecho; por otra parte no hay cambios que
indiquen enfermedad crónica.

Pseudo. Entre algunos médicos existe la firme creencia de que el
hipercondriasmo juega cierto papel en el estado asmático. El pulso rápido tan

comúnmente encontrado durante los ataques asmáticos, la pérdida de peso debida a la desnutrición o la pérdida de fluidos, puede conducir a esta creencia. Algunos médicos observaron niveles metabólicos bajos en el asma. En diversas ocasiones he visto casos en los que el asma respondía rápidamente con la administración de extractos tiroideos; otros, sin embargo, mejoraban igualmente con la tiroidectomía. Estudios metabólicos sistemáticos en un gran número de asmáticos no señalaron desviaciones del estado normal. La hipertrofia del tiroides puede tener un definido efecto sobre los asmáticos: los estertores y la disnea pueden agravarse considerablemente por la opresión en la tráquea.

3) Diagnóstico causal

En orden a determinar qué agente o agentes son los causantes del asma del paciente, podemos considerar tres puntos: pruebas cutáneas, historia y observación clínica.

Uno sólo de estos tres procedimientos no puede por sí mismo llenar por completo el propósito antes mencionado; los tres deben complementarse uno al otro.

a) INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS. — Una reacción cutánea positiva representa un intento del organismo para localizar al antígeno inyectado en el sitio de la inyección con el propósito de convertirlo en innocuo y prevenir su absorción. La piel de un individuo que no tiene esta defensa reacciona negativamente. De forma similar, un antígeno al que el individuo no es alérgico da una prueba negativa. Sin embargo, no todo paciente sensible a un antígeno responderá a éste con una reacción cutánea positiva.

Duración. — En las primeras fases del asma las pruebas cutáneas no son seguras. El organismo todavía no ha adquirido la capacidad de retener al antígeno en el lugar de la inyección. También en el asma de larga duración la reactividad de la piel para el antígeno tiende a disminuir. Esto fue señalado en un estudio de ASCHER y el autor, en el que la reactividad cutánea estaba en relación indirecta con la duración de la enfermedad (GRATHZ). También nosotros hemos observado que en aquellos individuos en los que la alergia parece ser adquirida (cuando los antecedentes de alergia familiar son negativos) las pruebas cutáneas son menos seguras que en los tipos hereditarios más comunes.

Infección. — Durante el curso de una enfermedad febril, particularmente en la neumonía, por lo general las pruebas cutáneas dan reacciones negativas para los antígenos a los que anteriormente habían sido positivas. Ello explicaría la mejoría del asma cuando se complica por una infección aguda. Si una infección crónica está asociada con el estado alérgico, por lo general las pruebas cutáneas darán muy pocas o ninguna respuesta.

Especificidad tisular. — En algunas ocasiones, sólo presentan una reacción alérgica aquellos órganos que tienen un contacto directo con el antígeno,

contra que la piel, por alguna razón, no es capaz de producir un habón. Uno de mis pacientes asmáticos era tan sensible al trigo que prácticamente en la mucosa de la boca se inflamaba y subsiguientemente se ulceraba cuando ingería las más pequeñas cantidades de él. Sin embargo, las pruebas cutáneas intradérmicas para el trigo fueron negativas.

Antígeno. - El antígeno, por sí mismo, puede explicar el fracaso de la producción de reacciones cutáneas positivas. Los antígenos viejos, impropiamente preparados o contaminados, no dan la respuesta deseada. Si un extracto preparado en forma de vial ha sido usado con mucha frecuencia, dicho

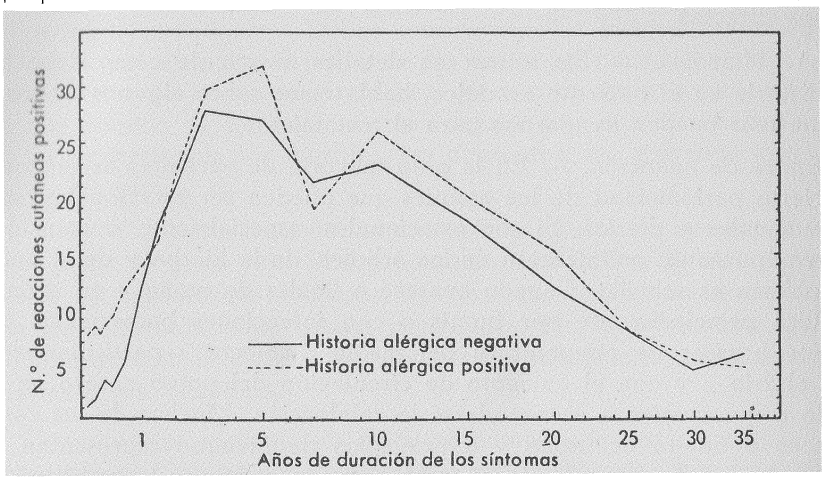


FIG. 1. — Representa la suma de reacciones cutáneas positivas en 384 asmáticos. Demuestra que en el asma de corta duración la reactividad de la piel es relativamente escasa. Su valor máximo lo alcanza en el período comprendido entre los 3 y 5 años de evolución, para ir disminuyendo más tarde. En los enfermos en cuya historia existían antecedentes alérgicos, eran más evidentes las reacciones cutáneas.

extracto puede haberse inactivado. Ciertas substancias químicas, llamadas no-antígenos, como el azúcar, la sal, etc., incluyendo muchos medicamentos, no pueden usarse para las pruebas. En lo concerniente a la reactividad cutánea de las bacterias, todavía existe una gran incertidumbre; sólo raramente obtenemos reacciones típicas con pseudópodos dentro de los 10-20 minutos, puede confiarse mayormente en la respuesta tardía que aparece dentro de las 12-24 horas.

Estado alérgico. — Sin duda las reacciones cutáneas dependen de la fase individual del estado alérgico en el momento de practicarse la prueba. Un asmático sensible al polen, en ocasiones, da reacciones mucho más intensas al polen, así como a otros antígenos. Por otra parte, el tratamiento con pequeñas dosis de extractos puede, temporalmente, reducir las respuestas positivas. La adrenalina y los antihistamínicos disminuyen considerablemente la reactividad cutánea.

Substitutos para las pruebas cutáneas. — Pueden utilizarse dos substitutos para las pruebas cutáneas, que pueden ser de valor cuando se interpre

tan con propiedad: la dieta de eliminación y de prueba y la prueba de transferencia pasiva. Esta última consiste en practicar pruebas cutáneas intradérmicas en una persona no alérgica que 24 horas antes ha recibido una serie de inyecciones de suero del paciente en varios lugares y a la dosis de 1/10 c. c. Sin embargo, esta prueba está sujeta a las mismas limitaciones que las intradérmicas. Sobre todo es útil en niños en los que las pruebas directas pueden ser peligrosas debido a la extrema sensibilidad, o indeseables debido a la falta de cooperación. También puede ser útil cuando el eczema complica el estado asmático y quedan pocos sitios de la piel útiles para practicar las pruebas directas.

b) HISTORIA. — Sin entrar en detalles acerca de cómo debe hacerse una historia en el paciente asmático, hablaremos sobre algunos de los factores que más pueden ayudarnos para el tratamiento.

Época de aparición. — En la gran mayoría de pacientes asmáticos existe una cierta periodicidad de los ataques que pueden ser estacionales, mensuales, semanales o diarios. Si son estacionales, especialmente si coinciden con las tres épocas de polinización de los árboles, de la hierba y de la ambrosía, el problema es sencillo. Cuando aparece a finales de otoño y en invierno, se identifica principalmente por fungis o con infecciones bacterianas, con los cambios bruscos de temperatura del medio ambiente —particularmente del calor al frío— y con el aumento de circulación del polvo casero en el aire debido a que comienza a encenderse la calefacción. Muchos de los casos que aparecen a finales de otoño y a principios de invierno representan el tipo «post-polen» del asma. Por lo general, es provocado por la ambrosía y subsiguientemente activado por las causas anteriormente mencionadas. Entre otros tipos de asma estacional están los casos raros producidos por alimentos de temporada, como los espárragos, la piña, etc., o por ciertos insectos, como los mosquitos.

Además de la historia estacional, es muy importante la periodicidad diaria y semanal en la historia del paciente. Los paroxismos nocturnos que aparecen en tantos enfermos sugieren que los antígenos causantes estarán en la cama o alrededor de ella, especialmente las plumas de la almohada, el miraguano, el algodón o lana de los colchones. Aun en un caso claro de asma polínica, a menudo los síntomas empeoran por la noche debido a estos factores. En una crisis aparecida por la mañana es importante saber la hora exacta en que tuvo lugar. Un ataque que aparece regularmente cuando el paciente se levanta de la cama, nos hará pensar en las partículas de polvo procedentes de ésta; si aparece en el cuarto de baño, sospecharemos de los jabones y de otros artículos de tocador, sobre todo de la raíz del lirio de Florencia (*); un ataque durante el desayuno o poco tiempo después del mismo, indica sensibilidad alimentaria. Entre los casos de periodicidad semanal, he observado en América del Norte la aparición de crisis asmáticas los viernes, debido a que se come pescado; los lunes, por los polvos que se utilizan para las máquinas de lavar la ropa y, los domingos, debido al periódico dominical;

(*) Planta iridácea cuyo rizoma se usa en Medicina.

[illegible] pueden deberse a las visitas a la barbería. En la [illegible] frecuencia ataques premenstruales, que desaparecen poco [illegible] la menstruación.

Aparte del elemento tiempo, la localización del sitio donde [illegible] puede indicarnos el origen de los trastornos del paciente. [illegible] libre de todo síntoma en una cierta parte del país o localidad [illegible] reforzar este aparente efecto climático con una razonable certeza [illegible] de ciertos pólenes o fungis. Es sabido que hay zonas de humedad que son origen de mohos, mientras que otras zonas [illegible] tales antígenos. Deben considerarse los factores que rodean al [illegible] por ejemplo, el polvo de las factorías, panaderías, almacenes [illegible] nes, de los pantanos; deben quedar sujetos a investigación los [illegible] rodean al paciente de una forma más inmediata como, por [illegible] tapicerías de los muebles, las alfombras, las pulverizaciones con [illegible] las pieles, etc.

[illegible] La naturaleza de los síntomas asociados, en ocasiones, consti[illegible] pista de gran valor. La preponderancia de los síntomas nasales [illegible] las substancias inhaladas; los trastornos gastrointestinales apun[illegible] los alimentos como causas principales. No es infrecuente que las [illegible] cáneas sean producidas por las mismas substancias que son respon[illegible] las crisis asmáticas.

[illegible] OBSERVACIÓN CLÍNICA. — Para coordinar con toda propiedad los [illegible] obtenidos por las pruebas cutáneas y por la historia, debemos utilizar [illegible] experiencias obtenidas de nuestras observaciones diarias con los pa[illegible]

[illegible]sensibilizaciones múltiples. — En raras ocasiones es un antígeno único [illegible] imaginable de un ataque; en la mayoría de los casos están en juego múl[illegible] sensibilizaciones. A menudo tratamos con combinaciones de substancias [illegible] ingeridas o inhaladas. Así, pues, un determinado día durante la estación de [illegible] la fiebre del heno, cuando una gran cantidad de polen se absorbe a través [illegible] la vía nasal, un alimento específico o una substancia inhalada ordinariamente inofensiva para el paciente, puede producir un ataque. Por otra parte [illegible] eliminación o el control de uno sólo de los principales agentes causantes [illegible] puede ser adecuado para equilibrar el estado alérgico.

Antígenos comunes. — Por lo general, no es necesario buscar sensibilidades poco comunes, como las producidas por el papel de empapelar, la pintura de la habitación, el polvillo de las mariposas o a los ratones que puedan existir en los sótanos. Ciertos antígenos son de mayor importancia en casi todos los casos, prescindiendo de si dan o no reacciones cutáneas positivas. Esto puede ser debido a su composición química. Sin embargo, es más probable que su presencia o ausencia en los alrededores del paciente explique su mayor importancia como un antígeno. Por ejemplo, todos los pacientes alérgicos de nuestra región son candidatos potenciales para la sensibilización a la ambrosía; la substitución de las plumas de la almohada por miraguano o

expuesta, ya que, a veces, se produce sensibilización a este último en un individuo alérgico; un asmático, trabajando en un molino de harina, está expuesto a desarrollar una sensibilización a las harinas y mohos.

Las opiniones difieren sobre cuál es el más importante de los antígenos. Un intento de resumir mis propias conclusiones se presenta en la figura 2, en la cual la suma de todas las reacciones cutáneas positivas se da entre 384 casos de asma crónica. Indica que los pólenes y substancias epidérmicas son mucho más importantes que los alimentos. Otras observaciones tienden a corroborar este hecho. En la mayoría de pacientes alérgicos, las crisis coinciden con el punto álgido de la estación de la fiebre del heno, o siguen al mismo. Además, las reacciones cutáneas más intensas se obtienen con el polen. Éstas tienden a permanecer constantes a través de los años, en contraste con la frecuente aparición y desaparición de las reacciones positivas a los alimentos. La figura 3 representa la medida de las reacciones intradérmicas para tres alimentos en tres pacientes. A pesar de la completa eliminación de estos alimentos, por alguna razón inexplicable, las reacciones se hacen más claramente positivas. Por otra parte, en la infancia, los alimentos tienen una importancia mucho más considerable. Las pruebas cutáneas positivas son más constantes. A medida que avanza la edad disminuye el predominio de la sensibilidad alimentaria.

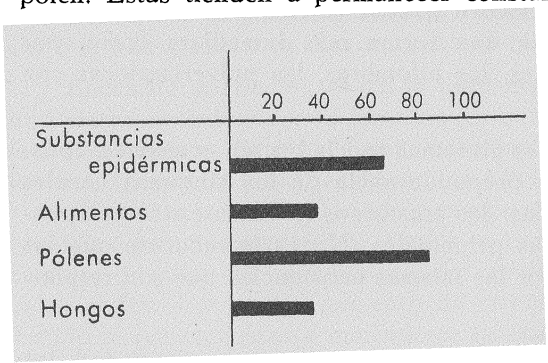


FIG. 2. — Gráfico comparativo del número de reacciones positivas a substancias epidémicas, alimentos, pólenes y hongos, en 384 asmáticos.

Las infecciones agudas y crónicas en la nariz y en los senos, así como también en los bronquios y en las vías respiratorias bajas, pueden tener una parte muy importante en la producción y agravación del asma. Las frecuentes comprobaciones de los esputos, las pruebas con cultivos bacterianos para la sensibilidad a los antibióticos, la velocidad de sedimentación globular y el recuento leucocitario, nos proporcionan pistas en cuanto a la importancia de la infección en un caso determinado.

Peculiaridades de ciertos antígenos. — Existen diferencias específicas en la reactividad de ciertos antígenos. He observado intensas reacciones alérgicas debidas a medicamentos, sobre todo aspirina, penicilina y yoduros. La máxima respuesta a los antígenos bacterianos aparece mucho más tarde (después de 10 a 20 horas) que la de los antígenos más frecuentes. La peculiaridad del polen, lo cual seguramente explica su gran importancia en la alergia, es que se inhala continuamente a lo largo de varias semanas, día y noche; subsiguientemente, está completamente ausente durante el resto del año. De esta forma difiere de muchos otros antígenos, con la posible excepción de los hongos.

Terapeutica

El tratamiento del asma se nos presentan tres situaciones diferentes cada una de ellas tiene una terapéutica específica: 1.° La urgencia 2.° El estado crónico, y 3.° El estado de rehabilitación.

La urgencia

La urgencia aparece por la inhalación, ingestión o inyección de antígenos a los que existe una extrema sensibilidad. Caracterizan a este esta

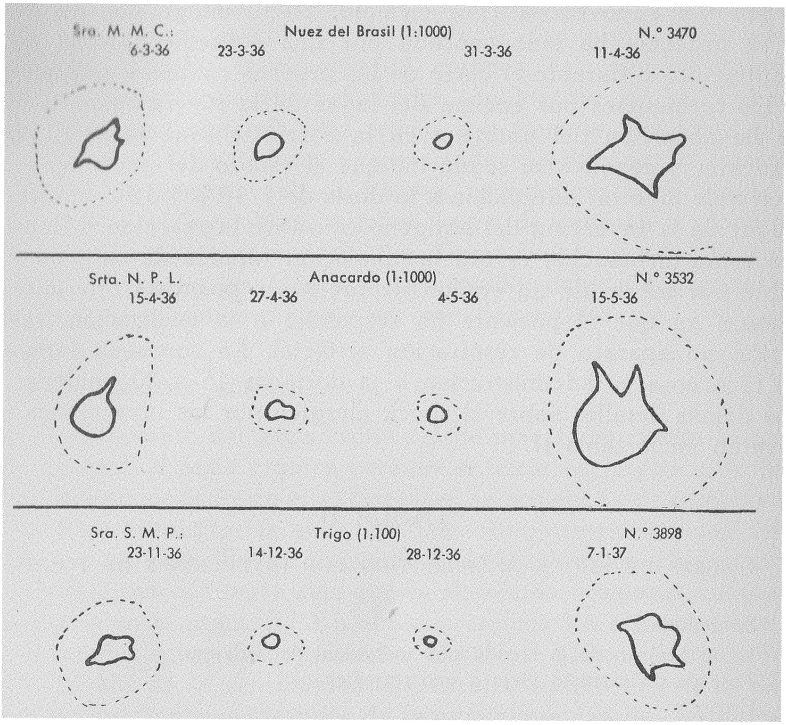


FIG. 3. — Pruebas cutáneas intradérmicas, seriadas, en tres asmáticos durante la eliminación completa de los respectivos alimentos antes de la primera prueba.

do los broscospasmos y el edema bronquial con o sin urticaria en la piel y membranas mucosas. La ingestión de cualquier alimento, especialmente pescado, nueces o aceite de algodón, la inhalación de pelo de animales o polvos, substancias químicas orgánicas o inorgánicas, inyecciones terapéuticas de cualquier biología, pueden conducir al shock alérgico en pacientes excesivamente sensibles a ello. Este estado puede encontrarse durante las pruebas cutáneas y con el tratamiento con extractos antigénicos. Su aspecto más grave es la accidental perforación de las venas y subsiguiente inyección endovenosa de un antígeno potente.

Una mejoría efectiva y a la vez la vida del paciente, dependen, sobre todo, de la rapidez con que se administre el tratamiento. En el shock, la adrenalina a la dosis de 0,5 a 2 c. c. será lo primero que utilizaremos, en los casos extremadamente graves, es permitido y a veces aconsejable inyectar como máximo 0,5 c. c. de adrenalina intravenosa procurando administrarla lentamente, e incluso sería preferible mezcla la adrenalina con la sangre que normalmente se obtiene al practicar la inyección endovenosa. Si se administra demasiado rápidamente, pueden aparecer graves trastornos cerebrales, como afasias, hemiparesias y otros, que evidencian una lesión cerebral. La adrenalina debería seguirse inmediatamente de la aminofilina intravenosa a la dosis de 1-1/2 c. c.; después de ésta, podría administrarse un antihistamínico por vía endovenosa (por ejemplo, 20-50 miligramos de Benadryl).

Si la urgencia ha sido causada por una sobredosificación de un extracto antigénico o durante el curso de las pruebas cutáneas, pueden aplicarse uno o dos torniquetes por encima del lugar de la inyección para reducir la rapidez de absorción del antígeno en la corriente sanguínea. El torniquete puede sacarse y reaplicarse según indique el estado del paciente. A menudo es aconsejable inyectar adrenalina a la dosis de 1/10 a 3/10 c. c. directamente en el lugar de la inyección del antígeno causa de la reacción. Mientras estas medidas están en marcha, es útil la inhalación forzada de oxígeno y CO_2 si es posible por medio de un equipo de presiones positivas intermitentes. En una ocasión en que el paciente no respondió a la medicación, restauró la respiración un aparato de respiración artificial. La cortisona intravenosa o la ACTH acuosa se administrarían a la dosis de 15 a 20 unidades.

Los demás detalles sobre el shock alérgico por las inyecciones polínicas se presentan en la tabla II.

TABLA II

CAUSAS DE SHOCK ANAFILÁCTICO POR INYECCIONES DE POLEN

1. **Sobredosis**
   Juicio erróneo de la sensibilidad individual del enfermo.
   Pase de un extracto viejo a uno reciente.
   Error.
2. **Absorción excesivamente rápida**
   Inyección intravenosa accidental.
   Entrada por reflujo desde la zona inyectada a una vena perforada.
3. **Absorción de antígeno adicional**
   Aumento al que es sensible el enfermo.
   Polen absorbido simultáneamente por la nariz.
   Inyección previa 12 ó 14 horas antes (método rápido).
   Productos bacterianos procedentes de una inyección previa (?).
   Presencia de una manifestación alérgica.

Si el shock es debido a la ingestión o inhalación de un antígeno y la ayuda médica no puede prestarse inmediatamente, es aconsejable el uso de

[illegible] miligramos) o emplear uno de los derivados de la [illegible]ción de 1:100 por atomizador. Puede ser de ayuda [illegible] estarificos.

[illegible]s asmáticos pueden prevenirse los accidentes, por [illegible]s, mediante los siguientes procedimientos: 1.º En los [illegible]ptibles a las reacciones intensas no deben hacerse[le] [illegible]cutáneas. En su lugar, se practicarán las pruebas con [illegible]ferencia pasiva en un individuo no alérgico habiéndosele [illegible] dos días antes, 0,1 c. c. de suero del paciente. 2.º No [illegible] con antígenos que en la historia clínica hayan demos[trado] [illegible]ones intensas por inhalación o ingestión. Si deseamos [illegible]ar con tales antígenos pueden darse a altas diluciones, [illegible]sis inicial. 3.º Al proceder con pruebas intradérmicas, [illegible]ndar la reactividad cutánea del paciente practicando [illegible] antígenos principales con los que no se obtienen con [illegible]nes generalizadas, como por ejemplo, los fungi y frutos [illegible]nales, indican una marcada sensibilidad, el material que [illegible] pruebas deberá diluirse, especialmente los que se hagan [illegible], legumbres, melones, caspa de animales y algodón (**) [illegible]s venas superficiales. Como lugar para las pruebas, son [illegible]os, y las piernas a la espalda, debido a que en los pri[meros] [illegible]de usar un torniquete en caso de reacción.

[illegible]mático crónico

[illegible]amiento del asma crónica debe tenerse en cuenta lo siguiente: [illegible]al, el asma crónica perenne se inicia en la época de poliniza[ción] [illegible]mpo después de ella. Entonces se acompaña de infecciones cre[cientes] [illegible]s respiratorias altas. En las subsiguientes crecidas del polen [illegible]agravan. Es la constante e ininterrumpida absorción de un [illegible] polvo, fungi) más que la absorción ocasional, lo que explo[ta] [illegible]en el asma. B) En el asma crónica los alimentos son menos [illegible] las substancias inhaladas. En sólo 5 (10 por 100) de 56 casos, [illegible]lo de la sensibilidad alimentaria agravó el estado asmático [illegible]los síntomas, después de la administración de ciertas medidas, [illegible]stas sean las responsables de la así llamada «curación», ya [illegible]parición de ciertos pólenes o fungi del aire y la terminación [illegible]s infecciones respiratorias intercurrentes, tiende a restable[cerse] [illegible]quilibrio alérgico. D) Puede agravar el asma el uso prolongado [illegible]medicamento; su interrupción periódica puede conducir a la me[joría] [illegible]nuestros esfuerzos para reducir la molesta sintomatología del [illegible]mos interferir la natural tendencia hacia el restablecimiento [illegible]ctivamente, todas las drogas que se usan para el tratamiento

[illegible]ecuada adrenalina.

[illegible] pruebas dérmicas preliminares no son una salvaguardia definitiva contra la [illegible]ales.

del asma tienen su lado desagradable. Así, pues, los medicamentos deberían emplearse con gran discriminación.

El objetivo terapéutico en el asma crónica es el siguiente: 1.º Mejorar el equilibrio inmunológico del paciente. 2.º Ayudar al organismo a eliminar los antígenos, y 3.º Conseguir una mejoría sintomática.

1.º Mejoría del equilibrio inmunológico

Esto puede conseguirse por: *a*) Previniendo el contacto con el antígeno nocivo; *b*) Hiposensibilización llevadera, es decir, desensibilización (favoreciendo la elaboración de anticuerpos protectores), y *c*) Control de la infección.

a) ELIMINACIÓN DE LOS ANTÍGENOS NOCIVOS. — En un paciente con asma crónica es esencial la eliminación de tales agentes extraños, como son el polvo, el pelo de los animales, las flores y las plumas. Su traslado a una habitación del hospital, «limpia», desde su casa, el polvo de la cual puede acondicionarse, puede dar lugar al cese de sus ataques. La filtración del aire en las casas es, sin lugar a dudas, una contribución importante para lograr el control del asma. Debido a que la mayoría de ataques aparecen durante la noche, una habitación libre de polvo gracias al aire acondicionado, es de un valor substancial para aquellos asmáticos que permanecen mucho tiempo en estas habitaciones. Sin embargo, para aquellos cuya forma de vida les obliga a estar fuera de casa durante una gran parte del día, el contraste entre la habitación «limpia» con aire acondicionado y el polen, las esporas y el polvo que le rodea en el exterior, a menudo precipita el ataque.

Es de un valor explícito la instalación de un equipo de deshumitación en un sótano húmedo, pues la constante humedad favorece el crecimiento de los fungi.

Deberían interrumpirse ciertas medidas terapéuticas que se han usado durante un largo período, particularmente medicaciones innocuas. El peor agente ofensor a este respecto es la adrenalina cuando se usa habitualmente por pulverizaciones o por inyecciones hipodérmicas. Una vez ha usado el paciente la jeringa hipodérmica o el pulverizador, es difícil interrumpir el hábito de alcanzar por sí mismo una mejoría aparentemente necesaria. Si se observa el aspecto de aquellos que habitualmente usan adrenalina, su notable palidez, el temblor y la taquicardia constante, quizá no pueda ayudárseles, pero sí se puede pensar que el retirar esta medicación constituye el mejor comportamiento terapéutico. Esto mismo es cierto para las más pequeñas cantidades de efedrina y drogas relacionadas con ella.

No deben emplearse los opiáceos en el asma. Disminuyen el reflejo tusígeno y, de este modo, pueden aumentar la tendencia a la asfixia. Casi todos los narcóticos de uso común a los que se considera innocuos, incluidos el Pantopón y Demerol, pueden causar graves efectos en la enfermedad. Una droga extremadamente peligrosa que usan por lo general algunos asmáticos es la aspirina. Con frecuencia mejora el ataque asmático, lo cual explicaría su favor entre los pacientes, así como también entre los fabricantes de especí-

para combatir el asma. Cuando el estado de un asmático crónico es extremadamente grave, puede sospecharse de esta droga como causa.

b) INTERVALOS CORTOS DE HIPOSENSIBILIZACIÓN. — El más notable y sobre todo el más olvidado medio de mejorar el asma crónica es la rápida desensibilización con el polen estacional o con otras substancias inhaladas a las que el paciente da reacciones cutáneas intensamente positivas. Se basa en la común observación de que un paciente con fiebre del heno puede

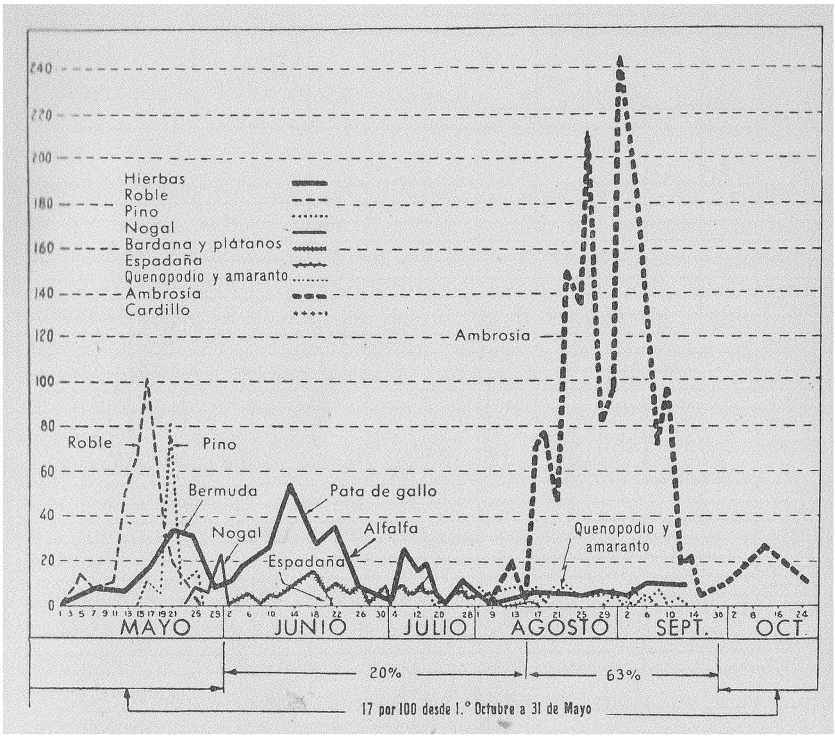


FIG. 4. — Curva de la concentración de diversas clases de polen en el aire, durante el transcurso del año. Hay que destacar que el 63 por 100 del contenido total se recoge durante los meses de agosto y septiembre.

obtener una mejoría instantánea durante la época de dicha fiebre, después de una o varias inyecciones de extractos del polen causante, procurando que la dosis sea lo suficientemente grande para producir un habón local de tamaño moderado y no demasiado grande para causar una agravación de la enfermedad. Para seleccionar los pólenes y fungi deberemos guiarnos por los resultados de la investigación en el aire de dichas substancias, como se presenta en las figuras 4 y 5.

En invierno, el polvo de la casa, los fungi y antígenos bacterianos a gran dilución se emplean conjuntamente con los antibióticos.

Técnica. — La dosis inicial se determina de la siguiente manera: si una escarificación preliminar es intensamente positiva, no debe darse ninguna inyección hasta que ha remitido

el habón producido por la prueba (*). Entonces se administra una inyección inicial intradérmica de 1/10 a 3 unidades de extractos de polen. En el caso de que la prueba preliminar fuera negativa puede empezarse el tratamiento con dosis de 10 a 30 unidades. Éstas dosis se aumentan a intervalos de 15 a 20 minutos hasta que se alcanza una dosis que produzca un habón local de la medida deseada. A continuación se calcula con toda cautela la medida de las inyecciones, los intervalos entre las mismas se alargan, asegurándonos de que el efecto

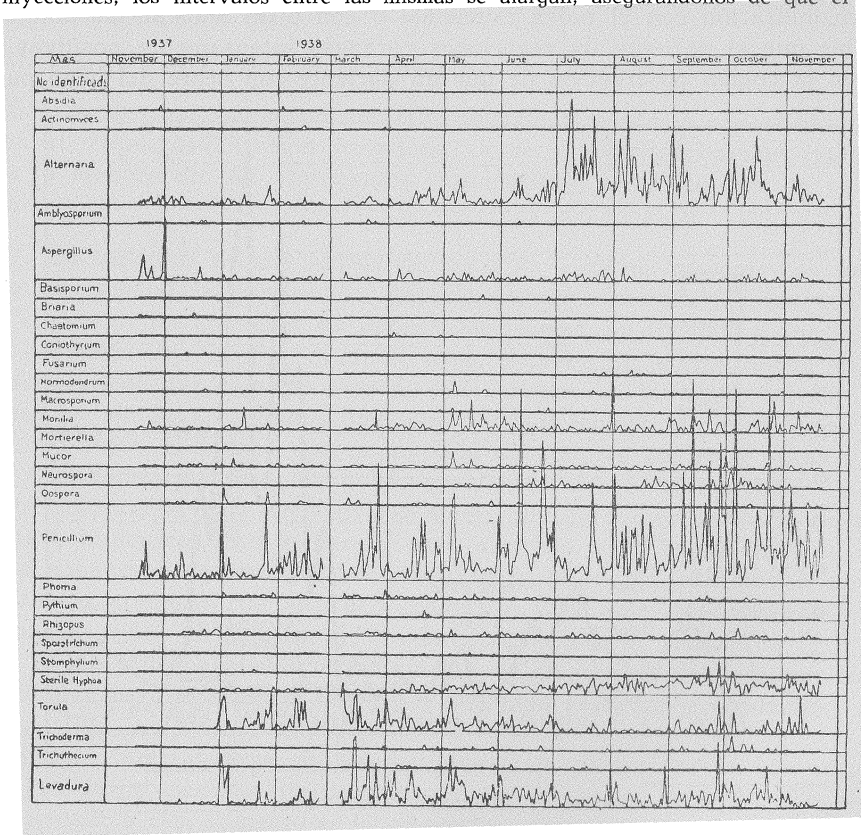


FIG. 5. — Gráfica representativa de los resultados de la determinación de los esporos de hongos existentes en el aire, obtenidos por medio de exposiciones diarias durante un año. La *Alternaria* muestra una neta tendencia estacional al final del verano y en otoño. El *Penicillum* es el hongo de máximo predominio a lo largo del año. Los asmáticos tienden a empeorar los días correspondientes a las puntas de la curva de concentración de hongos. (Tomada de G. L. WALDBOTT, A. B. ACKLEY y K. E. BLAIR: *J. Lab. Clin. Med.*, Vol. 26.)

de la anterior inyección ha remitido antes de administrar otra Si las dosis están bien calculadas, el ataque asmático empieza a ceder simultáneamente con el desarrollo del habón, tan dramáticamente como si se tratara de una inyección de adrenalina. Si no aparece mejoría alguna, puede haber ocurrido uno de los dos casos siguientes: que la cantidad de extracto de polen ha sido demasiado grande o demasiado pequeña, o bien que no se ha seleccionado para el tratamiento el antígeno correcto dominante en la producción del asma. Requiere una cuidadosa observación el prevenir una sobredosificación, la cual se indica por un habón local excesivo en el lugar de la inyección y por la agravación del ataque asmático por el tratamien-

(*) La producción repetida de habones por pruebas cutáneas en ocasiones tiene un efecto hiposensibilizador.

En el caso de que exista una sobredosificación, las inyecciones deben interrumpirse por una hora o incluso por varios días hasta que se haya podido controlar el nuevo brote. Sólo taninos o derivados de la adrenalina perjudican la formación de un habón local. Esto de esta forma de tratamiento.

c) CONTROL DE LA INFECCIÓN. — El control de la infección es una de principales fases en el tratamiento del asma crónica prescindiendo de si enfermedad es originada por una infección intercurrente de las vías respiratorias altas o si la infección está sobreañadida a una sensibilidad alérgica primaria.

La leucocitosis, los esputos purulentos, el aumento de la velocidad de sedimentación y la presencia de febrículas establecen la necesidad de este tratamiento.

Para este propósito son de utilidad los antibióticos de amplio espectro siempre que sea posible, deben llevarse a cabo los estudios de la sensibilidad de la flora bacteriana de los esputos. Excepto para la penicilina, he visto relativamente pocas alergias a los antibióticos. No es infrecuente la sensibilización a la penicilina adquirida a través de contactos previos. Si el paciente ha tenido una reacción alérgica del tipo del shock o de la enfermedad del suero, deben evitarse estrictamente ulteriores inyecciones de penicilina. Por otra parte, en ciertos casos, la penicilina ha demostrado ser claramente superior a cualquier otro antibiótico. Es preferible la inyección más que la administración por inhalación o en forma de tabletas. A pesar de algunas controversias sobre esta cuestión, es de gran valor para evitar reacciones graves efectuar una prueba cutánea intradérmica preliminar para la sensibilidad a la penicilina.

Para el control de la infección en los senos, raramente se necesita el tratado sinusal. La intervención quirúrgica sólo es útil si existe una degeneración poliposa de la mucosa y otros cambios estructurales secundarios que no mejoran con los antibióticos. Las vacunas autógenas son a menudo efectivas procurando que las dosis estén cuidadosamente calculadas. A menos que se den a altas diluciones, pueden ser capaces de agravar el estado patológico. En orden a mejorar la facultad del paciente para luchar contra los anticuerpos nocivos, se han recomendado las inyecciones intramusculares de gammaglobulina (en dosis de 2 c. c.) especialmente en los niños. Nosotros hemos empleado plasma sanguíneo para el mismo propósito. Así, pues, transformamos pasivamente cuerpos inmunes a los asmáticos que han sufrido ataques prolongados.

Eliminación del antígeno de los pulmones

La terapéutica dirigida directamente hacia la eliminación de las substancias antigénicas de los pulmones abarca la catarsis bronquial y la mejoría del broncospasmo. La broncodilatación favorece la liberación del moco por expectoración. Recíprocamente, si el material mucoso de los bronquios está licuificado, se requieren menos esfuerzos para expulsarlo y decrece el broncospasmo.

tabletas; enemas consistentes en partes iguales de éter en aceite (de 50 a 75 gramos cada uno); barbitúricos por vía oral o hipodérmica. Para la anoxia, mezclas de oxígeno y CO_2 (90 : 10) o de helio y oxígeno (79 : 21). Sin embargo, a veces, estas medidas aumentan las molestias del paciente y la ansiedad, particularmente cuando no hay una cianosis notable. En la acidosis respiratoria está contraindicado el oxígeno.

Para mantener la nutrición, puede administrarse glucosa endovenosa (25 por 100) y vitaminas B y C (después de las pruebas cutáneas intradérmicas preliminares). La rápida pérdida de peso por deshidratación puede contrarrestarse con grandes dosis de líquidos, glucosa (10 por 100) y aminoácidos.

Mis experiencias con más de quinientas transfusiones de plasma sanguíneo o de sangre total, administradas a asmáticos, ha demostrado buenos resultados en casos seleccionados. La base de esta medida es la posibilidad de que por medio de la sangre de ciertos individuos pueden transmitirse anticuerpos protectores. Se prefieren como donantes a los antiguos pacientes curados de asma. Deben tenerse precauciones al seleccionar la sangre para la transfusión, ya que por esta vía podrían introducirse fácilmente reaginas nocivas. Se recomienda practicar pruebas cutáneas preliminares con diversas muestras de sangre (0,1 c. c. intradérmico); deberá escogerse la que produzca un habón o enrojecimiento menores.

Las transfusiones de sangre total están contraindicadas en los pacientes con enfizema crónico avanzado y hemoconcentración. En estos casos, puede ser beneficiosa la venisección seguida de una inyección de 250 c. c. de plasma. El calmar los temores y preocupaciones del paciente, así como la ansiedad de aquellos que le rodean, juega una parte importante en la terapéutica de sostenimiento.

Terapéutica con esteroides. — Todo médico que ha administrado esteroides en el asma (ACTH, cortisona, hidrocortisona y prednisolona) tiene que estar impresionado por su efecto en el control del ataque asmático. Indudablemente constituye un importante avance en nuestra terapéutica. Menos convincentes son sus posibles peligros. Su posición en el tratamiento del asma debe ser claramente definida y deben tenerse en cuenta sus exactas indicaciones (KERN).

Estos medicamentos de ninguna manera representan una terapéutica de substitución. Las dosis empleadas están mucho más allá de la secreción diaria de la corteza suprarrenal y de la glándula pituitaria y son mayores que las cantidades normalmente presentes en el cuerpo. Si se administran por un período prolongado de tiempo, puede observarse una atrofia de la glándula pituitaria anterior, así como de la corteza suprarrenal. Después de tres meses de emplear dosis diarias de 12 miligramos de ACTH, la corteza suprarrenal ha disminuido un tercio o un cuarto de su tamaño normal. Mientras que las suprarrenales se recuperan gradualmente en pocos días, la atrofia de la pituitaria mejora mucho más lentamente.

Así como los signos agudos de intolerancia a este medicamento se diagnostican con facilidad, los síntomas crónicos debidos a una terapéutica de

larga duración no siempre se ponen de manifiesto y pueden no atribuirse a su propia causa. Al interrumpir el tratamiento esteroideo, casi todos los pacientes manifiestan una debilidad extrema, hipotensión arterial e hipoglucemia muestran una cierta tendencia a aumentar las crisis intensas y a la infección fulminante. En un tratamiento largo puede desarrollarse un síndrome de Cushing con la cara de luna, acné, las características estrías, hirsutismo, glucosuria y trastornos de la función gonadal. Puede haber hipertensión y edema debido a la retención de sodio y agua.

Pueden aparecer síntomas mentales, como por ejemplo insomnio, euforia y, a veces, una franca psicosis con tendencia al suicidio. No es infrecuente la osteoporosis y la glucosuria. Pueden aparecer hemorragias o perforación de una úlcera ya existente. En la mujer embarazada pueden desarrollarse deformidades en el feto, tales como la fisura del paladar y el labio leporino.

No son infrecuentes verdaderas reacciones alérgicas por la ACTH. En diversas ocasiones he observado shocks alérgicos de intensidad moderada. Son más molestos cuando el paciente ha estado con un tratamiento esteroideo prolongado, ya que estos shocks alérgicos entonces son más difíciles de tratar. Esto es corroborado por las recientes estadísticas de mortalidad que nos indican que ha habido un claro aumento de muertes por asma desde la introducción del tratamiento con esteroides (TUFT). Además, los pacientes que obtienen resultados sorprendentes en poco tiempo con la terapéutica esteroidea, tienden a despreciar las genuinas medidas protectoras, como la hiposensibilización y los procedimientos de eliminación.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, las indicaciones para el empleo de los esteroides son las siguientes:

Durante un ataque extremadamente intenso y para el control de un estado asmático prolongado, que no responda a la terapéutica apropiada, estará indicado un cierto tratamiento con esteroides. Éstos son de especial ayuda cuando el paciente requiere ser intervenido durante una crisis asmática. En los asmas moderadamente intensas, los esteroides estarán justificados cuando hayan fracasado las demás medidas para mejorar el paciente. Deberían administrarse sólo durante unos pocos días o semanas. También deberían administrarse las más pequeñas dosis a las que el paciente responda. Cuanto más tiempo permanezca el paciente con tratamiento esteroideo, menos beneficio se obtendrá con otras terapéuticas prolongadas.

3.° Rehabilitación

Después que han remitido los ataques asmáticos empieza una importante fase del tratamiento que necesita revisar muchas de las medidas llevadas a cabo durante los ataques.

Nutrición. — Nuestra primera misión es la mejoría del estado nutricional del paciente. Inmediatamente después de un ataque asmático, los alimentos que previamente se habían considerado nocivos, por lo general pueden comerse con impunidad. Se ha intentado dominar la sensibilidad alimentaria antecedente y emplear dietas con gran número de calorías, especialmente en los individuos desnutridos. Sólo deben eliminarse aquellos alimentos que

han demostrado ser nocivos de un modo claro. Estos alimentos que previamente se habían prohibido, pueden irse añadiendo gradualmente, pero con cautela. Sólo en raras ocasiones es necesario eliminar un alimento en particular por un largo tiempo. Es más difícil combatir el miedo del paciente para comer un cierto alimento que el dominar la sensibilidad para este alimento.

Substancias inhaladas. — Se han hecho esfuerzos para adaptar al paciente a su medio ambiente normal para que así no esté sujeto a las rápidas «sobredosificaciones» de los antígenos inhalados. Está perfectamente demostrado que los asmáticos que absorben repetidamente un antígeno a cortos intervalos, sufren menos que aquellos que los inhalan, los ingieren o se les inyecta accidentalmente después de haber evitado estrictamente dicho antígeno. Además, el imponer demasiadas restricciones al paciente nos puede conducir a su aislamiento psicológico de su ambiente y esto le produce graves complejos de inferioridad. Es aconsejable practicar una limpieza general de la casa y tener precauciones con el polvo. Sin embargo, tales medidas, como la limpieza de las tapicerías, alfombras y de los animales domésticos, aun cuando se ha demostrado previamente que eran nocivos, no deben llevarse a extremos especialmente si se tiene la certeza de que estos antígenos no son los que mayormente provocan los ataques. Con respecto a las precauciones que deben observarse contra el polvo, debería tenerse en cuenta que la mayoría de pacientes se ven obligados diariamente a entrar en casas y establecimientos llenos de polvo, además del suyo propio.

Esfuerzos. — Una fase importante de la rehabilitación del paciente es la mejoría de su umbral de tolerancia al esfuerzo. Tan pronto como sea posible, debe iniciar ejercicios a la luz del día y varias veces, como, por ejemplo, paseos, subir escaleras, saltar, hacer flexiones, al principio de forma moderada y con mucha precaución. Puede irse intensificando si permanece sin crisis. En esta fase debe aconsejársele actividades, como jugar al golf, pasear en bicicleta, escalar, hacer excursiones y nadar. Si no lo tolera, deberán interrumpirse por unos pocos días o semanas. El desempeño de sus actividades normales, anteriormente prohibidas, eleva la moral del paciente consiguiendo sobrellevar cualquier efecto temporal de la enfermedad.

Sensibilidad al frío. — Los principios de la formación gradual de una tolerancia serían los siguientes: la mayoría de asmáticos son sensibles a los cambios bruscos de temperatura, especialmente al frío. Los consejos de W. W. DUKE para producir una resistencia al frío han sido una importante ayuda para nuestro tratamiento. Consisten en la exposición gradual de la piel al agua fría, al principio friccionando con una esponja brazos y piernas y, más tarde, con fricciones heladas en la superficie corporal. Así, algunos pacientes adquieren el hábito de tomar un baño frío diario y, por consiguiente, se les pone en condiciones de enfrentarse con los meses de invierno.

Clima. — El recomendar un cambio de clima es frecuentemente una conveniencia para el médico que, de este modo, se saca de encima a un paciente al que ha sido incapaz de tratar con éxito. Debe irse con cuidado al hacerse esta recomendación. A menudo el paciente considera este acto de

ría ladarse fuera de casa y vivir en un clima diferente como su último recurso. Si este experimento fracasa, aparece la desesperación y el desaliento. Debe preceder a cualquier recomendación una concienzuda investigación de los hongos y polenes del futuro lugar de residencia del paciente (SAMTER) y debería estar de completo acuerdo con la sensibilidad del mismo. Cambiar al paciente de su casa a cualquier sitio de la vecindad puede tener el mismo efecto que enviarle lejos. Es nocivo permitir que el paciente regrese de zonas libres de polen cuando coincide con el punto álgido de la época de polinización. Frecuentemente esto produce el primer ataque de asma.

Factores psicosomáticos. — No es difícil apreciar el porqué los elementos psicosomáticos juegan una parte importante en el asma. Algunos de los principales factores que producen la agravación psicosomática del asma son el miedo del paciente a los ataques, especialmente cuando empieza la asfixia, el uso habitual de medicaciones nocivas, la inseguridad en sus propias fuerzas y su incapacidad para su papel de marido y padre. Aunque la mayoría de estos pacientes no han sido influidos por médicos, parientes o amigos, han quedado aislados psicológicamente de su medio ambiente. Contribuye a aumentar esta inseguridad la preocupación de los pacientes, especialmente las madres, en el caso en que se trate de niños. En ninguna otra enfermedad puede el médico contribuir tanto para agravar esta situación como en el asma. Recíprocamente, el médico puede aliviar por completo el asma de larga duración a base de animar al paciente, de darle consejos apropiados concernientes a los variados aspectos de la enfermedad y a base de enseñar al paciente y a su familia un inteligente camino para el problema antes mencionado. Sólo en raras ocasiones es necesario enviarle al psiquíatra para practicar tratamientos prolijos y costosos.

Para concluir este capítulo, podemos recalcar este punto con una ilustración pertinente. Un médico del sur de los Estados Unidos había adquirido una gran reputación nacional —si no mundial— como «curador» del asma. Sus métodos se consideraban, por lo general, inconvenientes. Varios factores pueden contribuir a estas curas: los cambios temporales de clima, mientras el paciente permanece algún tiempo en estas zonas relativamente libres de polen; los factores psicosomáticos; el uso de medicaciones que contienen los mismos ingredientes que la mayoría de preparados patentados, como el yoduro potásico y estramonio. Sobre todo, su insistencia en que los pacientes interrumpan toda otra medicación es lo que tiene mayor efectividad para la curación.

El permanente peligro de demasiados medicamentos en el asma prevalece sobre cualquier mejoría temporal que pueda resultar de ellos. Nuestra principal aspiración sería mejorar al paciente usando la menor cantidad de medicamentos que sea posible, acompañado de la vieja máxima: *Nil nocere!*

El síndrome de Löffler

Por A. SYLLA. Cottbus (Alemania)

I. Introducción, concepto histórico y definición

Aunque desde la descripción por Löffler de los «infiltrados fugaces con eosinófilos» en 1932, no ha transcurrido mucho tiempo, ya ha aparecido un cúmulo considerable de trabajos sobre esta enfermedad tan versátil. Desgraciadamente, no se ha llegado a una explicación clara del concepto, aunque se han dado a conocer toda una serie de causas de los «infiltrados pulmonares eosinófilos fugaces», que es como se designan precisamente en la literatura alemana. Desde luego, no se trata de un cuadro patológico unitario. Su génesis es diversa, el curso clínico muy variable, con transiciones fluidas entre formas agudas fugaces, extremadamente ligeras, y formas netamente crónicas, recidivantes, sépticas, graves. ¿Se trata de neumonías atípicas o bien únicamente de determinadas formas reactivas del organismo, quizá de naturaleza alérgico-hiperérgica, susceptibles de ser desencadenadas por los más diversos antígenos específicos o inespecíficos? El propio Löffler rechaza la etiología alérgica, lo que puede afirmarse también aquí. Lo mejor es considerar a este cuadro patológico como un síndrome y unirlo al nombre de quien primeramente lo describió, tal como se hace en este trabajo. Con todo, sólo se deben comprender bajo el síndrome de Löffler a aquellos «infiltrados pulmonares eosinófilos» que sean verdaderamente «fugaces».

Según mi propia opinión, estas enfermedades, al igual que todas las demás que cursan con infiltrados pulmonares y eosinofilia hemática, pertenecen al amplio capítulo de las neumonías. En efecto, aquí se trata de diversas causas de neumonía y, sobre todo, de hechos con especiales formas reactivas alérgicas a diversos estímulos, tal como tendremos ocasión de demostrar más adelante.

En los países de habla alemana se emplea corrientemente la denominación «infiltrado pulmonar eosinófilo fugaz». En Francia e Inglaterra se habla generalmente de síndrome de Loffler. En la actualidad, también se conoce por «eosinofilia infiltrativa» (Díaz-Rivera, F. Ramos-Morales, García-Palmieri, Cintron-Rivera, etc.). Con esta denominación quiere hacerse resaltar que los infiltrados eosinófilos no sólo aparecen en los pulmones, sino que también pueden hacerlo en otros órganos. Otros autores hablan de pleuroneumopatías o de afecciones pleuropulmonares eosinófilas, etc. (Cardis y Siegrist, Turiaf). Didier, Diacono y Maurin hablan de neumonías atípicas con eosinofilia transitoria. Essellier, en su tratado, incluye a toda una serie de infiltrados pulmonares que evolucionan con eosinofilia en la sangre y en los esputos. Las diversas denominaciones reflejan todo lo más la extremada variabilidad de los cuadros patológicos, que van desde los infiltrados fugaces más ligeros hasta las formas patológicas graves y de curso fatal, como, por ejemplo, el caso descrito por Hollmann y Heberich.

Los intentos de clasificar exactamente los infiltrados pulmonares que cursan con eosinofilia hemática, encuentran dificultades.

Kartagener distingue los siguientes tipos:

1. Tipo Löffler, de curso agudo, a menudo sobreagudo, con infiltrados y eosinofilia fugaces.

2. Tipo Löhr-Kindberg, con un curso de varios meses, aparición frecuente de manifestaciones graves, incluso sépticas; eosinofilia de hasta 45 por 100; duración del infiltrado hasta seis meses.

3. Tipo crónico; infiltrados de foco pequeño, temperatura entre afebril y subfebril, eosinofilia de 10-34 por 100 (caso de Kartagener: 15 meses de duración). Hizo pensar en un reumatismo.

Löffler distingue fundamentalmente cinco imágenes radiológicas diversas.

1. Sombras grandes, en parte bilaterales y más o menos irregulares.
2. Focos pequeños y redondos.
3. Tipo de infiltrados pluricéntricos.
4. Infiltrados limitados a un lóbulo.
5. Infiltrados del tipo de los secundarios.

Además, Löffler distingue varios grupos principales, sobre todo, un infiltrado eosinófilo pobre en síntomas, que afecta predominantemente a individuos jóvenes y con preferencia a hombres. Por lo general, las enfermedades se observan en verano y se acompañan de expectoración amarillo-canario. El infiltrado eosinófilo fugaz aparece en los enfermos asmáticos y en las bronconeumonías eosinófilas. Von Meyenburg ha llamado especialmente la atención sobre estas neumonías eosinófilas. En este caso se encuentran una leucocitosis y aceleración de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos. Como causa de tales infiltrados, Löffler cita a los ascárides, neumococos y bacterias de la influenza. Pero también pueden provocar dichas manifestaciones pulmonares infecciones tales como gripe, anginas, etc.

De los diversos intentos de clasificación, quizá sería oportuno citar la de Crofton y colaboradores (1952), la cual se basa en la de Harkavy (1941). En ella se considera a la infiltración pulmonar eosinófila como una reacción alérgica a diversos estímulos. Esta reacción puede cursar de modo distinto según sea la intensidad y predisposición reactiva y la duración de la acción irritativa. En los infiltrados pulmonares fugaces con eosinofilia hemática fugaz, el mencionado autor habla de «simple pulmonary eosinophilia», cuando es mayor la duración, de «prolonged pulmonary eosinophilia». En el caso en que los bronquios también estén afectados, se originaría entonces una eosinofilia pulmonar con asma. A esta forma habría que añadir la eosinofilia tropical. Cuando aparecen alteraciones en los vasos sanguíneos puede originarse el cuadro de la periarteritis nudosa.

Toda suerte de clasificación sólo puede ser fragmentaria ante la diversidad de la patogenia y de las manifestaciones clínicas. Por nuestra parte, creemos que es suficiente cuando se habla de una

1) Forma aguda del infiltrado pulmonar eosinófilo fugaz, y
2) Forma prolongada, crónica y recidivante.

A ello habría que agregar las formas secundarias, complicativas, como en el asma bronquial, reumatismo, en las medidas diagnósticas y terapéuticas, etc.

Nos parece decisivo considerar al síndrome de Löffler como una forma especial del acontecer neumónico, sobre lo cual ya hemos llamado la atención.

II. Etiología

La etiología múltiple de este cuadro patológico no sólo demuestra que no es algo unitario, sino también que se trata de una forma de reacción especial del organismo. Diversos parásitos animales, distintas bacterias, substancias químicas y a veces también acciones físicas, originan cuadros reactivos análogos no sólo en los pulmones, sino también en otros órganos. Aquí nos interesan sobre todo las manifestaciones pulmonares. Se trata sin duda de parásitos y substancias que directamente o por vía indirecta entran en contacto con los tejidos de los órganos respiratorios. Donde actúa un estímulo, por lo general, también podemos esperar encontrar la respuesta al mismo. No es preciso destacar aquí de un modo especial que las acciones alejadas también pueden dar lugar a reacciones en un órgano sensible, en nuestro caso, los pulmones.

Helmintiasis como causa del infiltrado eosinófilo fugaz

En primer lugar, entran en consideración en los países templados las *ascarides intestinales* (Ascaris lumbricoides). Desde hace tiempo se sabe que una infestación parasitaria puede dar lugar a manifestaciones pulmonares. Que estos parásitos provocan eosinofilia hemática se conoce prácticamente desde el descubrimiento de los eosinófilos. En el año 1922, se observaron en cerdos graves neumonías provocadas por larvas de parásitos (RANSOM). En el mismo año BOING enfermó de neumonía grave a los seis días de haberse tragado en un autoexperimento 2.000 huevos de áscaris, expulsando con los esputos numerosas larvas. LEITNER, WILD y LOERTSHCER (1934) y R. W. MÜLLER (1958) explicaron los infiltrados pulmonares eosinófilos por la invasión larvaria de los pulmones.

Por lo regular, la infestación con huevos de áscaris se produce por la ingestión de verduras frescas cultivadas en tierra abonada con excrementos de animales. En el intestino delgado se escurren las larvas de los huevos y tras atravesar la pared intestinal, llegan a la vena porta y a los pulmones a través del hígado. Una vez en los pulmones, salen de los capilares, penetran en los alvéolos y en los bronquios. Mediante la corriente vibratil son transportados hasta la laringe y se degluten. En el intestino se desarrollan progresivamente hasta el estado adulto. La emigración desde el intestino al intestino delgado pasando por los pulmones dura 1-2 semanas, desarrollándose las larvas desde 0,2 mm a 1,2 mm. VOGEL y MINNING declaran que la longitud de las lombrices a los 34 días de su ingreso en el intestino asciende a 0,8-1,7 cm. En el intestino desgado el desarrollo se realiza relativamente despacio. A los 82 días, los machos tienen una longitud de 11,6-13,1 cm y las hembras de 14,6-17,2 cm. Según estos autores, se encuentran huevos por primera vez en las heces a los 64 días. Con ello empieza un nuevo cambio de generación. Numerosos ensayos en el animal y en el hombre (LÖFFLER y cols., GROSS y SCHMIDT, etc.) han aclarado la importancia etiopatogénica de la infestación por áscaris en el infiltrado de Loffler.

Sin embargo, hay que señalar aquí que la ascaridiasis también provoca otras varias manifestaciones, según sea el contacto y la situación reactiva del organismo (manifestaciones cutáneas, rinitis, urticaria, a veces también asma y jaqueca, es decir, manifestaciones que cabe considerar como enfermedades alérgicas independientemente de las eventuales complicaciones quirúrgicas).

La infestación por lombrices asciende en Europa y en los EE. UU. a 1/5 hasta 1/3 de la población (ESSELLIER). En diversos países tropicales la infestación parasitaria asciende a casi el 100 por 100. Parece existe una cierta dependencia entre la frecuencia de la enfermedad y porcentaje de portadores. Así, por ejemplo, en el Vietnam, los infiltrados eosinófilos son más frecuentes que en nuestro país (Alemania —comunicación personal de GRÜBEL); sin embargo, se carece de cifras exactas. Son muy sorprendentes las procedentes de Suiza, obtenidas de investigaciones en serie. Entre

516.879 hombres del ejército suizo, CHASSÉ (1946) encontró 2.605 infiltrados pulmonares, de los cuales 529 podían considerarse como infiltrados pulmonares eosinófilos fugaces, lo cual equivale exactamente al 1 por 100 de todos los examinados a rayos X. En una revisión escolar de la ciudad de Zürich, con 15.000 examinados, el número de infiltrados ascendió a 1/2-1 por 1.000. (WILD, 1954). En una investigación llevada a cabo en el Cantón de Zürich y que comprendía a 214.391 sujetos, STEINGWALD encontró 357 casos de síndrome de Löffler que representa un 1 por 100 (1952). Aun teniendo en cuenta que se trata de hallazgos casuales, no puede negarse que los casos manifiestos de infiltrados pulmonares eosinófilos son mucho más excepcionales de lo que cabría esperar del número de portadores de parásitos. Por lo tanto, deben tomarse en consideración, además, circunstancias especiales como desencadenantes de la enfermedad. A este respecto no es muy demostrativa la objeción de que en las pruebas de infestación en hombres y animales se produzcan excepcionalmente formaciones infiltrativas pulmonares. En condiciones normales, los huevos de áscaris ingeridos, probablemente son aislados o, en todo caso, muy escasos. Estas escasas larvas o lombrices, por lo general, no provocan manifestaciones patológicas evidentes. En cambio, sensibilizan el organismo de forma que al sobrevenir una nueva infestación cuantiosa (ESSELLIER), aparecen reacciones en el tejido pulmonar sensibilizado. Lo mismo cabe esperar que ocurra en el intestino y en el hígado, aunque a este respecto se carece de observaciones y cifras inequívocas. Por otra parte, una infestación masiva que, por ejemplo, ha dado lugar a un íleo y a una intervención quirúrgica, evoluciona sin manifestaciones pulmonares a pesar de una eosinofilia hemática. A pesar de estas limitaciones, podemos dar como sentado el hecho de que la ascaridiasis desempeña el papel principal como factor etiológico desencadenante del síndrome de Löffler La falta de huevos de parásito en las heces no es ninguna prueba en contra. En su emigración, las larvas pueden ejercer un estímulo eosinotáctico y conducir a reacciones de hipersensibilidad del tejido pulmonar; sin embargo, muchas de ellas no llegan al intestino, sino que mueren en el tejido. En casos excepcionales, el intestino puede estar infestado solamente por machos y, por fin, probablemente también existan parásitos animales cuyas larvas no alcanzan el intestino.

Otros parásitos animales

Los parásitos unicelulares no provocan ni eosinofilia ni infiltrados eosinófilos. De los parásitos animales multicelulares sólo tienen propiedades eosinotácticas pronunciadas los helmintos. Éstos deben diferenciarse en los que pasan obligatoriamente por el pulmón (Ascaris lumbricoides, anquilostoma duodenalis, strongyloides stercoralis, trichinella spiralis, schistosoma haematobium mansonii y japonicum) y los que tienen un tránsito pulmonar facultativo (ascárides y anquilostomas que no son de huésped específico, filarias, fasciola hepática, clonorchis sinensis, capillaria hepática, echinococcus cysticus, cysticercus cellulosae). Los parásitos que se encapsulan pronto y

a ardan así del huésped (echinococcus, cysticercus, trichinella) en seguida pierden esta propiedad cosmotactica. Los demás, y debido a su contacto con el tejido, pueden mantener una eosinofilia duradera de la sangre y de determinados tejidos; el paso renovado de larvas todavía refuerza más esta eosinofilia. Algunos de los parásitos que nos conciernen serán estudiados brevemente a continuación.

Echinococcus cysticus (tenia del perro).

Estas lombrices no desempeñan un gran papel como factor etiológico del infiltrado pulmonar eosinófilo, por lo que puede prescindirse de su descripción detallada. Las vesículas de equinococo pulmonares pueden estar tan encapsuladas que ni provocan eosinofilia ni especiales manifestaciones. Su presencia puede descubrirse casualmente, en el curso de una exploración radiológica. Al diseminarse los escólices de quistes hepáticos y pulmonares rotos pueden originarse infiltrados pulmonares por oncosferas diseminadas a partir del intestino, aunque deben de ser bastante excepcionales. Con seguridad se han observado y descrito infiltrados pulmonares tras diseminaciones de escólices. Los escólices llegan a los alvéolos pasiva y también activamente gracias a sus ganchos y allí provocan una inflamación local que, al cabo de unos 10 días, se transforma en un granuloma con células epitelioides y células gigantes y eosinófilos (DEVÉ, DÖRIG). La eosinofilia hemática es inconstante en el equinococcus. Falta cuando la cápsula está intacta; al salir líquido hidatídico y penetrar en los tejidos, se produce la eosinofilia hemática. Tras la ruptura de un quiste, DÖRIG observó una eosinofilia de 42 por 100. Para la confirmación del diagnóstico es importante la demostración roentgenológica del quiste. La reacción de Weinberg (GHEDINI-WEINBERG) o de la fijación del complemento, a menudo es negativa cuando la cápsula está intacta. La terapéutica más segura del quiste hidatídico es la extirpación quirúrgica. Para evitar las peligrosas manifestaciones anafilácticas de la ruptura del quiste, pueden emplearse la ACTH y la cortisona. Recientemente, CUERO GARCÍA (1951) y THIODET (1954) han aconsejado la esterilización química del contenido vesicular mediante la administración intramuscular de timol en suspensión oleosa. Todavía se carece de experiencia con este tratamiento.

En el estadio reciente, la cisticercosis podría dar lugar a infiltrados pulmonares eosinófilos, pero, que sepamos, aún no se ha observado con seguridad.

Anquilostomiasis (Anquilostoma duodenale, necator americanus).

Tal como se desprende de una comunicación de STOLL (1947), este parásito está muy extendido. Evalúa en 456,8 millones los infestados por anquilostoma en todo el mundo. Las larvas de estos parásitos suelen penetrar a través de la piel donde provocan una irritación (la penetración por vía oral es rara). El paso a través de la piel dura 24 horas aproximadamente

y desde allí las larvas llegan a los pulmones por vía linfática o venosa. Desde los capilares pasan a los alvéolos y, a través de los bronquios y del esófago, llegan al duodeno y yeyuno donde se fijan por medio de sus ganchos a la pared intestinal y se convierten en parásitos adultos. Hasta la aparición de los primeros huevos de parásitos en las heces transcurren, por lo menos, 5 semanas. La irritación de la piel dura relativamente poco. Sólo en los anquilostomas del perro y del gato se produce una anquilostomiasis cutánea («creeping eruption»). La emigración de las larvas hasta el intestino dura 1-2 semanas. Los eosinófilos aumentan lentamente en la sangre y alcanzan su punto culminante al cabo de 6 a 8 semanas. Se han dado cifras de hasta 91 por 100. (ASHFORD, PAYNE y PAYNE, WHITEHOUSE). Aunque la travesía pulmonar no dura tanto, ni mucho menos, la eosinofilia de la sangre persiste bastante tiempo.

Los antes citados ASHFORD, PAYNE y PAYNE han dado una explicación de la prolongada persistencia de la eosinofilia hemática (1933). Sólo una parte de las larvas llegaron después hasta el intestino. Una parte persiste como larvas emigrantes en los tejidos y así dan lugar a una excitación eosinopoyética y eosinotáctica persistente.

Las manifestaciones pulmonares aparecen durante el tránsito de las larvas por los pulmones, y las molestias que presentan los enfermos son de carácter predominantemente catarral («Catarrhe des gourmes», según BRUMPF y otros autores). Por lo demás, al penetrar las larvas en los alvéolos aparecen las mismas manifestaciones y alteraciones que en la ascaridiasis. Mediante la infección percutánea con larvas, BRUMPF ha observado, desde luego, irritaciones de las vías respiratorias altas, pero ningún infiltrado eosinófilo (contagio por motivos terapéuticos).

Para el tratamiento de estos infiltrados pulmonares pueden aconsejarse sintomáticamente la ACTH y la cortisona. No existe un tratamiento específico seguro de las larvas. Ignoro si son de alguna utilidad la fuadina, aconsejada eventualmente, o el citrato de metilpiperacina. Contra el anquilostoma, ESSELLIER aconseja el empleo de la hexilresorcina o el tetracloruro de etileno. El primero es sin duda menos activo pero carece de toxicidad, de suerte que puede administrarse durante largo tiempo y repetidamente. Hay que mencionar también el viejo aceite de quenopodio. EICHBAUM, KOCH y LEAG comunicaron en 1950 buenos resultados con aceite de caracolí (Anacardium occidentale).

La anquilostomiasis cutánea se debe, en general, a larvas que no son específicas del huésped (Anquilostoma braziliense y caninum, uncinaria stenocephala). Las larvas de estos parásitos sólo pueden atravesar con dificultad todas las capas de la piel y se arrastran, por lo tanto, por la piel («creeping eruption» o también «Hautmaulwurf»). Estas manifestaciones cutáneas han sido descritas detalladamente por FÜLLEBORN y FAUST (1942 y 1949). Las larvas sólo llegan rara vez a los pulmones y aún más excepcionalmente al intestino. Con todo, en estos casos se ha observado y descrito infiltrados eosinófilos fugaces (WRIGHT, GOLD y otros). De 76 pacientes, 26 presentaban infiltrados pulmonares. Durante la afección cutánea es insignificante la

ca movilidad alcanzando, en cambio, valores elevados durante el tratado por los pulmones. MÜHLENS pudo demostrar en 1913 que los infiltrados, cortos y fugaces eran provocados por embolias por larvas, habiendo encontrado en los esputos de un enfermo larvas de anquilostoma brasiliense y caninum. No está demostrado que los infiltrados sean producidos por acción lejanas de la «creeping eruption».

El tratamiento de la afección cutánea es importante, además, porque durante su permanencia pueden producirse continuamente nuevas invasiones de los pulmones. Las manifestaciones cutáneas pueden curarse mediante congelaciones locales con cloruro de etilo o también con fuadina o hetrazan (SIELMIRE WRIGHT y GOLD, SMITH, HITCH), cesando también a continuación las exacerbaciones pulmonares.

La infestación con Strongyloides (Strongyloides stercoralis, Anguillula stercoralis) está mucho menos extendida y se observa sobre todo en las regiones calientes y húmedas de Asia. La infestación, el proceso de desarrollo de los parásitos y las reacciones del organismo a la infestación, corresponden en gran parte a las de la anquilostomiasis. La eosinofilia hemática ofrece cifras variables. Los infiltrados eosinófilos fugaces han sido diversamente observados (DE LANGEN, FISCHER, MÜLLER y cols.). Sólo los diferencia el tratamiento. El medicamento más activo es el violeta de genciana que, para el tratamiento de los parásitos intestinales, puede administrarse en cápsulas o bien, en los casos tenaces, bajo la forma de goteo duodenal permanente. Contra las larvas puede administrarse el medicamento por vía endovenosa. Desgraciadamente también existen casos refractarios; entonces pueden ensayarse los preparados de antimonio y timol.

Filariosis (Wuchereria bancrofti y malagiani, Loa-Loa. Onchocerca volvulae).

Estas enfermedades parasitarias se observan prácticamente en todas las regiones tropicales y subtropicales. Es sabido que las lombrices adultas se detienen en las vías linfáticas. Rara vez falta la eosinofilia hemática, aunque varía la intensidad de la misma. Las infiltraciones pulmonares eosinófilas son producidas por las microfilarias que circulan por la sangre y llegan así a los pulmones. Dado que la penetración de las microfilarias en el torrente circulatorio ocurre periódicamente, las mismas manifestaciones pulmonares se repiten también, a veces, con los mismos intervalos y brotes Las manifestaciones principales consisten en fiebre, tos, expectoración y dificultad respiratoria que puede llegar hasta la disnea. En los esputos, a menudo teñidos de sangre, se encuentran siempre abundantes eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. Eventualmente, también pueden encontrarse en los esputos de las infiltraciones pulmonares eosinófilas microfilarias (RIFKIN y EBERHARD). Las alteraciones pulmonares se distinguen radiológicamente de las restantes infiltraciones de otra naturaleza, todo lo más por su mayor duración y la persistencia de sombras o alteraciones del dibujo pulmonar. En el tratamiento de la filariosis, y con ello también de los infiltrados pulmonares, desempeñan el papel principal los preparados de citrato

de metilpiperacina (hetrazan, nobezine, banocide). Con este tratamiento también se obtienen buenos resultados en las adenopatías generalizadas (WILSON, HEWIT, SCHOBINGER, VAN DER HOEVEN, PIERRON y SEGALEN). Contra las manifestaciones de hipersensibilidad entran en consideración la ACTH y la cortisona.

Triquinosis (Trichinella spiralis).

En los países donde no es obligatoria la inspección de las carnes, esta enfermedad aparece con relativa frecuencia. STOLL (1947) evalúa en unos 27,8 millones el número total de sujetos afectados. Durante la guerra, en el campo de batalla, tuvimos ocasión de observar la infestación repetida de varios individuos simultáneamente No rara vez ocurrió que hombres que habían comido la misma carne de cerdo no tuviesen síntomas manifiestos de enfermedad, pero presentasen, al cabo de algunas semanas, una eosinofilia hemática. La duración del período de incubación y la gravedad de la afección dependen de la cantidad de triquinas ingeridas Tras la ingestión de carne de cerdo que contiene triquinas, las cápsulas de los parásitos se disuelven en el intestino y éstos quedan en libertad. Penetran en la pared del intestino y, debajo de la mucosa, se convierten en adultos y se fecundan. Ya a los 2 ó 3 días se depone la cría de larvas en el seno linfático de la mucosa intestinal. Poco después de la cópula mueren los machos; las hembras viven 7-8 semanas. A través de las vías linfática y hemática las larvas llegan al corazón derecho, a los pulmones y, con ello, a la circulación general. Las larvas se implantan en la musculatura y se encapsulan Los primeros síntomas de enfermedad se aprecian al cabo de 10 a 14 días, aunque en infestaciones graves hemos podido observar ya a los 5 días los primeros síntomas. Es notable el edema palpebral y el dolor periorbitario y superciliar. Algo más tarde aparecen dolores espontáneos y sensibilidad a la presión en diversos grupos musculares. La eosinofilia hemática empieza a desarrollarse al cabo de una semana, alcanzando su punto culminante sólo al cabo de 4 semanas disminuyendo en el curso de 3 a 6 meses.

No existe un paralelismo entre la intensidad de la eosinofilia y la gravedad de la afección. La eosinofilia hemática cursa generalmente con una leucocitosis absoluta. Con el encapsulamiento de las triquinas ceden los dolores y la eosinofilia de la sangre acaba por desaparecer. Ya en el año 1904 OPIE describió infiltrados pulmonares de carácter eosinófilo (experimentalmente). En nuestros enfermos, hemos observado repetidamente bronquitis y también procesos infiltrativos. Dado que el tránsito de las triquinas a través de los pulmones es un hecho cierto, hay que explicar estas manifestaciones por el contacto de los parásitos con el tejido pulmonar. Sin embargo, la eosinofilia no puede valorarse como signo diagnóstico, ya que en una triquinosis apenas falta nunca. Nosotros creemos que las infecciones mixtas desempeñan el papel principal en las enfermedades neumónicas. La deficiente aireación de los pulmones a causa del dolor que provoca la infestación en la musculatura respiratoria contribuye al desarrollo de los procesos neumónicos .

Hoy existe un tratamiento específico de la triquinosis. Los purgantes de la primera clase sólo tienen sentido al principio de la triquinosis intestinal. En cuanto han penetrado los parásitos en la pared intestinal o la han atravesado carecen de efecto todas las medidas de orden laxante. Las diarreas posteriores, tan frecuentes al comienzo de la infestación, probablemente se deben a la irritación intestinal provocada por los parásitos. Actualmente se recomienda el tratamiento sintomático con ACTH y cortisona (LUONGO, REID y otros, DAVIS y MOST, ALVAREZ-BUYLLA, LLAVONA y VILLARIIYA, ROCHIM, LOEFFENBERG, ROSEN). Parece modificarse de un modo especial la reacción hística eosinófila, tal como lo han demostrado los experimentos practicados en animales por POLLAY, WEIN y HARTMANN.

Entre los restantes parásitos animales que tienen importancia para el cuadro del síndrome de Löffler, todavía mencionemos a los siguientes:

El distoma del hígado (Fasciola hepática y Fasciola gigantica, Dicrocoelium dentriticum=pequeña duela del hígado, Opisthorchis felineus=duela del gato, Clonorchis sinensis=duela hepática china y las Toxocara canis y cati). En estas parasitosis también se han observado infiltrados pulmonares eosinofílos fugaces.

Causas bacterianas

No cabe dudar de la etiología bacteriana del síndrome de Löffler. Se mencionan los neumococos, las bacterias de la influenza y los virus. En la colonización alterada de las vías respiratorias durante estos últimos años entran en consideración sobre todo los estreptococos viridans (Str. salivarius, enterococos, etc.) y, además, los estafilococos, la Escherichia coli, el proteus y otros. Sin embargo, en un caso dado, no es tan fácil demostrar la etiología bacteriana de los infiltrados eosinófilos fugaces. Tampoco se observan demasiado a menudo; sin embargo, no cabe duda alguna, de que diversos gérmenes pueden dar lugar a sensibilización y a reacciones hísticas alérgicas en el tracto respiratorio. Constituye una cierta demostración la práctica de reacciones de fijación del complemento y asimismo la comprobación de una sensibilidad cutánea frente a determinadas autovacunas y extractos bacterianos. En la etiología bacteriana, la eosinofilia de la sangre y de los esputos no alcanza nunca valores tan elevados como la provocada por los parásitos animales.

Hay que hacer mención especial aquí de la reacción alérgica en el curso de la tuberculosis. En las formas de tuberculosis generalmente benignas y productivas existen infiltrados que se interpretan fácilmente de un modo erróneo como diseminaciones tuberculosas. La fugacidad de las infiltraciones es característica de su especial carácter patogenético. Lo mismo ocurre con las infiltraciones pulmonares que aparecen en el curso del reumatismo crónico. Las elevaciones de temperatura, la leucocitosis y las eventuales exacerbaciones de focos reumáticos hacen pensar en un brote reumático. La eosinofilia hemática y eventualmente también los eosinófilos del esputo, orientan hacia el síndrome de Löffler. Estas formaciones infiltrativas probablemente

deben considerarse como estados paralérgicos o quizá mejor panalérgicos. En la mayoría de los casos se trata de infecciones bacterianas o víricas banales que provocan reacciones paralérgicas. Por lo regular, estos infiltrados se consideran como neumonías ligeras, lo cual, desde luego, está justificado clínicamente. Hagamos mención también de la colonización cada vez mayor de las vías respiratorias por hongos (micosis pulmonares). Al igual que las dermatomicosis son alergizantes y pueden provocar infiltrados alérgicos.

Causas químicas y físicas

LÖFFLER, ESSELIER y cols. han insistido especialmente durante estos últimos años sobre la importancia de las embolias oleosas de los pulmones. Según ESSELIER, el aceite de almendras y de oliva posee especiales propiedades eosinotácticas. En el empleo terapéutico de las suspensiones oleosas de alcanfor o de hormonas esteroides y también de penicilina, se observan, no rara vez, pequeñas embolias de aceite en los pulmones con los subsiguientes infiltrados fugaces. También experimentalmente se pueden producir estos infiltrados con aceite puro (ESSELIER, HOLM). Asimismo, el antileprol (aceite de chaulmogra) y el aceite de hígado de bacalao pueden producir eosinofilias. Las embolias también son posibles a pesar de una inyección intramuscular irreprochable. Es probable que el aceite pueda penetrar en vasos desgarrados. A la acción del aceite hay que atribuir al mismo tiempo seguramente los infiltrados observados por WILLIAM, EPSTEIN y KLIGMANN en la desensibilización contra el tóxico-Sumach (Rus toxicodendron). Para ello, emplearon en 1.000 personas la 3-pentadecilcetequina (solución al 1 por 100 en aceite de sésamo). En 7 casos se observaron a las 2-6 inyecciones = 0,2-2,0 c. c., típicos infiltrados pulmonares eosinófilos que involucionaron al cabo de 4 a 15 días. Incluso en la ingestión de aceite mineral se han observado en personas sanas infiltrados pulmonares fugaces (Louis SCHNEIDER). Se trata de personas ancianas que toman laxantes oleosos para combatir el estreñimiento.

También se describen lesiones por aceite en el empleo diagnóstico de yodipina en la broncografía, lesiones que se denominan neumopatías o neumonías por aceite (EVEN, BASS, ROTH, etc.). Queda por aclarar si se trata de una reacción al aceite o al yodo.

Los infiltrados pulmonares medicamentosos no son excepcionales y pueden calificarse de alérgicos, ya que, en tales casos, es posible demostrar la presencia de hipersensibilidades. La comprobación puede llevarse a cabo mediante la cutirreacción con diluciones del medicamento. En la actualidad, HOIGNÉ GROSSMANN y STORCK han elaborado un método de laboratorio para la demostración del alérgeno (1955). Para ello, en un tubo de ensayo se coloca el suero de individuos sensibles con el alérgeno. El débil enturbiamiento que aparece puede medirse mediante nefelómetros sensibles.

Las reacciones de hipersensibilidad de los pulmones pueden aparecer frente a diversos medicamentos, al igual que en el asma bronquial. Ya en 1941, ELLIS y MCKINLAY y, en 1954, KLINGHOFFER describieron infiltrados de Löffler provocados por sulfonamidas. Según ESSELIER, la observación de

[illegible] cabo atribuirla también a una alergia al cibazol. Se trata de un [illegible] por bacilo de Koch confirmado por la autopsia con reacción [illegible]

[illegible] el tratamiento con el ácido paraaminosalicílico (PAS) se han descrito [illegible] infiltrados pulmonares alérgicos eosinófilos. La génesis alér[illegible] infiltrados eosinófilos pudo demostrarse mediante la eosinofilia [illegible] la reproducción de las manifestaciones con la renovada expo[illegible] han aparecido infiltrados eosinófilos con la amida del ácido [illegible] (INH), tal como lo han comunicado PERREAU, FRESNEAU, BOU[illegible]. De todas maneras, se administraron dosis relativamente ele[illegible] preparado.

[illegible] medicación penicilínica y estreptomicínica se han descrito nume[illegible] de hipersensibilidad, algunas incluso mortales, pero ningún [illegible] pulmonar eosinófilo. Con una mejor observación de los casos tam[illegible] apreciar eventualmente un síndrome de Löffler. Esto vale asi[illegible] la medicación con yodo y oro. Con este último se han descrito [illegible] (DIRIKKER, BJORKMAN), al igual que con el arsénico (ROOS).

[illegible] pueden observarse infiltrados pulmonares eosinófilos en el tra[illegible] con sueros, en las hipersensibilidades alimentarias, en las infeccio[illegible], autovacunas, toxinas, etc. Seguramente son más frecuentes de [illegible] literatura e incluso la propia experiencia puede hacer suponer. Las [illegible] suelen ser escasas y las manifestaciones fugaces, de suerte que no [illegible] exámenes radiológicos y hematológicos.

[illegible] génesis física puede dejarse de lado, ya que no hay, que sepamos, [illegible] especiales. Pero, dado que existen hipersensibilidades al frío, [illegible] rayos y agentes mecánicos, teóricamente pueden aparecer reaccio[illegible] pulmonares de hipersensibilidad tras la sensibilización y contacto reno[illegible] con el agente.

Problemas de la alergia

Basándose en sus investigaciones y en las de su escuela, LÖFFLER sostiene la opinión de que el infiltrado pulmonar eosinófilo fugaz no debe considerarse necesariamente como una reacción alérgica. Atribuye una etiología alérgica a los infiltrados de origen bacteriano, pero la rechaza para los producidos por parásitos animales o por embolias oleosas. En cambio, la mayoría de autores sostienen que se trata de una reacción alérgica. No tiene nada de particular que la escuela de Löffler defienda el punto de vista de su invento.

No nos parece difícil llegar a una decisión sobre este asunto cuando se considera la verdadera etiología de la enfermedad y la reacción del organismo afectado. No cabe duda de que la infestación por ascárides u otros parásitos nada tiene que ver, en principio, con una alergia. Pero el organismo reacciona a esta infestación y la reacción consiguiente debe considerarse de naturaleza alérgica. Habla en favor de ello el desarrollo progresivo de la

eosinofilia, el tiempo necesario para la sensibilización y también la reacción del organismo de comienzo más o menos súbito.

Muchos autores admiten la reacción alérgica basándose en la aparición de eosinofilia en la sangre y en los tejidos. Pero esta exclusividad no es posible. La eosinofilia no debe interpretarse necesariamente como «linterna de la alergia» . Sobre ello ya insistiremos de nuevo. Por otro lado, no existen reacciones alérgicas sin eosinofilia concomitante. ¿O es precisamente la eosinofilia la causa de la reacción alérgica, tal como sostienen algunos autores (liberación de substancias histaminoides por desintegración de los eosinófilos)? La discusión de si es alérgico o no alérgico, nos parece ociosa. Para el origen del síndrome de Löffler es necesario, por un lado, la infestación por parásitos animales, la sensibilización del organismo y, finalmente, la reacción de hipersensibilidad. Ésta no tiene porqué ser específica, es decir, monovalente. Pueden existir formas paralérgicas o incluso panalérgicas de reacción. Por lo tanto, nos parece correcto que tanto la infestación parasitaria, la infección bacteriana o la sensibilización por alérgenos químicos, alimentarios o de otra clase, como la reacción de hipersensibilidad (alérgico-hiperérgica) son necesarios para la formación del infiltrado. Sin alergia existirían, pues, solamente neumonías o pleuroneumonías simples con leucocitosis y una infiltración predominantemente leucocitaria. Desde hace tiempo conocemos estas neumonías fugaces (Febris ephemera, neumonías de un día, etc.). Tales neumonías son también, por ejemplo, las que se han descrito recientemente en los Estados Unidos y en Suiza, provocadas por un virus específico (demostrable serológicamente) y que se denominan Infiltrados-ARD (Acute Respiratory Disease). Sólo quedan por mencionar las también frecuentes neumonías que acompañan a las reacciones alérgicas (SYLLA).

El infiltrado eosinófilo tampoco debe considerarse como una neumonía alérgica pura, tal como puede producirse experimentalmente por medio de suero extraño. WALDBOTT ha publicado un trabajo sobre estas neumonías alérgicas. Habla de neumonías anafilácticas, las cuales pueden producirse tras sensibilización con albúmina extraña y también con sulfonamidas. Aparece súbitamente disnea intensa, tos y crisis de asfixia y con frecuencia colapso. También se han observado vómitos y diarreas. La muerte sobreviene inmediatamente a las 2-10 horas, a veces sólo después de algunos días. En la autopsia se encuentran inflamaciones pulmonares y hemorragias, edema y necrosis.

Relaciones con el asma y otras enfermedades alérgicas

Los infiltrados pulmonares eosinófilos fugaces o de naturaleza crónico-recidivante no son ninguna rareza. Han sido descritos por toda una serie de autores. VINES y DUMONT CLARK comunican el caso de una mujer de 41 años que padecía asma de fiebre de heno y urticaria. Tras un enfriamiento cayó gravemente enferma con fiebre, tos y disnea. Roentgenológicamente se encontró un denso infiltrado en el lóbulo superior izquierdo. En la sangre la cifra de eosinófilos ascendió a 54 por 100. El tratamiento con antibióticos no

resultado. Solo tras dos días de tratamiento con ACTH (5 mg cada hora) aparece una clara mejoría. Al darle de alta se intensificaron de nuevo el infiltrado, la eosinofilia y las manifestaciones generales. Un nuevo tratamiento con ACTH produjo la curación definitiva. WESTWOOD y LEVIN han observaron graves infiltrados de Löffler tras la exposición al polen. STAY comunica graves reacciones tras la prueba tuberculínica y la vacunación con BCG con infiltrados pulmonares eosinófilos, asma y enterocolitis. En un niño se encontraron huevos de áscaris en las heces. En otro niño, tras la vacunación con BCG, aparición de una erupción urticárica y, posteriormente, un reumatismo febril. El niño murió de una pancarditis y neumonía reumática. Es posible que en este caso no se hubiese descubierto una alergia tuberculosa preexistente. TURIAF publica bronconeumonías eosinófilas en varios asmáticos. Según su modo de ver, en los infiltrados que aparecen en una crisis de asma puede tratarse de una periarteritis pulmonar nudosa. BERNARD y WOLFF observaron en el asma, durante tres meses, varios brotes de un infiltrado eosinófilo. CARDIS y SIEGRIST vieron en enfermos asmáticos dos casos de neumopatías prolongadas con eosinofilia hemática. Los enfermos aquejaban cansancio, tos y disnea. Roentgenológicamente pudieron observar durante meses infiltrados múltiples de aparición por brotes. A causa de la ausencia de huevos de áscaris en las heces no pudieron calificar a estas infiltraciones pulmonares, acompañadas de eosinofilia, como infiltrados de Löffler. TURIAF y colaboradores describen el infiltrado pulmonar eosinófilo crónico que aparece en el curso del asma. Se desarrolla muy lentamente y dura desde meses hasta años. La eosinofilia de la sangre aumenta hasta un 50 por 100. Las temperaturas llegan hasta 38°. El estado general está alterado, pérdida de 10 kg de peso y aceleración de la velocidad de hemosedimentación. A menudo se agrava el asma. Roentgenológicamente se aprecian sombras lobulares, segmentarias o multiloculares de límites imprecisos. Histológicamente se encuentra dilatación de los bronquios supurados, zonas alveolares edematosas y escleróticas, endoperiarteritis nudosa y granulomas perivasculares con eosinofilia. Los autores indican el estrecho parentesco con el síndrome de Löffler. También DUFOURT y cols. publican infiltrados en asmáticos: eosinofilia hemática que llega hasta un 46 por 100 y curación tras el tratamiento con cortisona. JARMON y cols. comunican también el caso de una asmática que enfermó de una afección pleuropulmonar eosinófila aguda. La enfermedad evolucionó muy prolongadamente. La apirexia se obtuvo de un modo casi crítico, con un tratamiento con ACTH, mientras que el tratamiento anterior había sido infructuoso.

Podría dudarse de si, en el asma bronquial, deben incluirse las infiltraciones pulmonares entre los infiltrados de Löffler. En los asmáticos existen indudablemente neumonías que pueden terminar incluso con la muerte. Tienen un origen predominantemente bacteriano y no provocan eosinofilia, sino más bien una caída de los eosinófilos. Durante el período febril y también durante la convalescencia suele mejorar el asma en sí, probablemente a causa de la fijación de anticuerpos por la infección intercurrente. Sólo en los casos de infiltración neumónica deberíamos hablar de síndrome de Löffler si la eosi

nofilia de la sangre y de los esputos persiste o incluso aumenta. En estos casos, deberían buscarse inmediatamente en las heces huevos de parásitos y, en caso negativo, repetir el examen a las 6-8 semanas. En el infiltrado que reproducimos más abajo se pudo comprobar, desde luego, la presencia de huevos de áscaris (véase fig. 8).

III. Anatomía patológica

En el síndrome de Löffler escasean los hallazgos de autopsia porque, por lo regular, se trata de ligeras afecciones que curan por completo. En este caso hay que acudir a la prueba experimental. Sin embargo, tienen especial interés los hallazgos de autopsia de v. MEYENBURG. En el año 1942 pudo publicar 4 casos y otros 3 en el año 1944. Los enfermos habían fallecido por otros motivos. Uno de ellos, por ejemplo, fue fusilado y antes estuvo completamente «sano». A las alteraciones pulmonares encontradas las consideró como infiltrados eosinófilos o neumonías eosinófilas, ya que los eosinófilos constituían el 70-100 por 100 de todas las células del exudado. Éste contenía, además, líquido seroso, fibrina, células alveolares desprendidas, eritrocitos y cristales de Charcot-Leyden. En otro punto se encontraron necrosis con una formación periférica de tipo granulomatoso con células gigantes. En la infla-

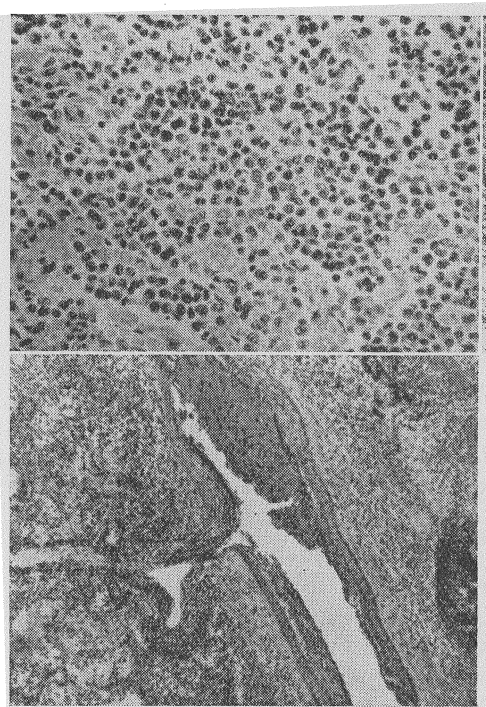


FIG. 1. — *Arriba izquierda:* Leucocitos eosinófilos en un infiltrado pulmonar eosinófilo.

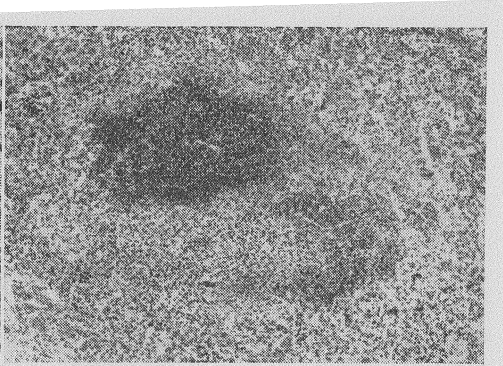


FIG. 2. — *Arriba derecha:* Foco de necrosis con rodetes periféricos de tipo granuloma en un infiltrado pulmonar eosinófilo.

FIG. 3. — *Abajo:* Tromboarteritis con eosinofilia en un infiltrado pulmonar eosinófilo. (Tomadas de v. MEYENBURG, 1942.)

nación también participaba el tejido intersticial. Al mismo tiempo se encontraron alteraciones flebíticas y arteríticas. Los infiltrados tenían el aspecto de bronconeumonías, en dos ocasiones de carácter hematógeno. En estos casos, se hallaron infiltrados eosinófilos en el hígado y en los epidídimos. Los datos de autopsia de los otros tres casos del año 1944 confirmaron, en esencia, las primeras observaciones. También se encontraron infiltrados eosinófilos en la próstata, riñones, ganglios linfáticos, musculatura estriada y miocardio (v. MEYENBURG, METTLER, LÖFFLER y MEYER, BRILL, CHURG y BEAVER). Debido a su rareza, podrían reproducirse aquí las imágenes histológicas de v. MEYENBURG. Antes de estos hallazgos de autopsia, NAGEL pudo demostrar, en el año 1941, el carácter eosinófilo de los infiltrados mediante la punción pulmonar.

Los hallazgos anatomopatológicos de la experimentación animal (infestación de conejillos de Indias con ascárides) concuerdan en gran parte con los datos de v. MEYENBURG. LÖFFLER, ESSELIER y MACEDO encontraron infiltrados eosinófilos en la pared cecal, donde también se hallaron repetidamente larvas de ascárides. Los ganglios linfáticos del mesenterio mostraban un catarro eosinófilo del seno. Los infiltrados pulmonares constaban casi exclusivamente de células eosinófilas; los otros componentes celulares ocupaban un lugar muy secundario. Era notable la infiltración eosinófila de la media de los vasos que englobaba el infiltrado. En éstos se observaron asimismo larvas de ascárides. A ello se añadía una bronquitis y peribronquitis eosinofílica y atelectasia del tejido pulmonar en la vecindad de los focos. Los ensayos en conejos (ESSELIER, SCHWARZ y HORBER) dieron análogos resultados.

ESSELIER y sus cols. también han investigado las alteraciones anatomopatológicas del infiltrado eosinófilo después de embolias oleosas. Diez horas después de la embolia oleosa empieza a desarrollarse la eosinofilia del tejido pulmonar. Dura tres días e involuciona en 2-3 días, en tanto que las embolias oleosas pueden demostrarse todavía a los 14 días.

IV. Infiltrados pulmonares eosinófilos crónicos

Las causas de esta forma de infiltración pulmonar son en parte las mismas que en el síndrome de Löffler genuino. En primer lugar, LÖHR (1940) describió uno de tales infiltrados que duró 3 meses. A continuación, se publicaron numerosas afecciones de curso prolongado; en parte ya han sido citadas. KARTEGENER distingue dos tipos de infiltrado eosinófilo crónico: el 1) o tipo Löhr-Leon-Kindberg, con un cuadro patológico grave de curso prolongado, y el 2) o tipo benigno, con escasas molestias y pronunciada cronicidad. Estos cuadros patológicos son provocados probablemente por estímulos que durante meses o incluso años ejercen en el organismo una acción eosinopoyética. Los helmintos desempeñan posiblemente el papel principal, mientras que las causas no parasitarias son de menor importancia. Ya se habló de ellas al estudiar las causas parasitarias.

Desempeñan un papel importante los ascárides que no tienen huésped

específico (Toxocara cati y canis) y los anquilostomas que pueden encontrarse sobre todo en las afecciones cutáneas. Además hay que mencionar las filarias, triquinas, duelas hepáticas y pulmonares, Capillaria hepática y los schistosomas.

La eosinofilia tropical merece una mención especial. Evoluciona las más de las veces de un modo altamente crónico; aunque también puede empezar de forma aguda y después hacerse crónica. La denominación y descripción detallada se debe a WEINGARTEN (1943). Del mismo cuadro patológico se trata también visiblemente en la seudotuberculosis de los pulmones con eosinofilia masiva (ERIMODT-MÖLLER y BARTON), el pulmón eosinofílico (OWEN), la pulmonar y eosinophilosis (VISWANATHAN). Esta enfermedad la describen también COUTINHO, CROFTON y cols., MISRA, GUPTA y HAMEED. Es especialmente frecuente en la India y Ceilán. Sin embargo, también se han descrito casos en el sur de los Estados Unidos, Inglaterra, Francia, Norte de Africa, Tanganika, China, Australia, Malaya y en las islas Sudoccidentales del Pacífico. Enferman tanto los niños como los adultos, aunque la edad preferida oscila entre los 20 y los 40 años. Los hombres enferman más a menudo que las mujeres. Todas las razas se afectan por un igual.

En las formas crónicas primarias, los signos patológicos principales son: malestar general, fatiga, anorexia y temperaturas subfebriles. Al cabo de 8 ó 10 días, más rara vez ya al comienzo, se inicia una tos seca, irritativa, que a veces aparece en forma de crisis, sobre todo de noche, y tiene el aspecto de una crisis de asma. Sólo al cabo de 1 ó 2 meses, se expulsa un esputo algo viscoso en el que se encuentran células eosinófilas, cristales de Charcot-Leyden y también espirales de Curschmann. Más tarde, aparece disnea, sobre todo después de accesos de tos intensos y de esfuerzos físicos. Las elevaciones febriles duran desde días a unos dos meses; las manifestaciones pulmonares duran hasta un año y más. En un 30 por 100 de los casos aproximadamente, se encuentra esplenomegalia, sobre todo durante la fiebre. Las adenopatías y las hematomegalias se observan preferentemente en los niños (45 por 100) y en un 16 por 100 de los adultos. En la sangre existe una leucocitosis de intensidad variable (12.000-80.000), con un 89 por 100 de eosinófilos. Éstos se hallan también aumentados en la medula ósea. La velocidad de sedimentación está generalmente elevada. Se han observado aglutinaciones en frío positivas y reacción de Wassermann y de Kahn positivas. Roentgenológicamente, durante el período febril se encuentran alteraciones de extensión variable, en general poco densas, que recuerdan la tuberculosis. Después muestran estas opacidades una mayor acentuación del dibujo pulmonar.

Puede considerarse como típico de la eosinofilia tropical la buena respuesta a los preparados arsenicales (WEINGARTEN). En la mayoría de los casos, 6 a 8 inyecciones de neoarsenamina o arsphenazid (Mapharside) conducen a la curación. Esta buena respuesta al tratamiento puede emplearse para el diagnóstico o el diagnóstico diferencial.

La etiología de este síndrome no está todavía aclarada. Se discute el papel de la filariosis por Wuchereria malayi, la schistomiasis, la infección de las vías respiratorias por ácaros y, finalmente, una infección por virus. Ninguna de estas suposiciones ha quedado sin objeción, por lo que todavía son necesarias otras investigaciones para aclarar la etiología del proceso.

V. Clínica del síndrome de Löffler

El cuadro clínico del infiltrado pulmonar eosinófilo fugaz varía según la etiología, aunque, en la mayoría de los casos, las molestias son ligeras. Como síntomas principales tenemos la fatiga, la cefalea, la anorexia, las diarreas, la opresión o los dolores en la región hepática, algo de tos con expectoración escasa y, a veces, dolores punzantes en el tórax. ESSELIER ha analizado estas molestias en 200 enfermos y encuentra un gran porcentaje de pacientes que

no toman molestia alguna y los datos observados (21 por 100) fueron para ambos casos.

Se encuentra una leucocitosis moderada que consta casi exclusivamente de un aumento de los granulocitos eosinófilos. Según la gravedad de la enfermedad, a veces se observa una linfocitosis postinfecciosa. La velocidad de hemosedimentación es ligera o está moderadamente acelerada. Las proteínas del plasma son normales, observándose un ligero aumento de las gammaglobulinas. LÖFFLER y MEYER han observado la aparición de una eventual hiperglucemia transitoria (la glucosuria es excepcional). Son muy raras la albuminuria, microhematuria, leucocituria y cilindruria. La presencia de eosinófilos en la orina indica la afectación simultánea de las vías urogenitales.

La eosinofilia de la sangre es el síntoma más importante del infiltrado pulmonar fugaz. Se desarrolla, tal como lo describió LÖFFLER en sus primeros trabajos, algo más tarde que el infiltrado pulmonar. Esto se explica por el hecho de que la cifra de eosinófilos de la sangre sólo puede aumentar cuando el tejido activo eosinotáctico está, por así decirlo, saturado de células eosinófilas. En más del 80 por 100 de los casos se alcanza el máximo de eosinofilia en la sangre en las dos primeras semanas que siguen al inicio de la enfermedad. Lo más frecuente es que la eosinofilia ascienda a 16-20 por 100, más rara vez a 45-70 por 100.

La medula ósea se comporta con cierta dependencia de la duración de la enfermedad. Es comprensible que, como afirma ESSELIER, en el momento del primer estímulo eosinotáctico intenso del tejido se empobrezcan temporalmente en eosinófilos la sangre y la medula ósea. Tras la saturación del tejido el estímulo eosinopoyético conduce a una producción abundante de eosinófilos en la medula ósea y en la sangre. Además, ESSELIER cree que a veces una acción agresiva puede reducir la cifra de eosinófilos. STAHEL llevó a cabo por primera vez una investigación sistemática de la medula ósea en el síndrome de Löffler, confirmando los hallazgos de ESSELIER y KOSZEWSKI. Por lo regular existe un estado de excitación de la medula ósea con acentuada mielopoyesis eosinófila.

No podemos entrar aquí en un estudio sobre la importancia del *sistema celular eosinófilo*. Remitimos al lector a los manuales y tratados de hematología. Sólo mencionaremos brevemente algunos puntos de vista. Los focos formadores de eosinófilos de la medula ósea exhiben como cifra normal la de 1,8 7 eosinófilos por 100 células (ROHR), en la sangre, 70-300 eosinófilos por centímetro cúbico. Como cifra normal debe considerarse la de 3-4 por 100 de los leucocitos.

Nada se sabe con seguridad acerca de la función real de las células eosinofilas. Parecen tomar parte en los procesos de reabsorción, necesarios para la eliminación de las noxas eosinotácticas o eosinopoyéticas. Las substancias de esta clase ya han sido mencionadas en lo que antecede. El curso de la eosinopoyesis lo resume ESSELIER bajo el nombre de «reacción fundamental eosinofila». En la regulación de la producción de eosinófilos participan el hígado, el sistema reticuloendotelial y el sistema hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Toda sobrecarga del organismo, sea de naturaleza orgánica o funcional,

pone en marcha determinadas reacciones del organismo con carácter de alarma («stress», según SELYE). Se produce una mayor secreción de ACTH por parte de la hipófisis y, con ello, a una excitación de la suprarrenal y a una mayor eliminación de glucocorticoides de la corteza suprarrenal que provocan una caída del número de eosinófilos. En parte, esto obedece a una inhibición de la diseminación y, en parte, a una mayor desintegración celular (ESSELIER, JEANNERET y MORANDI).

Los hallazgos pulmonares

En el infiltrado de Löffler no se encuentra una lesión pulmonar específica. Los datos de percusión y auscultación corresponden a los de otra neumonía cualquiera, es decir, dependen de la localización, densidad y extensión. Dado que la extensión y densidad del infiltrado son generalmente exiguos, el foco resulta con frecuencia mudo a la percusión y auscultación. De ahí que su demostración exija siempre la exploración roentgenológica.

Según LÖFFLER (1936), se trata de «sombras grandes, en parte bilaterales, a menudo irregulares; de focos redondos, infiltrados pluricéntricos, infiltrados limitados a un lóbulo y de infiltrados del tipo de la infiltración secundaria». ESSELIER distribuye 200 casos de la manera siguiente: en un 27,5 por 100, sombras grandes, más o menos regularmente delimitadas; en un 40 por 100, opacidades en forma de manchas estriadas; en un 27,5 por 100, pequeños focos redondos, y en un 5 por 100, opacidades en forma de cuña. La distribución respecto a los pulmones y a los distintos campos pulmonares, se ha realizado a base de 1.327 casos (CHASSÉ, ESSELIER). Según eso, en un 60 por 100 se afecta el pulmón derecho y en un 40 por 100 el izquierdo. Al campo pulmonar superior derecho corresponde un 8,5 por 100, al campo medio derecho un 35,7 por 100, al campo inferior derecho un 15,8 por 100; respecto al lado izquierdo, las cifras son 5,9 por 100, 25,6 por 100 y 8,5 por 100, respectivamente. En el 10 por 100 de los enfermos se encuentran infiltrados bilaterales. Se comprende fácilmente que la multiplicidad de formas de estos infiltrados ofrezca dificultades de orden diagnóstico. En los infiltrados cuneiformes puede pensarse en atelectasias e infartos pulmonares. Los focos redondos sólo se distinguen de los de etiología tuberculosa por la fugacidad y la eosinofilia. Las formas miliares son raras.

La duración de estas formaciones infiltrativas se valora distintamente. ESSELIER, para la mayoría de los casos, calcula una duración de 10 días, con un máximo de 17 días. Según CHASSÉ, la duración de los infiltrados es inferior a 3 semanas en las 4/5 partes de los casos. Otro 10 por 100 involuciona en el curso de 8 semanas; sólo en un 2 por 100 se encuentra una duración mayor. En muchos casos de curso prolongado existe sin duda una afectación pleural. No rara vez los infiltrados desaparecen en un lugar y aparecen en otro. En tales casos, LÖFFLER ha hablado de infiltrados sucedáneos. Su frecuencia se estima en un 12-19 por 100 (CHASSÉ, ESSELIER). En la literatura también se hace mención de la participación del hilio, variando la frecuencia notablemente, entre un 13 y un 60 por 100. Es evidente que ante tales hallaz-

po hay que establecer un diagnóstico diferencial. Aunque la infiltración lobar persiste en el síndrome de Löffler algo más que la opacidad pulmonar, la fugacidad de la infiltración, así como la eosinofilia, hablan en contra de la tuberculosis. La eosinofilia y la fugacidad facilitan también el diagnóstico frente al pulmón de Boeck.

La afectación pleural en el síndrome de Löffler corresponde aproximadamente, en cuanto a frecuencia, a la de otras neumonías. Se calcula en un 11 % por 100 (CHASSÉ, ESSELIER). Hablamos de derrame pleural eosinófilo cuando la cifra de eosinófilos asciende a un 10 por 100 del recuento celular. Este porcentaje puede llegar hasta un 60-80 por 100 y, entonces, suelen ser considerablemente más elevado que en la sangre. La relación entre el derrame pleural eosinófilo y el infiltrado pulmonar eosinófilo fue reconocida y descrita en primer lugar por NAGEL y después por BAUMANN. Podemos agregar que el exudado pleural tiene las más de las veces un color amarillo de ámbar, observándose a veces tonalidades verdes y rojizas. En el exudado fresco no existen, según ESSELIER, cristales de Charcot-Leyden, los cuales aparecen, sin embargo, al cabo de pocas horas.

En general, los exudados pleurales se reabsorben rápidamente, durando rara vez más de dos semanas. Para el diagnóstico diferencial tiene importancia la existencia de un infiltrado pulmonar. Si éste ya ha desaparecido, queda entonces incierta la etiología del exudado. No hay que olvidar que incluso después de neumonías corrientes, en la tuberculosis, después de traumas pulmonares, de infartos pulmonares, en la insuficiencia cardíaca y, finalmente, en las leucemias y en otras enfermedades inflamatorias, existen exudados pleurales con eosinófilos. Se hizo ya mención de la eosinofilia de los esputos. Sin embargo, el esputo generalmente es escaso o inexistente. Los cristales de Charcot-Leyden, que según la concepción moderna proceden del material nuclear o del plasma de los eosinófilos (AYRES y otros autores), se encuentran también las más de las veces, aunque más regularmente que en el asma bronquial. La expectoración es fluida y viscosa y a menudo amarillenta. En ella resulta positiva, según SOMMER, la prueba de la bencidina y negativa la reacción de azul Berlín. Según VOGEL y MINNIG, en el esputo a menudo se encuentran conglomerados de epitelio bronquial vibrátil.

VI. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico especial puede ser difícil, ya que la causa del infiltrado se nos escapa a menudo. Hay que pensar sobre todo en la causa más frecuente, la ascaridiasis. Si junto a las manifestaciones generales antes citadas encontramos una infiltración pulmonar, eosinofilia en la sangre y además huevos de áscaris en las heces, o mejor aún la expulsión de lombrices, no puede dudarse ya del diagnóstico. Si no se comprueba la presencia de huevos o de parásitos, hay que pensar en el cambio de generación de los mismos y buscar de nuevo los huevos de parásito al cabo de 6 a 8 semanas. A veces se consigue visualizar roentgenológicamente los parásitos en el intestino mediante la administración por vía oral de una suspensión de sulfato de bario

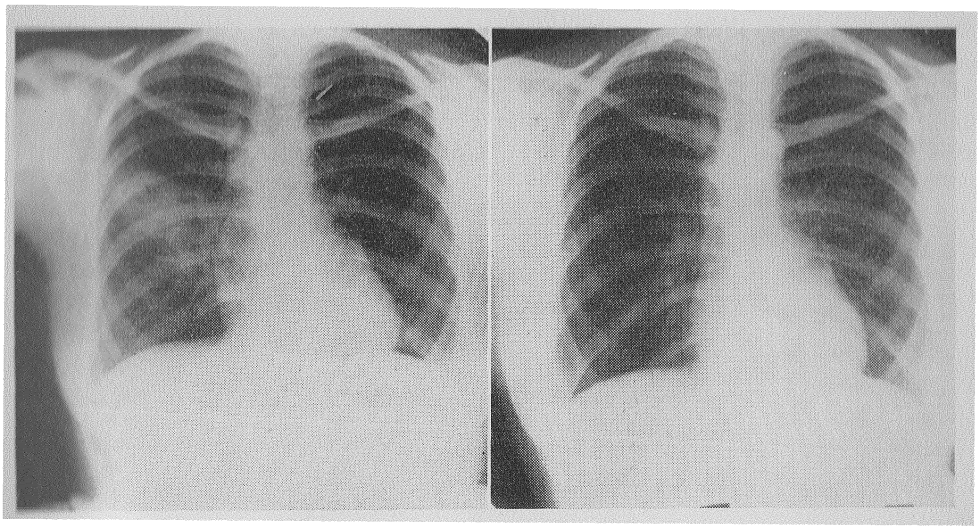
Pero ni aun en este caso se encontrarán huevos de parásito en las heces si se trata de machos. Esto vale también para otros parásitos que han sido ya citados y descritos brevemente. Hay que pensar también en que la eosinofilia de la sangre aparece más tarde que el infiltrado.

En el síndrome de Löffler de etiología alérgica bacteriana o de otra clase son válidos los mismos puntos de vista. Si un alérgico al polen exhibe durante el período de floración su rinitis polínica, su asma polínica y además eosinofilia en la sangre y un infiltrado pulmonar, entonces aparece como muy probable el síndrome de Löffler. Pero no debemos conformarnos todavía con esta comprobación. Como se hizo observar anteriormente, junto a la alergia polínica puede existir precisamente una infestación paracitaria. Lo mismo rige para otros alérgenos que conocemos en el asma bronquial, en la bronquitis alérgica eosinófila, en la periarteritis nudosa y en las afecciones cutáneas alérgicas. En el curso de la infiltración o bien después de la misma, a menudo podemos establecer el diagnóstico del alérgeno mediante las pruebas inmunobiológicas (reacción de fijación del complemento, reacciones de precipitación y floculación) y, finalmente, mediante las diversas cutirreacciones que se estudian en otro lugar de esta obra.

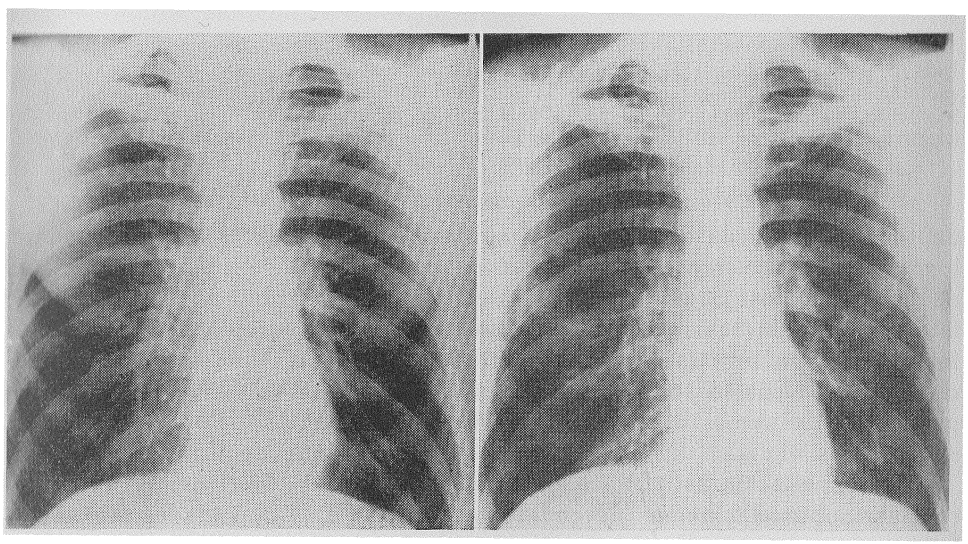
El esclarecimiento del diagnóstico diferencial está dificultado por el hecho de que, en toda afección que cursa con eosinofilia, pueden aparecer neumonías banales. En tales neumonías puede faltar transitoriamente la eosinofilia en la sangre y en los esputos. Éste es el caso cuando, a consecuencia del estímulo eosinotáctico, emigran los eosinófilos hacia los tejidos sin que la medula ósea lance a la sangre nuevos elementos celulares. En esta situación, generalmente también fallan las pruebas inmunobiológicas y cutáneas. Creemos que el proceso se realiza de la manera siguiente: por vía paralérgica, y a través de una infección sobreañadida, quedan fijados los anticuerpos y entonces no pueden producirse las reacciones alérgicas. De ahí que a menudo observemos que durante tales infecciones y después de un tiempo más o menos largo se calme un asma e involucionen o desaparezcan totalmente las manifestaciones cutáneas. Sólo transcurrido un plazo más largo se instala de nuevo el viejo estado alérgico.

En la actualidad (desde el concepto de «stress» de SELYE) se nos ofrece además otra explicación. Toda infección es un «stress». Su consecuencia es una mayor excreción de hormona córticotropa de la hipófisis glandular (ACTH). La ACTH provoca una mayor eliminación de corticoides de la suprarrenal (cortisona). Una consecuencia de esta acción hormonal es la disminución de la cifra de eosinófilos, tal como la conocemos por la prueba de Thorn. Es también posible el bloqueo de la eliminación de eosinófilos por la medula ósea. La reacción cutánea a los alérgenos puede resultar todavía positiva largo tiempo; desaparece progresivamente.

ESSELIER quiere diferenciar los infiltrados eosinófilos genuinos de los que presentan una eosinofilia hemática facultativa. Se trata de infiltrados en el curso de los cuales aparece una eosinofilia hemática. Piensa en los infiltrados postinfecciosos tales como los infiltrados por neumococos, por bacterias de la influencia, neumonías con Wassermann positivo y en los que dan una

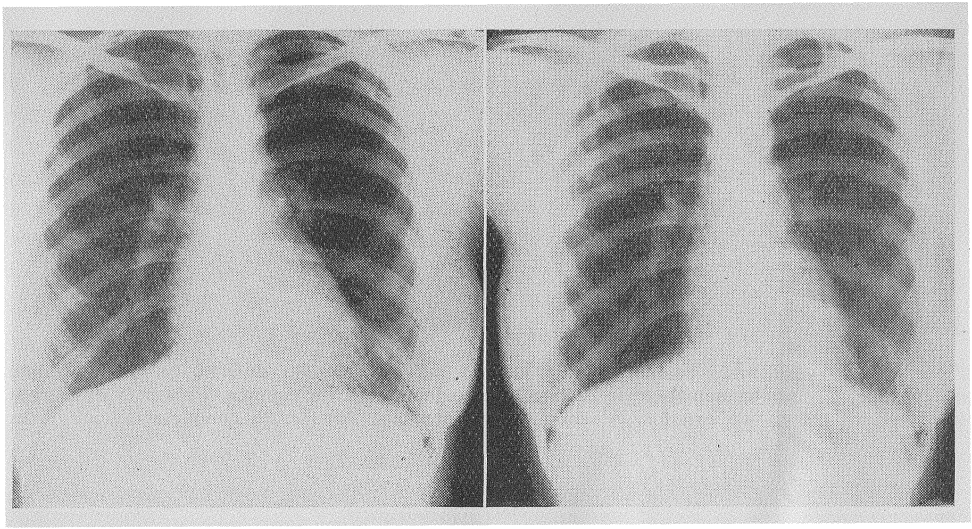


4 y 5. — Infiltrado eosinófilo en el campo pulmonar medio derecho en una asmática [illegible] años. Eosinofilia hemática de 20 por 100; eosinofilia en los esputos. Presencia de estrep[illegible] viridans en los esputos. Al cabo de dos semanas, involución completa del infiltrado.



Figs. 6 y 7. — Hombre de 43 años con bronquitis eosinófila; infiltrado neumónico en el campo medio derecho. Viejo proceso tuberculoso en el vértice derecho. Involución del infiltrado después de 14 dias (Fig. 4). Eosinofilia hemática de 14-20 por 100; células eosinófilas en el esputo.

reacción de aglutinación al frío. Este diagnóstico diferencial es difícil porque la eosinofilia también aparece progresivamente en el infiltrado de Loffler genuino. Por lo general es más elevada que en las alteraciones pulmonares neumónicas y se inicia asimismo más precozmente en el curso de la enfermedad. En el asma bronquial, en la bronquitis alérgica eosinófila y en la periarteritis nudosa de los pulmones no son en modo alguno excepcionales las infiltraciones pulmonares. Puede tratarse de una bronconeumonía, de infiltrados peribronquiales y perivasculares. Con todo, en estos casos no debería



FIGS. 8 y 9. — Muchacha de 24 años; comprobación casual en el curso de una exploración radiológica de una tenue sombra en la base del lóbulo inferior derecho. V. S. G. 18/24; leucocitos, 11.900; eosinofilia, 80 por 100. Asimismo infiltración ligera en el campo inferior izquierdo. Al cabo de 10 días, involución de las infiltraciones con persistencia de la eosinofilia. Percusión y auscultación negativas. Huevos de ascárides en las heces.

omitirse la búsqueda de huevos de parásitos en las heces, sobre todo cuando los infiltrados se repiten y cuando puede demostrarse un claro aumento de los eosinófilos. Según CROFTON y cols., en el infiltrado eosinófilo genuino intercurrente sin relación etiológica con el asma, existiría una clara eosinofilia si bien no pronunciada, los infiltrados pulmonares que dependen directamente del asma mostrarían una eosinofilia hemática más elevada, lo mismo puede decirse también de otras enfermedades alérgicas. Por desgracia, no existen posibilidades de diferenciación completamente seguras.

La exploración radiológica no es muy eficiente para el diagnóstico diferencial. Sobre ello hemos aprendido lo esencial. Las opacidades son multiformes y ambiguas. Cuadros análogos pueden observarse en las neumonías y pleuroneumonías corrientes, en la tuberculosis, en el pulmón de Boeck e incluso en las neoplasias. El diagnóstico radiológico del infiltrado pulmonar eosinófilo sólo es posible de acuerdo con las manifestaciones clínicas y, sobre todo, con la eosinofilia de la sangre y de los esputos.

Infiltrado eosinófilo extrapulmonar

Estas localizaciones ya han sido estudiadas al tratar sobre todo de la patología del infiltrado pulmonar eosinófilo fugaz. Se originan preferentemente donde tiene lugar un contacto íntimo de las larvas del parásito con el tejido, o sea visiblemente por irritación eosinotáctica directa de los parásitos. Estos lugares son los siguientes: pared intestinal, hígado, riñón, epidídimo, próstata, ganglios linfáticos, musculatura estriada (triquinas), vasos sanguíneos y linfáticos y piel. No es seguro si acciones lejanas de naturaleza alérgica pueden provocar tales infiltrados, pero es posible. También es insegura la eventual participación del sistema nervioso central en tales casos, aunque pudiera tratarse de una diseminación hematógena. ESSELIER ha realizado un estudio crítico de la literatura sobre los infiltrados eosinófilos extrapulmonares, de suerte que puede consultarse a dicho autor.

VII. Curso y pronóstico

La denominación corrientemente empleada de «infiltrado pulmonar eosinófilo fugaz» caracteriza al cuadro clínico y afirma al propio tiempo que, por lo regular, el curso es breve y ligero. No rara vez los infiltrados constituyen verdaderos hallazgos. Esto significa prácticamente la ausencia completa de molestias. Las manifestaciones generales como astenia, fiebre moderada o temperaturas subfebriles duran desde pocos días a las 2 ó 3 semanas Las infiltraciones apreciadas radiológicamente duran de 8 a 14 días, rara vez más de 3 semanas y, como se dijo anteriormente (CHASSÉ), hasta 8 semanas. En los infiltrados sucesivos descritos por LÖFFLER, se alarga algo el curso de la enfermedad debido a las recidivas. Ya dijimos al comienzo que los infiltrados eosinófilos fugaces deben considerarse como neumonías más o menos ligeras, precisamente como neumonías eosinófilas. El problema de la neumonía —debido quizá a la acción de nuestra moderna terapéutica— ha experimentado un cambio evidente. Actualmente, las neumonías neumocósicas típicas son raras. En cambio encontramos como agentes patógenos a los estreptococos viridans, la Escherichia Coli, el estafilococo hemolítico, el Proteus y los hongos. Sin embargo, estos mismos agentes infectan las vías aéreas en el asma bronquial, en las bronquitis alérgicas, en las bronquiectasias y también en los catarros agudos del tracto bronquial en los que intervienen, además, probablemente (SYLLA, SIEGMUND y SYLLA), determinados virus (diferenciables serológicamente). El curso de estas neumonías es más prolongado que antes. Según el germen infectante es relativamente grande la tendencia a las complicaciones. La convalecencia se prolonga y las imágenes radiológicas se normalizan muy lentamente. El hecho de que en los infiltrados de Löffler también encontremos ahora una flora bacteriana análoga quizá pueda ser el motivo de que los infiltrados, nada frecuentes en sí, evolucionen como neumonías más o menos ligeras. La mayor predisposición reactiva de los enfermos con el síndrome de Löffler (alérgico-hiperérgica) tiene

como consecuencia una reacción hística más rápida y, por lo tanto, más circunscrita y con ello con un curso más breve.

La complicación del infiltrado eosinófilo por exudados pleurales eosinófilos no suele ser grave y sólo prolonga ligeramente el curso de la enfermedad.

En los infiltrados pulmonares eosinófilos crónicos la enfermedad dura de tres meses a un año, e incluso más tiempo. Aquí, la infección mixta con bacterias, desempeña un papel todavía mayor que en las formas agudas fugaces. El curso se caracteriza por una involución lenta de las manifestaciones generales, infiltrados pulmonares que persisten mucho tiempo, elevada eosinofilia hemática fluctuante y, finalmente, la tendencia a las recidivas. En la mayoría de los casos hay que atribuir el curso crónico a parásitos especiales, tal como se expuso en el capítulo sobre etiología, pero, en otros casos, también hay que atribuirlo a la infección mixta, a la presencia de focos inflamatorios ocultos y, en fin, a la capacidad de reacción del organismo enfermo.

El pronóstico del infiltrado eosinófilo fugaz es bueno tanto «quo ad vitam» como «quo ad restitutionem». Los pocos casos que llegaron a la mesa de autopsias no murieron de su infiltrado, sino por otras causas (v. MEYENBURG). En las formas crónicas, que no rara vez cursan con un asma grave y una lesión del corazón derecho (cor pulmonale), el pronóstico tiene que ser muy reservado. Aun cuando el infiltrado pulmonar eosinófilo o el exudado pleural no condujese a la muerte, se presentan con demasiada frecuencia complicaciones de otros órganos, sobre todo por parte del corazón que, a pesar de todos los ensayos terapéuticos, conducen al «exitus letalis», tal como lo indican numerosas comunicaciones aisladas. Esto vale tanto para las enfermedades no parasitarias como para las bacteriano-alérgicas. Felizmente, en este caso se trata de pocas enfermedades que, si bien han dado lugar a una voluminosa casuística, no pueden captarse bien en tantos por cientos.

VIII. Tratamiento del infiltrado pulmonar eosinófilo

Ya que no existe una etiología específica del síndrome de Löffler, tampoco puede haber una terapéutica específica unitaria. Incluso cuando se conoce la etiología no es mucho lo que se consigue en el acné de la enfermedad, ya que con los medicamentos antiparasitarios pueden expulsarse del intestino los ascárides, pero no las larvas, que provocan los infiltrados eosinófilos. No obstante, es mucho lo que puede conseguirse actualmente con una terapéutica sintomática.

Resulta evidente que los infiltrados fugaces ligeros no requieren ninguna terapéutica. En cambio, hay que aclarar si se trata de una etiología parasitaria bacteriana o alérgica, con el fin de evitar las recidivas e impedir la aparición de enfermedades graves. Pensemos también en la flora mixta de las vías aéreas que puede agravar y prolongar el proceso patológico y que nunca falta, desde luego, en las afecciones graves y prolongadas.

ACTH. Cortisona. — Hay que decir unas palabras sobre el tratamiento sintomático del síndrome de Löffler con estas hormonas que, en la actuali-

Esto es lo aconsejado tan a menudo. Con estos fármacos podemos reducir la cifra de eosinófilos de la sangre y también quizá inhibir la salida de células eosinófilas de la médula ósea. Pero, con ello, solo atacamos un síntoma del que sabemos ya debe considerarse como una reacción del organismo frente una lesión necesaria, y por lo tanto útil, o bien como una amenaza. Desde luego, la reacción exhuberante parece tener un carácter de gravedad. Pero, por qué lado? ¿Acaso por la liberación de grandes cantidades de substancias H durante la desintegración de las células eosinófilas? Si fuese así, parecería lógico recurrir en primer lugar a los antihistamínicos, de los que, por cierto, existen una gran cantidad de preparados que en parte son muy eficaces. Al propio tiempo también se tendría que administrar calcio endovenoso. Este tratamiento no sólo es útil, sino también innocuo, de suerte que puede emplearse precozmente en los casos ligeros con el fin quizá de abreviar el curso del proceso patológico. BUSCHE y LÖHR ya llamaron la atención sobre este tratamiento.

La ACTH y la cortisona deberían reservarse para los casos graves con reacción alérgica. En tales casos no basta, desde luego, una sola dosis, sino que hay que administrarla durante varios días. La dosis diaria debería seleccionarse de acuerdo con la gravedad del caso y la cuantía de la eosinofilia hemática, es decir, individualmente. En los casos muy graves, aconsejamos 100-200 U. I. diarias por vía intramuscular, y reducir la dosis rápidamente durante los días siguientes. En caso necesario, esta terapéutica puede repetirse varias veces. En los casos especialmente prolongados es muy útil alternar la ACTH y la cortisona. Ésta puede administrarse muy bien en forma de comprimidos. Como choque pueden administrarse el primer día del tratamiento, y siempre según la gravedad del caso, hasta 400 mg y, en los días siguientes, pasar a dosis rápidamente decrecientes. La prednisona o la prednisolona, que son esencialmente más activas (3-6 veces más activas) que la cortisona, debe administrarse en dosis correspondientemente más bajas. En los casos crónicos marcados a veces es útil administrar durante largo tiempo una dosis de sostenimiento para mantener dentro de los límites normales a la cifra de eosinófilos de la sangre (véase a este respecto los trabajos de ESSELIER y cols.).

Entre los numerosos preparados de cortisona (Adresón, Cortisón-Ciba, Cortisón-Dembach-Roussel, Urbasón-Hoechst, Cortsón-Organón, Cortisón-Schering=Scherosón, Cortono-Cortophine=ACTH), no existen diferencias esenciales. Eventualmente son necesarios los preparados a base de inyectables.

COSTE, DELBARRE y FASSET indican la necesidad de un tratamiento hormonal suficientemente prolongado. REEDER y GOODRICH aconsejan la cortisona en forma de inhalación. ESSELIER no ve ninguna ventaja en esta forma de aplicación. En tanto que queramos o debamos amortiguar la forma reactiva más o menos alérgica del organismo, así como la cifra excesiva de eosinófilos, en la administración prudente de la ACTH tenemos un fármaco no sólo excelente, sino incluso salvador en muchos casos (ANDRELL, VINES y CLARK, HANTSCHMANN, REEDER y GOODRICH entre otros autores). En estos casos puede prescindirse de la adrenalina también aconsejada eventualmente.

Sobre todo porque con su aplicación incluso se han producido casos de muerte (BROCH). En casos con disnea pronunciada parece tener una acción análoga a la que produce en la crisis de asma.

Las infecciones mixtas, especialmente en las formas graves, exigen un tratamiento adicional con sulfamidas o antibióticos, con tal, desde luego, de que no exista hipersensibilidad alguna frente a los medicamentos que se vayan a utilizar (penicilina, estreptomicina, áureomicina, tetraciclina). En las enfermedades crónicas es imprescindible el examen bacteriológico de los esputos y eventualmente los hemocultivos repetidos, a fin de descubrir la flora mixta o de superinfección y comprobar la sensibilidad o resistencia frente a los medicamentos que se vayan a utilizar.

El tratamiento causal de los infiltrados eosinófilos sólo es posible cuando se conoce la «causa». El tratamiento de la infección parasitaria se estudia en el capítulo dedicado a la etiología. Junto al tratamiento antihelmíntico hay que practicar también, a ser posible simultáneamente, una terapéutica antialérgica.

Los infiltrados puramente alérgicos exigen en todo caso un diagnóstico alérgico. La eliminación del alérgeno es importante, sobre todo, en los casos prolongados o de curso crónico. En este caso también cabe considerar la práctica de un tratamiento desensibilizante. Asimismo pueden ensayarse las desensibilizaciones inespecíficas, por ejemplo, con tuberculina. En la literatura no hemos encontrado comunicaciones dignas de mención con este tratamiento. En cambio, cuando el curso de la enfermedad se arrastra desmesuradamente y el enfermo conserva un buen estado general, puede ser de utilidad la práctica prudente de la piretoterapia (Pyrifer, albúmina de la leche). También hay que pensar en el tratamiento con autovacunas, que pueden actuar bien sea como terapéutica estimulante (en enfermos fuertes), o bien como desensibilización (desensibilización rápida, según SYLLA). De igual forma puede mencionarse que en todas las medidas terapéuticas son necesarios tanto un tratamiento general que actúa en parte como preservador y en parte como roborante (dieta, movimientos prudentes, masajes ligeros, medidas hidroterápicas), como una vigilancia y tratamiento cuidadosos del corazón y del sistema circulatorio.

La alergia en la tuberculosis

Por L. SAYÉ. BARCELONA

Estudios sobre la tuberculina, la hipersensibilidad y su significación en la inmunidad contra la tuberculosis

Desde 1906-1909, cuando se inició la aplicación de la tuberculina para obtener reacciones locales, las directivas de los investigadores se orientaron al conocimiento de su naturaleza y a la obtención de la tuberculina purificada y, en especial, por la contribución de Florence SEIBERT y sus colaboradores. La autora, en 1928, investigó la composición química del principio activo de la tuberculina comprobando que: «No se puede separar de la proteína tuberculínica una fracción no proteínica que cause la reacción específica». Confirmó, así, los trabajos de KOCH, quien afirmó que la substancia causante de la reacción a la tuberculina es la proteína bacilar. F. SEIBERT la obtuvo en forma cristalina y designó el preparado como «derivado de proteína purificada», «P. P. D.». «La substancia activa de la tuberculina es una proteína soluble en agua, coagulable, que se colorea por el azul de metileno y que contiene los grupos amínicos no hidrocarbonados y cristalizables».

La autora y sus colaboradores, en 1956, han estudiado la significación de los anticuerpos a la proteína tuberculínica y a los polisacáridos en la resistencia a la tuberculosis, concluyendo que «se han identificado anticuerpos a la proteína tuberculosa y a los polisacáridos, reconocidos por la reacción a las precipitinas usando antígenos purificados de tuberculina». Los anticuerpos que fijan el complemento fueron identificados por ciertos antígenos C, PPD/S y proteína bacilar.

En su libro sobre «Patogenia de la tuberculosis», Arnold R. RICH, en el año 1944, describe los diversos factores que intervienen en la hipersensibilidad a la tuberculina, la naturaleza del antígeno sensibilizante, la significación de los anticuerpos, las diferencias con la anafilaxia y el fenómeno de Arthus, la desensibilización y las relaciones entre la sensibilidad y la resistencia. En síntesis, su interpretación de estos fenómenos es la siguiente: Ningún componente del bacilo es tóxico para el organismo sano; es la proteína bacilar la que causa las alteraciones en los tejidos y los síntomas generales que caracterizan las reacciones del tipo de hipersensibilidad a la tuberculina. Cuanta más proteína extraña al organismo penetre en el mismo, crea un estado de hipersensibilidad que, en sus formas más graves, determina el choque anafiláctico. En un individuo sensibilizado a la misma, reaccionará con una inflamación local en la zona inyectada con edema, derivando esta acción de la capacidad de causar una contracción espasmódica de los músculos involuntarios y un aumento de la permeabilidad capilar. El anticuerpo

específico a la proteína inyectada, la precipitina, que se comprueba en la sangre, puede transmitirse a un organismo sano al inyectar el suero de la persona hipersensible. Si la proteína extraña es introducida repetidamente en los tejidos con intervalos de varios días o más, además de ocasionar el estado anafiláctico, aumenta considerablemente la capacidad de reaccionar con intensidad el tejido en el que se ha inyectado la proteína y, así, la inyección intradérmica de proteína causa una reacción eritematoedematosa que aumenta progresivamente hasta la producción de necrosis y hemorragias. Esta reacción intensa y prolongada es el llamado *fenómeno de Arthus*».

En la actualidad, la hipersensibilidad debe ser considerada como un estado que en algunos casos es netamente desfavorable, en otros no ejerce acción alguna, desfavorable o beneficiosa, y que en otros puede ser un auxiliar útil de otros factores de resistencia adquirida. «Descubrir un método seguro de desensibilización representaría un progreso hacia la solución de estos problemas y podría representar una ayuda terapéutica altamente valiosa en determinados casos de tuberculosis».

De un estudio sobre las reacciones defensivas del organismo en la tuberculosis, P. DOMINGO concluye diciendo que, en la tuberculosis, la alergia significa hipersensibilidad celular al bacilo o a algunos de sus integrantes, lo cual se manifiesta por irritabilidad nerviosa, congestión, edema y estados de mortificación de los tejidos que ocurren cuando éstos se ponen en contacto con determinadas concentraciones de gérmenes o de tuberculina. Dentro del campo de la hipersensibilidad interesa reconocer qué corresponde a la alergia y qué a la anafilaxia. Por ello, RICH, en su estudio, insiste sobre la utilidad de distinguir la hipersensibilidad de tipo tuberculínico de la de tipo Arthus. En la práctica no se consideran de valor las reacciones precoces de tipo anafiláctico. Las tuberculinas, cuando son utilizadas como reactivo revelador con fin diagnóstico, deben emplearse en cantidad tanto mayor cuanto menor sea la modificación acaecida de origen específico. En las alergias progresivamente menores puede llegar un momento en que aun las más altas concentraciones tuberculínicas sean incapaces de dar lugar a ninguna reacción cutánea específica reveladora. Si con la purificación extrema o con la adición de otras substancias a la tuberculina-reactivo se puede aumentar esta capacidad, cabrá decir que, de este modo, se alcanzan a descubrir estados de sensibilidad ocultos a la tuberculina ordinaria. Estas substancias pueden ser ciertas grasas bacilares que se desnaturalizan por el calor y que se hallan contenidas en el bacilo.

Si en vez de preparar la tuberculina siguiendo la técnica ordinaria, se obtienen simples extractos bacilares en solución salina isotónica, favoreciendo la salida de estos materiales mediante la trituración de los gérmenes, la sensibilidad de la tuberculina así preparada será mayor y, con ella, podrán descubrirse alergias mínimas tanto las propias a las fases iniciales de la infección, como las del ocaso reactivo o las pequeñas alergias propias de la vacunación con BCG. Hemos denominado alérgeno tuberculínico bacilar, A. T. B., a un extracto que hemos obtenido de esta naturaleza. La sensibilización alérgica que sólo permite ser descubierta por un determinado número de unidades alergénicas de ATB y que no se revela por un número idéntico de unidades de tuberculina purificada, podría designarse alergia oculta, y la alergia sólo revelada por la inyección de bacilos o de otros materiales bacilares distintos al alérgeno tuberculínico hidrosoluble, con el nombre de alergia bacilar.

[illegible] el punto de vista práctico interesa conocer las características que diferencian el complejo tuberculínico sensibilizante, el alérgeno como sensibilizador y revelador y la tuberculina hapténica que pone de manifiesto exclusivamente los estados de sensibilización, pues no deben emplearse para fines diagnósticos las tuberculinas que den lugar a una sensibilización a haptenos que a fuerza de pretender ser purificados hayan perdido especificidad reactiva. En los cuadros que siguen se precisan las características de los distintos tipos de tuberculina.

TIPOS DE TUBERCULINA

Complejo tuberculínico sensibilizante	*Tuberculina hapténica*
[illegible]	Relativamente simple.
[illegible] constituida por moléculas grandes.	Integra moléculas pequeñas.
[illegible] puede desprenderse del germen.	Se libera con facilidad de la bacteria.
[illegible] calentamiento se altera su capacidad sensibilizante.	Su función reveladora no se altera por calentamiento.
[illegible] está constituida por proteínas y ácidos nucleicos.	Está constituida fundamentalmente por proteínas simples.
[illegible] de sensibilizar, comprobándose la sensibilización.	No es capaz de sensibilizar, pero sí de revelar la sensibilización.

FORMAS DE LA TUBERCULINA HAPTÉNICA

Alérgeno tuberculínico bacilar	*Tuberculinas difusibles O. T., PPD*
[illegible] se obtiene de los velos de BCG sin calentarlos ni modificarlos químicamente.	Se obtienen de los gérmenes virulentos y del medio de cultivo por maceración en caliente.
[illegible] no contiene materiales bacilares.	Contienen materiales bacilares solubles o hidrocloidizables en soluciones orgánicas glicerinadas y los productos del medio de cultivo.
La purificación mediante precipitaciones con sulfato amónico, ácido fosfotúngstico o ácido tricloracético, tiende a convertirla en tuberculina difusible.	Puede purificarse por precipitación con distintas substancias. Entonces su capacidad de difusión es mayor. Cuando son purificadas se hallan integradas no menos de tres proteínas diferentes.
Muy sensible para estudiar las pequeñas alergias iniciales de la infección y de la becegeización.	Menos sensibles para el estudio de las pequeñas alergias de la vacunación o de la infección y muy sensibles para estudiar las grandes alergias propias de la enfermedad, sobre todo cuando se purifican.
Poco tóxica.	Muy tóxica.
Poco difusible a través de la piel.	Muy difusibles.
Produce reacciones intradérmicas de bordes limitados.	Determinan reacciones más extensas difíciles de delimitar.
Poco sensible para revelar las alergias terminales de la enfermedad.	Muy sensibles para revelar las alergias terminales en tránsito hacia la anergia.

Las conclusiones del estudio de P. DOMINGO en relación con la alergia, en especial la de origen tuberculínico, son las siguientes: Es necesario interpretar la alergia en su significado más substancial de «reacción de hipersen-

sibilidad celular», apartándose del concepto más general de PIRQUET de «modificación reactiva». La alergia constituye con la inmunidad y la antibiosis uno de los elementos integrantes de la respuesta defensiva de los organismos frente a la tuberculosis creados o estimulados por la infección o mediante el empleo de vacunas asociadas. La antibiosis es la propiedad que poseen los organismos para inhibir la reproducción o la vida bacteriana, y la inmunidad, la facultad de metabolizar los productos bacterianos reduciéndolos a la condición de materiales anodinos aprovechables o eliminables por el organismo.

La alergia la constituyen una serie de mecanismos que se sintetizan en la hipersensibilidad celular gracias a los cuales se dificulta el ingreso y difusión de los gérmenes de reinfección. La tuberculina se encuentra en forma hapténica o sensibilizante, siendo la primera relativamente simple y la segunda compleja. Para que la tuberculina hapténica se convierta en sensibilizante, es preciso que se copule a otras substancias, especialmente lipoides no reabsorbibles, o a proteínas que tengan esta misma condición. Por la simple trituración bacilar, las soluciones «buffer» neutras, o centrifugación ulterior, las tuberculinas que se liberan son siempre las hapténicas, quedando las de cualidad muy sensibilizante íntimamente unidas al estroma bacilar. En último análisis, la tuberculina parece ser una polipeptona o, más simplemente, un radical de ácido graso integrante de peptonas y lipoproteidos. Sucesivas polimerizaciones y combinaciones aumentan su categoría química en el cuerpo del bacilo hasta convertirlo en tuberculina sensibilizante.

Todas las tuberculinas preparadas con bacilos de origen humano o bovino o con el BCG, actúan en forma idéntica y tienen, al parecer, la misma composición. Los alérgenos capaces de producir una sensibilización del tipo de Arthus son de varios tipos, siendo más abundantes en las variedades bovinas y en el BCG. Los vacunados o infectados con bacilos de origen bovino pueden tener reacciones tuberculínicas del tipo Arthus que no se observan con los infectados con bacilos de origen humano. El BCG posee las tres fracciones tuberculínicas A, B y C, descritas por SEIBERT, siendo esta última la más abundante y más potente. La sensibilización tuberculínica determinada por el BCG no es muy intensa. Existe la posibilidad de comprobar una alergia tuberculínica mediante el empleo de la tuberculina sin separar el germen, lo que aumentaría su capacidad reveladora por las grasas contenidas en el bacilo. A las reacciones reveladas y provocadas por el conjunto de tuberculinas contenidas en el cuerpo bacilar, se las denomina alergia bacilar.

En una reciente publicación (1957), M. FOURESTIER y A. BLACQUE BELAIR han resumido los trabajos recientes sobre la tuberculina, la alergia y la inmunidad en la tuberculosis.

El origen biológico de la alergia tuberculosa, ¿es humoral o celular? ¿Existirían varios anticuerpos específicos humorales en la infección tuberculosa o no existirían circulantes en la sangre con acción específica sobre la alergia, la inmunidad u otras propiedades biológicas aún no bien conocidas? Los anticuerpos específicos se unirían a otros no específicos. La alergia resultaría de un conflicto entre antígenos y anticuerpos de orden humoral, pero no sabemos si es el testigo el origen de la alergia. Pero aun cuando la hipersensibilidad a la tuberculina pueda ser transferida por una fracción del suero identificable químicamente, aun admitiendo esta hipótesis, su origen es celular. «Creemos, con CANETTI, que la alergia tuberculosa en el organismo sensibilizado reside en todas sus células. Son los elementos mononucleares los que tienen mayor significación en la alergia tuberculosa y es en el interior de estas células donde tendría lugar el conflicto antígeno-anticuerpo. Es más que probable que ciertos componentes del bacilo sean transformados en el interior del protoplasma en nuevos antígenos creadores de anticuerpos en la fase paralérgica tuberculínica. Pero estos estudios han de revisarse ante los nuevos conocimientos sobre la fase antealérgica mucho más breve de la alergia al bacilo.» El tejido conjuntivo es mucho más que «un órgano de relleno». Es de interés especial evocar el descubrimiento de DURÁN REYNALS, de la hialuronidasa, fermento proteínico capaz de hidrolizar el ácido hialurónico que constituye el armazón del tejido conjuntivo. La hialuronidasa es, pues, un factor de dispersión. Actualmente se admite que el tejido conjuntivo con sus elementos celulares, los fibroblastos y la substancia fundamental, el ácido hialurónico por una parte y el tejido reticuloendotelial por otra, son poco

...ción se comienza a entrever una interpretación sobre la naturaleza del mecanismo ...ero mucho más holográfica que biológica en su más amplia acepción, interpretación que ...ubría conocer mejor las leyes generales de la reacción tisular de la hipersensibilidad ...*especificidad antigénica es de naturaleza química y, sin duda, la fracción responsable es la ...lucosamida del bacilo.* Una substancia química, el ácido micólico, desempeña un impor...ante papel en la toxicidad y virulencia del bacilo, cuyo poder tuberculógeno depende de su ...posición química. Son los lípidos los que la provocan, y en especial una fracción puri...da de la cera de Anderson, rica en lipopolisacáridos y en ácidos amínicos. La sensibili...ad tuberculínica, tal como la conocemos, para su desarrollo exige en los animales, además ...n agente químico de origen lipídico, un proteído normalmente contenido en la fracción ...oproteída del bacilo. La nueva propiedad que aparece tras la tuberculización, la alergia, ...fijada en todas las células del organismo, pero en especial a nivel de las del sistema ...ticuloendotelial. Es en los linfocitos y en los histiocitos en los que se desarrolla el conflicto ...tígeno anticuerpo y en la substancia fundamental del tejido conjuntivo de la que la hialu...onidasa es uno de los componentes, y difunde y regula la alergia bajo la acción del sistema ...ipotalámico y endocrino y de la corteza cerebral. Del conflicto antígeno-anticuerpo derivan ...nticuerpos específicos o no, celulares o tisulares, tal vez los más importantes que se inves...gan con la desviación del complemento o la reacción de Middelbrook. La base de la alergia ...s celular, la humoral es mucho menos importante. El problema de las alergias cruzadas o ...oinespecíficas comienza a aclararse a medida que se avanza en la interpretación con base ...uímica. Tal vez permita reconocer la identidad química de diversas razas bacilares y ...rmenes tan desemejantes como los estreptococos, los estafilococos y los bacilos diftéricos.

Histología de las reacciones a la tuberculina

DIENES y MALLORY, en 1932, examinaron la histología de las reacciones a la tuberculina de mediana intensidad y débiles, comprobando que en las seis primeras horas, la infiltración predominante es de mononucleares; desde las 7 a las 48 horas, la proporción de los polinucleares aumenta observándose la degeneración y necrosis de la epidermis. En las reacciones débiles no se produce necrosis y la inflamación se debe sólo a mononucleares.

LAPORTE, en 1933 y 1934 ha estudiado las reacciones cutáneas en cobayas tuberculosos. En las dos horas siguientes a la inyección en cobayas alérgicos, la reacción exudativa y la congestiva son intensas y la hipodermis se edematiza y, a la hora, las células endoteliales y los fibroblastos están hinchados, su núcleo se condensa y el protoplasma es basófilo. En la segunda hora, disminuye el edema y la migración celular es intensa predominando los monocitos alrededor de los vasos. Estos fenómenos se acentúan hasta las ocho horas, en que aparecen los primeros signos de necrosis, afectándose el cuerpo mucoso de Malpigio y comprobándose lesiones celulares e infiltraciones de polinucleares confluentes. A las 24-30 horas, las reacciones adquieren la máxima intensidad diferenciándose las reacciones débiles no necróticas de las intensas en las que, en la zona dérmica, se observa la necrosis hemorrágica del tejido conjuntivo. En la dermis, los vasos son de aspecto turbio, hipercolorables y disociados por polinucleares, y, en la hipodermis, la infiltración celular es difusa con edema fibrinoso. A partir de las 24 horas se pueden reconocer figuras de mitosis. En las reacciones débiles, a las 24 horas se comprueba falta de necrosis y de zonas hemorrágicas y aspecto normal de la epidermis, dominando los monocitos aun en la dermis y, a las 12 horas, se observan los macrófagos que han fagocitado a los polinucleares. La infiltración de la zona profunda es menos intensa, pero constante. La endovascularitis no determina la trombosis total. En el período de estado, en las reacciones de mediana intensidad, la zona necrosada dermoepidérmica forma una costra delgada que se elimina dejando una ulceración que cura rápidamente. La regeneración de la epidermis se produce por la capa basal que forma una estrecha banda por debajo de la epidermis necrosada.

En las reacciones muy intensas no es rara la necrosis del dermis, y la curación se produce por proliferación del tejido conjuntivo joven casi solo celular formado por fibroblastos. Hacia las 60 horas, en las zonas profundas del dermis, además de los focos de monocitos, se reconocen células epiteloides, primer elemento del tejido de granulación tuberculoide constituido a los 5-8 días y en el que el autor, a los 10-12 días, al examinar los cortes, ha comprobado intensas reacciones necróticas, el epidermis reconstituido, la capa papilar del dermis formada por tejido conjuntivo joven con fibroblastos y vascularización enorme, fibras colágenas y linfocitos. Por debajo de la capa papilar, otra densa constituida por fibroblastos neocapilares y fibras colágenas. Y, en el hipodermis, en la capa céluloadiposa, haces celulares, tejido adiposo y grandes células de citoplasma abundante, granuloso y células gigantes sin caseificación central. Este tejido es atravesado por haces conjuntivos fibrosos y fibrillas de colágeno contrastando la pobreza de esta trama con la abundancia de neofibrillas colágenas desarrolladas en el tejido de cicatrización que ha invadido el dermis. Este tejido tuberculoide está infiltrado por células linfocíticas y raros plasmocitos y, en las placas celulares, se encuentran numerosos vasos y capilares de nueva formación y vasos con reacción endotelial acrecentada hasta el cierre de la luz de los mismos, así como proliferación de las células conjuntivas de la adventicia.

El fenómeno del reavivamiento de la reacción a la tuberculina: la reacción inaparente a la tuberculina

Designamos reacción inaparente a la tuberculina la que no se manifiesta por los signos típicos de la reacción a la tuberculina y la revelan factores específicos y no específicos. CALMETTE, en su libro sobre la infección bacilar y la tuberculosis (cuarta edición, pág. 683) escribió: «el médico que utilice la tuberculina con fin diagnóstico o terapéutico en personas a las que se han practicado anteriormente reacciones locales, ha de considerar la posibilidad de que estas reacciones puedan reaparecer varias semanas después de haberlas comprobado por primera vez. SLATINEAU, en 1907, comprobó este fenómeno por primera vez en el hombre, y en los bovinos Camilo GUÉRIN en el mismo año.

HEIM y JOHN, en 1908, citados por VON PIRQUET, observaron un enfermo en el que en la zona de la piel en la que había tenido los signos de una cutireacción positiva a la tuberculina, reaparecieron en el curso de una erupción escarlatinosa. VON PIRQUET, en su monografía sobre la alergia, describió haber observado la reaparición de la sensibilidad cutánea a la tuberculina en personas de edad, consecutivamente a la introducción en la piel de pequeñas cantidades de tuberculina. A. KRAUSE (1917) comprobó hechos análogos en el curso de sus estudios sobre la reinfección tuberculosa admitiendo la naturaleza compleja del fenómeno del reavivamiento de la reacción que resultaría de la persistencia de un producto derivado de la reacción anatígeno-anticuerpo y de la capacidad del organismo de reaccionar al mismo. Son ejemplo de reacción ante estímulos no específicos las observaciones siguientes: HOWLAND, citado por KRAUSE, observó a un niño tuberculoso caquéctico con reacciones

negativas a la tuberculina en el que el reavivamiento de la reacción se produjo consecutivamente a una transfusión. CANETTI (1946), en un hombre de 30 años, asmático y que no reaccionó a la prueba intradérmica de la tuberculina al 1 por 100, horas después de practicársele la autosueroterapia, las reacciones a la tuberculina antes negativas se hicieron visibles. SYLIA KOSTIC VOCSICK (1937) observó un niño vacunado con BBG con reacciones cutáneas negativas a la tuberculina que se hicieron positivas en el curso de una angina estreptocócica. Estas observaciones demostrarían la sensibilidad del complejo reaccional supuesto por KRAUSE a estímulos no específicos.

En nuestra observación de 1928, del estado de alergia latente en un antiguo vacunado con BCG (1928), el estímulo revelador de la misma fue específico al contenido en tuberculina de las tres dosis de un centigramo de BCG ingeridas. Son asimismo ejemplos del estímulo específico —en estos casos el bacilo virulento— las observaciones de NEYMANN y E. BARRIL al comprobar la aparición de los signos de la reacción en las zonas en que habían sido negativas semanas o meses antes en enfermeras o estudiantes expuestos al contagio, desde 12 días a 13 meses antes, al ser clínicamente manifiesta la primoinfección, por RISRIST y COURY (1944), en seis enfermeras expuestas al contagio a los 55/119 días de la cutirreacción negativa, y por FOURESTIER (1944), en un asmático de 22 años con reacción negativa a la tuberculina a los 8 meses consecutivamente a la exposición al contagio. Otro grupo de observaciones corresponde a las obtenidas al examinar la cronología de la aparición de las reacciones a la tuberculina en vacunados con BCG por vía parenteral. FOURESTIER y MLL. DE LA TORRE (1944), en 3 de 5 vacunados por escarificación, comprobaron la aparición de reacciones inaparentes coincidiendo con la aparición de la alergia vacunal. En las observaciones de DURET y cols. (1945), en 48 jóvenes de 13 a 18 años, la reactivación de la reacción inaparente se comprobó en el 29 por 100 antes de registrar la positividad de las reacciones a la tuberculina, en el 54 por 100 coincidiendo con la alergia vacunal y en el 17 por 100 la reactivación se comprobó después. La observación de MANDE y DROUET (1948), demuestra la significación de la concentración de la tuberculina en la reacción inaparente. Los autores vacunaron 124 niños por escarificación y en 35 comprobaron la reacción eritematosa en la zona correspondiente a una o varias reacciones tuberculínicas negativas antes de la vacunación. A las 4 semanas siguientes a la misma, las reacciones que fueron manifiestas fueron aquellas en las que se emplearon las mayores concentraciones de tuberculina.

Ignoramos cuánto tiempo puede persistir una reacción inaparente hasta hacerse manifiesta. La observación siguiente es ilustrativa: el día 17 de marzo de 1934 examinamos al joven A. A., de 19 años, que vivía en medio supuesto sano y no tenía ningún signo anormal. Las pruebas alérgicas hasta un centigramo por vía intradérmica dieron resultado negativo. El día 25 del mismo mes le dimos 10 centígramos de BCG fresco por vía digestiva. El día 9 del mes siguiente la reacción al parche Volmer fue dudosa y, al 1 por 100, positiva midiendo la infiltración 15 por 13 milímetros y la zona eritematosa 42 por 44. A los 3 años, el 12 de abril de 1946, lo vimos nuevamente porque 5 días antes observó el enrojecimiento difuso de la zona en que 3 años antes había tenido los signos típicos de la reacción tuberculínica en la prueba intradérmica y que había dejado de verse 6-8 días después. El joven era estudiante de Medicina y hacía 15 días que había iniciado su asistencia a las clínicas hospitalarias. No tenía ningún otro signo anormal. Es verosímil que esta reacción fuera debida a una reinfección bacilar.

No conocemos la frecuencia de la reacción inaparente a la tuberculina ni todos los factores que la ocasionan, pero se reconocen ya algunas de sus características principales.

reveladoras de estados célulohumorales de sensibilizacion menor susceptibles de exaltacion por factores diversos, y verosimilmente reduciéndose el grado de reaccionabilidad hasta límites que no podemos precisar, pero sobre los que se obtienen datos significativos al examinar las características de la sensibilización provocada por la alergia bacilar en anérgicos a la tuberculina.

Nuevos estudios sobre la reacción a la tuberculina y la investigación de la alergia en la sarcoidosis

RICH y LEWIS, en 1932, afirmaron que la tuberculina ejerce una acción citotóxica específica sobre las células de los animales hipersensibles: al añadir tuberculina a cultivos de tejidos con leucocitos sanguíneos, células esplénicas y de la medula ósea de cobayas hipersensibles a la tuberculina, disminuyó la migración de las mismas al medio de cultivo y se produjeron alteraciones morfológicas de estas células que no se aprecian cuando se añade tuberculina a cultivos de tejidos de cobayas no infectados. CITRON (1958) ha realizado investigaciones para conocer la acción de la tuberculina sobre los leucocitos de personas insensibles a la misma y de enfermos tuberculosos, para comprobar si los resultados estaban en relación con el estado de los enfermos e investigar por métodos parecidos la aparente insensibilidad de los enfermos con sarcoidosis. Las conclusiones de su trabajo son las siguientes: Los leucocitos de la sangre periférica de enfermos con tuberculosis pulmonar son constantemente alterados cuando se añade tuberculina a estos leucocitos en cultivo de tejido con plasma autógeno, y no causa daño alguno a los leucocitos de personas no sensibles a la tuberculina. Esta acción citotóxica es específica. Los leucocitos más sensibles fueron los de enfermos en fase avanzada y febriles con extensas destrucciones y sedimentación acelerada. La sensibilidad de los enfermos a la tuberculina revelada por el Mantuox no corresponde a la realidad clínica. La sensibilidad «in vitro» de los leucocitos no guarda relación con la intensidad de la reacción de Mantoux El resultado «in vitro» permite apreciar mucho mejor el grado de hipersensibilidad que la prueba de Mantoux.

Los leucocitos de enfermos con sarcoidosis, con reacción de Mantoux negativa, fueron insensibles a la tuberculina «in vitro», probablemente por deficiencia de anticuerpos tuberculínicos, lo que sería una prueba más de que en los enfermos con sarcoidosis no se desarrolla la hipersensibilidad a una variedad de antígenos que normalmente provocan reacciones inmunológicas del tipo de la tuberculina retardada. Los leucocitos de enfermos con sarcoidosis cuya piel no reacciona a la tuberculina no son sensibles a la tuberculina «in vitro».

J. PEPYS ha examinado la significación de factores específicos y no específicos en la reacción a la tuberculina. La síntesis de sus observaciones es la siguiente: la persistencia de la tuberculina en la zona en que se ha aplicado está influida por la absorción linfática comprobada por la acción sobre la misma de la histamina y la adrenalina. La acción sobre la inyección intradérmica de tuberculina de soluciones salinas, de la hialuronidasa y de la histamina, ha demostrado las características de la fijación de la tuberculina en sus tejidos y su duración. En cobayas o conejos sensibles, la inyección de

proteína bacilar aumenta la permeabilidad capilar. Las reacciones a la tuberculina en animales sensibles son inhibidas por agentes no específicos, que actúan sobre el tejido linfático y los linfocitos circundantes como los rayos X, o, específicamente, como la proteína bacilar. En animales tratados con mostaza nitrogenada con el fin de suprimir los neutrófilos, se obtuvieron reacciones a la tuberculina, lo que demuestra que no son indispensables para la iniciación de la reacción. En el hombre, la inyección de adrenalina en la reacción de Mantoux, impedía la reacción, reduciéndose la infiltración debida a los leucocitos circulantes, admitiendo el autor que esta falta de linfocitos sería el origen de la inhibición. Es verosímil que el tiempo necesario para la acumulación de linfocitos cargados de anticuerpos en cantidades suficientes para combinarse con el antígeno y crear la lesión inflamatoria, es una de las causas del retardo en la producción de la reacción.

JAMES y PEPYS (1956) han descrito los resultados obtenidos con «la reacción de depósito» y con solución acuosa de tuberculina en alérgicos a la tuberculina, en vacunados con BCG y en enfermos con sarcoidosis, y describen los primeros trabajos hechos sobre la reacción «de depósito» practicados por WASSEN en 1936-1939, por WASSEN y SWEDIN, en 1941, y por SEEBERG, en 1947-1951. WASSEN utilizó una mezcla de tuberculina y parafina que inyectó bajo la piel de un conejo y, al mismo tiempo, lo infectó con bacilos de Koch. A los 16 días, en la zona en que había inyectado la parafina y la tuberculina, la reacción fue positiva, así como la de la solución acuosa de tuberculina. En dos personas, una de las cuales se tuberculinizó, las reacciones se hicieron positivas dos años y medio y seis meses después de la aplicación de la emulsión oleosa y duraron aproximadamente dos años. SEEBERG obtuvo seis reacciones de depósito positivas en enfermos en los que la reacción de Mantoux fue negativa. El preparado para la reacción que han utilizado JAKES y PEPYS contenía ocho partes de parafina líquida, una de lanolina anhidra y una de la solución acuosa de tuberculina. Emplearon la tuberculina purificada Weybridge a la concentración de 0,002 mg por c. c. En los vacunados emplearon la solución acuosa de tuberculina al 1×100 y las dosis para la prueba intradérmica fueron 1/10 c. c. de tuberculina acuosa a 0,05 c. c. de la tuberculina de depósito u oleosa y la misma cantidad cuando se utilizó la emulsión oleosa como testigo, y el resultado de la reacción lo examinaron cada 48 horas durante tres meses como mínimo. La reacción positiva a la emulsión oleosa se caracteriza por eritema de 2 a 4 c. c., con induración central de 5 a 10 milímetros, persistiendo la reacción durante un período más prolongado que con la solución acuosa. En 5 infectados con Mantoux positivo, la reacción oleosa duró 3 meses. En 6 de 9 vacunados con reacciones de Mantoux negativas, aparecieron las reacciones positivas a los 10 días de la vacunación en las zonas de la piel en las que se había inyectado la tuberculina oleosa cuatro semanas antes de la vacunación con resultado negativo; y en 4 enfermos con sarcoidosis, se comprobó la reacción positiva a la tuberculina acuosa y a la oleosa. La reacción positiva se desarrolló en 13 de 19 enfermos con sarcoidosis que no habían reaccionado a la tuberculina acuosa. La persistencia durante períodos prolongados de la tuberculina en la emulsión oleosa permite comprobar reacciones positivas que han sido negativas a la tuberculina en solución acuosa.

La reacción con PPD en solución oleosa ha sido empleada por MARCIA HALL en 200 niños, comprobando un número muy elevado de reacciones muy intensas, induraciones persistentes durante un año y, en un caso, con ulceración profunda. El autor también las ha observado en adultos, pero con menos frecuencia.

Desde 1951, SCADDING ha practicado la prueba intradérmica a la tuberculina en 107 tuberculosos empleando la PPD en la concentración de 1 a 100 unidades. En cuatro enfermos la reacción fue negativa: tenían formas crónicas baciliferas, dos de tipo miliar y dos de tipo fibroso. Siete enfermos no reaccionaron a 10 unidades y sólo fueron positivas las reacciones con 100 unidades. El autor ha examinado a varios enfermos con cuadros clínicos análogos y con lesiones extrapulmonares de sarcoidosis. En una serie de 142 casos de sarcoi

dosis, en 11 se comprobó el bacilo en el esputo, seis de ellos análogos a los citados, en los que la prueba de la sarcoidosis la dio el resultado del examen histológico de lesiones extrapulmonares. Estas observaciones demuestran la imposibilidad de distinguir la tuberculosis pulmonar con los tipos mas atenuados de sensibilidad a la tuberculina de la sarcoidosis. En los 4 casos de tuberculosis referidos y en 5 de los otros 14, el bacilo de Koch aislado de los mismos tenia la virulencia normal. La falta de desarrollo de la hipersensibilidad sería debida a reacción tisular anormal a la infección. El autor, con CITRON (1957), ha descrito el valor de las diferentes pruebas alérgicas para el diagnóstico de la sarcoidosis. Una de ellas es la que SCADDING describió con PYKE en 1952 y que consiste en inyectar por vía intradérmica una mezcla de tuberculina a la concentración usual con 1,25 miligramos de cortisona. CITRON y SCADDING utilizaron esta prueba en sanos anérgicos con resultado negativo, pero en 16 enfermos tuberculosos desensibilizados a la tuberculina, la mezcla de la tuberculina con cortisona provocó la reacción positiva en el 70 por 100; y de 28 enfermos con sarcoidosis no sensibles a la tuberculina, en 14 la mezcla de tuberculina con cortisona produjo la reacción. La cortisona ejerce dos acciones sobre la reacción a la tuberculina: antiinflamatoria, tendiendo a disminuir la reacción, y reteniendo la tuberculina en la zona inyectada, lo que intensifica la reacción. No observaron ningún caso que no reaccionara a la mezcla de tuberculina y cortisona. La reacción positiva a la tuberculina y la cortisona no ha sido observada en individuos que no reaccionaran a la tuberculina, excepto en enfermos con sarcoidosis o en tuberculosos desensibilizados a la tuberculina. La mezcla de la tuberculina y cortisona facilita el diagnóstico de sarcoidosis, pero un resultado negativo no lo excluye.

La alergia al bacilo

Al practicar la prueba de Pirquet a través de una suspensión de BCG, vivo o muerto, o la inyección intradérmica con 1/10 de miligramo se provocan reacciones análogas pero en períodos distintos en organismos vírgenes de la infección bacilar o infectados por el bacilo. En los primeros se manifiestan las reacciones locales a las dos o tres semanas y, en los infectados, a las 24 horas. El ciclo evolutivo de la lesión creada es diferente en relación con la cronología de la infección previa, de su intensidad y de la inmunidad. Si la cuti-BCG con BCG vivo se investiga en un vacunado infectado por el bacilo virulento con alto grado de inmunidad, la reacción será mínima y análoga a sí misma en los 6-10 días siguientes. Si la prueba se ha hecho en un infectado por el germen virulento, la reacción será relativamente intensa o muy intensa y desarrollará un ciclo evolutivo en el plazo indicado. La duración de la cuti-BCG, la naturaleza infiltrativa, descamativa o necrótica de la prueba intradérmica y su duración, son muy significativas en relación con la inmunidad; y en los casos de anergia a la tuberculina por la intensidad y duración del reavivamiento de la misma que determinan. En consecuencia, la práctica e interpretación correctas de la alergia bacilar proporciona datos del mayor interés para el diagnóstico de la infección tuberculosa, y, en los vacunados con BCG, acerca de la concurrencia con la infección virulenta y el grado de resistencia específica.

Observaciones clínicas

En 1928 examinamos a un niño de 4 años de edad, vacunado al nacer por vía digestiva con la técnica de CALMETTE. Las pruebas alérgicas a la tuberculina hasta la concentración de un centigramo fueron negativas. Lo revacunamos con tres dosis de 1 centigramo de BCG y, a las 24 horas de

mejor la última dosis en las zonas de la piel en las que en días anteriores no se reconocían signos reaccionales, comprobamos los de la reacción positiva a la tuberculina. Al revacunar por vía digestiva habíamos provocado la aparición de la reacción que existiría anatómicamente pero sin el grado suficiente para manifestarse. La observación reproducía la de WILLIS, pero con características especialmente significativas: el tiempo transcurrido desde la primoinfección a la reinfección era mayor, la vía de infección distinta y la alergia latente o al bacilo se reveló por la exaltación ante el nuevo aporte antigénico a zonas sensibilizadas por la tuberculina días antes. Las conclusiones fueron las siguientes: la revacunación por vía intradérmica en los vacunados anérgicos hasta la prueba intradérmica con un centigramo de tuberculina, provoca dos tipos de nódulos: «inflamatorio» con necrosis precoz y relativamente prolongada, y el tipo indurado, con escasa necrosis, tardía y de involución rápida; asimismo, la sensibilización a la tuberculina es precoz manifestándose a las 24-48 horas por hacerse manifiesta la alergia inaparente y prolongándose su duración dos o tres semanas; o de sensibilización escasa sólo comprobable al inyectar elevadas concentraciones de tuberculina, al 1 por 100 ó al 1 por 10 y de corta duración. En primovacunados por vía digestiva y revacunados por vía subcutánea o digestiva, observamos los tipos más atenuados de alergia y fue en ellos en los que comprobamos el menor número de estados patológicos activos o evolutivos y una proporción mayor que los que tenían alergia de mediana intensidad o intensa, con lesiones ganglionares de primoinfección en regresión avanzada no aparentemente curadas, por lo que concluímos en la necesidad de intentar reproducir el tipo de sensibilización que la observación revela en las fases de mayor aptitud defensiva, la alergia latente o atenuada.

M. FRAPPIER y R. GUY comunicaron al Primer Congreso Internacional de BCG que tuvo lugar en París en junio de 1948, el resultado de sus estudios sobre la alergia latente examinada con la cutirreacción con BCG vivo utilizando diferentes concentraciones, concluyendo que la dosis conveniente es de 10 a 25 miligramos por c. c. En anérgicos o en tuberculinopositivos con alergia atenuada, negativa al parche Vollmer y positiva a 5 miligramos de PPD, observaron que la reacción positiva se reconoce a las 24 horas caracterizándose por el edema y el enrojecimiento de 1-3 milímetros; utilizando la concentración de 60 miligramos en personas con la prueba del parche positiva, en ciertos casos se comprueba la supuración y la formación de una costra. Los autores observaron, con esta técnica, en el 22,9 por 100 de las 626 personas examinadas con reacciones negativas o elevadas dosis de tuberculina, la alergia tuberculosa total, o sea, a la tuberculina, a las proteínas bacilares y a los cuerpos bacilares.

LAFAY-COLETSOS y colaboradores (1952), en un grupo de 104 niños y adolescentes vacunados por escarificación en los que a los 15-47 meses de la misma observaron la reacción negativa a la cutirreacción a la tuberculina y al parche tuberculínico, al practicar la cuti-BCG a través de una emulsión que contenía 7 centigramos y medio de BCG por c. c., en el 96 por 100 obtuvieron la reacción positiva caracterizada por la infiltración eritematosa y, en el 70 por 100, reapareció la sensibilidad a la tuberculina.

FOLEY y PARROT, de Alger (1952-53) revacunaron a un grupo de 99 niños, 46 de ellos por vía intradérmica con 1/10 de miligramo y 53 por escarificación con la suspensión de BCG que contiene 7 centigramos y medio por c. c. Durante tres años, los reexaminaron dos veces al año practicando la cutirreacción con tuberculina pura, con la intradermorreacción hasta un centigramo y con la escarificación con BCG, vivo o muerto, practicando tres grupos de escarificaciones de un centímetro en el brazo, comprobando la superioridad de la escarificación con BCG vivo o muerto sobre la cuti- o intradermorreacción a la tuberculina. «Si bien el empleo del BCG muerto es útil para la investigación de determinadas características en el vacunado, en la práctica corriente es más útil el empleo del BCG vivo.»

En 1952 practicamos nuevas investigaciones sobre la alergia latente o a bacilo en un grupo de 297 recién nacidos en la Maternidad de Barcelona y de niños de corta edad a los que vacunamos por vía bucal con 10 centigramos de BCG seco preparado en el Laboratorio Municipal de Barcelona, o con 15 centigramos de BCG seco preparado en el Instituto Pasteur de París. Otro grupo fue vacunado con 1/10 de miligramo de BCG fresco o seco del mismo origen por vía intradérmica. Examinamos las características de la alergia latente o reacción de reinfección mediante la prueba intradérmica hecha con 1/10 de miligramo de BCG fresco o seco y de la alergia tuberculínica con el Alérgeno Tuberculínico Bacilar, ATB, en las diluciones débil, equivalente a la tuberculina al 1 por 5.000, y fuerte, equivalente a la de 1 por 50, ó con PPD I ó II concentración o con IP/48 del Instituto Pasteur de París o con el parche del mismo Instituto.

Observamos tres tipos de reacción de reinfección: *negativa,* caracterizada por no formarse el nódulo típico a las 24-48 horas de la inyección, reconociéndose una zona congestiva de 4-6 milímetros que disminuye progresivamente de tamaño o de color hasta reaparecer a las 4-5 semanas con las características típicas del nódulo de primovacunación, la infiltración rosada de 6-8 milímetros con zona central roja o amarilla, correspondiendo a la necrosis que puede abrirse o reabsorberse recubriéndose de una costra: sensibilización a la tuberculina comprobada al emplear las altas concentraciones de ATB o IP/48 ó de tuberculina al 1 por 100 a las 3-4 semanas y excepcionalmente al parche tuberculínico: *reacción positiva disociada,* formación a las 24 horas de un nódulo de 8 a 10 milímetros con zona supurativa central o intensa congestión localizada en el centro, o sólo congestiva, que se reabsorbe parcialmente disminuyendo de tamaño, 3 a 4 milímetros en los 8 días siguientes sin exacerbación tardía o sólo poco acusada. Las pruebas tuberculínicas practicadas los 7-14 primeros días dan resultado negativo, comprobándose la sensibilización a partir de los 21 días. La *reacción positiva,* formación del nódulo supurativo o con zona supurativa central o enrojecido, a las 24 horas, de curso abortivo, reabsorbiéndose la supuración o la zona congestiva central en los 6-8 días siguientes con sensibilización a las altas concentraciones de tuberculina o, en otros casos, por la comprobación de la alergia inaparente, reconociendo los signos de la reacción a la tuberculina positiva en las zonas de la piel en las que se había inyectado antes de practicar la vacunación. La

cronología de la alergia latente o al bacilo en 108 vacunados por vía digestiva fue la siguiente:

Resultado de la reacción de reinfección en 108 recién nacidos y niños de 0 a 4 años, vacunados con 15 centigramos de BCG seco o con 10 centigramos de BSG fresco.

Intervalo entre la primovacunación y la revacunación o reacción de reinfección	Número de observaciones	RESULTADO Reacción		
		Negativa	Positiva disociada	Positiva
1-2 días	11	11	—	—
3-7 »	27	10	17	—
8-9 »	10	—	4	6
10-31 »	60	—	1	59
1-31 »	108	21	22	65

Es a partir del tercer día que hemos observado en 17 de entre 27 vacunados la formación del nódulo de reinfección con sensibilización relativamente tardía. Después de los 7 y 9 días, prácticamente todos los vacunados tuvieron la reacción de reinfección positiva. Sólo en un niño la intradermorreacción fue negativa a los 13 días, pero rápidamente la alergia a la tuberculina fue positiva. La prueba del parche fue positiva a los 18 días.

La rapidez de la reacción nodular de reinfección ya había sido observada por GRUNER y HAMBURGER en 1910, practicando la reinfección por la piel a los 4-10 días y comprobando signos característicos de reinfección a los seis días.

En el curso de la investigación en la Maternidad reconocimos la alergia al bacilo en otras dos formas: en niños nacidos en sus domicilios, en la mayoría de los casos en las condiciones más desfavorables, expuestos al contagio bacilar e internados en la Maternidad, al examinarlos a los 4-10 años, practicamos las pruebas tuberculínicas y vacunamos con 10 centigramos de BCG a los que dieron resultado negativo. En una quinta parte, a los 3-6 días comprobamos la alergia inaparente hecha manifiesta consecutivamente a la ingestión del BCG. En proporción análoga, practicando la inyección de tuberculina concentrada, la segunda concentración de ATB, a los 2-3 días de la vacunación comprobamos la reacción positiva, lo que no se observa en ningún caso de primovacunación. En este grupo fue necesario el estímulo que representa la prueba intradérmica a la tuberculina para hacer manifiesta la alergia latente. Es de interés el que estas observaciones fueron hechas en niños en las condiciones descritas habiendo contraído la infección en las primeras semanas o meses, siendo internados en la Maternidad manteniéndose sanos y comprobándose a 4-10 años después la alergia al bacilo.

Desde 1950, los trabajos publicados sobre alergia al bacilo con base de observación clínica se refieren principalmente a diversas técnicas de examen a su significación como índice de resistencia o de receptividad a la tuberculosis y, en especial, al examinarla conjuntamente con la sensibilidad a la tuberculina. Experimentalmente se ha examinado su significación en relación con la inmunidad.

Tres trabajos experimentales son especialmente interesantes acerca de la significación de las características de la alergia al bacilo en relación con la inmunidad, los de LURIE (1952), de FRAPPIER (1954) y de NEGRE y BRETEY en 1956. M. B. LURIE y sus colaboradores han realizado experiencias con el fin de conocer las características de la reacción local provocada por el BCG vivo en conejos resistentes y en otros sensibles a la infección tuberculosa. Investigaciones previas les demostraron que en los resistentes, la inhalación de un cierto número de bacilos de tipo humano, varios meses después de la infección, la autopsia no demostraba lesiones, mientras que en los sensibles eran de naturaleza variable y con frecuencia reveladoras de procesos difusos. El propósito de este estudio fue comprobar si la reacción de los animales resistentes y de los sensibles a la inyección de BCG eran distintas. Las conclusiones de este estudio son las siguientes: el nódulo consecutivo a la inyección intradérmica de BCG en los animales resistentes alcanza su máximo tamaño, rápidamente tiende a ulcerarse y también cura con rapidez. En el conejo sensible al bacilo, el nódulo se desarrolla lentamente, alcanza su máximo desarrollo tardíamente y, en general, no se ulcera y se cura mucho más tarde. El BCG en la piel del animal resistente se multiplica y es destruido más rápidamente que en el sensible. Las lesiones histológicas se desarrollan de forma acelerada en el animal resistente y, en consecuencia, el desarrollo de la sensibilidad a la tuberculina y el tamaño del nódulo es, al principio, mayor que en el sensible. Las variaciones en la resistencia a la infección se manifiestan por la distinta capacidad de los fagocitos para destruir a los bacilos. El grado de resistencia aumentada conferida por el BCG es determinada por la resistencia innata del individuo vacunado y lo demuestra el hecho de que puede influirse con la vacunación evitando la producción de los tubérculos pulmonares o primarios en los animales resistentes, mientras que en los sensibles raramente se logra. Ya podía preverse que el nódulo resultante de la inyección intradérmica de un número determinado de bacilos BCG cure más rápidamente en el animal resistente que en el sensible ante las observaciones ya conocidas, demostrativas de que los mononucleares en los animales resistentes destruyen más rápidamente que los sensibles a los bacilos virulentos de origen bovino y, además, se ha demostrado que un número determinado de bacilos de tipo humano que produce lesiones difusas en el animal sensible, no las provoca en el resistente expuesto a la infección al mismo tiempo que el sensible y reconocido también al mismo tiempo, después de la infección. Esta rápida destrucción de los bacilos en el animal resistente se acompaña asimismo de la formación más acelerada de células epitelioides que en el animal sensible. Todos los elementos de la reacción provocada por el bacilo son los mismos en los animales sensibles que en los resistentes excepto que en éstos se producen más rápidamente.

Con el título de «El nódulo de reinfección y el grado de resistencia en la tuberculosis experimental», FRAPPIER y sus colaboradores publicaron en 1954 un trabajo sobre las características del grado de resistencia provocado en el cobaya por la vacunación con BCG practicando seis escarificaciones de un centímetro a través de una suspensión de 10 miligramos por c. c. y que se manifiesta en relación con los animales testigos por la supervivencia de los

vacunados, por la reducción en ellos a la mitad del grado de desarrollo de las lesiones, comparadas con las de los animales testigos, y de la frecuencia de los nódulos de reinfección virulenta o por su aparición más tardía y la evolución más lenta que la de los no vacunados. En las condiciones de esta experiencia fue la falta de reacción local la que estuvo en relación cuantitativa con el grado de la inmunidad. En el animal sensibilizado e inmunizado, sobre todo por bacilos virulentos, la reinfección también por bacilos virulentos provoca una reacción local acelerada que puede abortar si la dosis reinfectante es reducida. Las dosis paucibacilares de reinfección en los animales inmunizados con BCG cuyo grado de alergia es débil son retenidas «in situ» únicamente al parecer por la acción de la inmunidad, ya que no ocasionan nódulos sino en un período mucho más tardío que en todas las observaciones conocidas y verosímilmente en el momento en que disminuye la resistencia.

Desde 1953, los grupos en que hemos practicado especialmente la investigación de la alergia al mismo tiempo o no que la tuberculínica, han sido los siguientes: *a*) niños recién nacidos y de corta edad. Reconocidos en el Servicio de Vacunación de la Oficina del Niño de la Junta de Protección a la Infancia a los fines y en el curso de la vacunación con BCG; *b*) niños de escuelas de barrios especialmente afectados por la tuberculosis; *c*) desde 1955, alumnos de la Universidad reconocidos en la Obra antituberculosa de la misma; *d*) enfermos de las salas de Clínica Médica del Prof. A. Pedro PONS, de la Facultad de Medicina, con procesos diversos, y los tuberculosos asistidos en las mismas en curso de tratamiento; *e*) con el Prof. X. VILANOVA, en el Dispensario de su Cátedra de Dermatología, en especial en enfermos con tuberculosis cutánea y en leprosos, y, *f*) de nuestra práctica privada.

La técnica usual de examen ha sido la investigación al mismo tiempo de la prueba alérgica a la tuberculina con el parche tuberculínico a la reacción intradérmica con un décima de centímetro cúbico de solución débil de ATB y de la alergia al bacilo con la cuti-BCG o la prueba intradérmica con una décima de miligramo de BCG vivo. La cuti-BCG ha sido hecha a través de una gota de una suspensión que contiene 10 centigramos por c. c. y hemos examinado las características de la reacción en tres grupos: A) de infectados por el bacilo virulento sin signos patológicos de evolución; B) de enfermos tuberculosos en evolución y, C) de vacunados con BCG aparentemente sin la infección virulenta. Los tipos reaccionales observados han sido tres: el tuberculínico, caracterizado por infiltración rosada o roja, de 1, 3, 6 milímetros y de intensidad tanto mayor cuanto mayor es su tamaño; tuberculínica descamativa, en general de 4 a 6 milímetros, con descamación central y de involución relativamente prolongada, y la supurativa con necrosis superficial y del mismo tamaño que la anterior o algo mayor. En el cuadro que sigue resumimos el resultado de la observación.

Grupos examinados	Número de observaciones	TIPOS DE REACCION		
		tuberculínica	descamativa	supurada
A. Infectados sin signos patológicos.	92	71-77,1 %	17-18,4 %	4- 4,3 %
B. Tuberculosos en evolución	81	21-25,9	27-45,6	23-28,3
C. Vacunados con BCG aparentemente sin la infección virulenta	304	297-97,6	7- 2,3	

Estos resultados demuestran que en el vacunado sin infección virulenta la reacción ha sido de tipo tuberculínico en el 97,6 por 100, casi exclusivamente de primer grado, constituida por una infiltración lineal rosada de 1-3 milímetros, y sólo en el 2,3 por 100 con descamación observada más frecuentemente en los vacunados por vía parenteral que en los que lo fueron por la vía digestiva; en los infectados por el bacilo virulento sin signos patológicos, en más de las dos terceras partes de los casos la reacción ha sido tuberculínica; descamativa en el 13 por 100 y supurativa en el 4,37 por 100 de los enfermos, la proporción con reacción de tipo tuberculínico ha sido 25,9; la descamativa, 45,6 y, la supurada, en el 28,3. Estas diferencias revelan la utilidad de la cuti-BCG y, en especial, por cuanto sugieren o demuestran en los vacunados sobre la frecuencia de la infección virulenta.

En un conjunto de 229 exámenes hemos investigado la correlación y la disociación entre la alergia a la tuberculina examinada con el parche tuberculínico cuya sensibilidad equivale a la de una reacción de tuberculina del 1 por 10.000 al 1×1.000 y la cuti-BCG. Si admitimos tres grupos de reacciones a la tuberculina, A) intensa y de mediana intensidad; B) de débil intensidad y dudosa + y ±, y C) negativa, —, comprobamos que en el primero, A. de 82 observaciones, sólo en 6-7,3 por 100 se han observado las reacciones más débiles al bacilo. Es, pues, sólo en esta proporción en la que se comprobó la disociación más evidente entre la alergia a la tuberculina y al bacilo. A la intensidad mayor de la reacción a la tuberculina han correspondido los tipos más acusados de alergia al bacilo, tuberculínica, descamativa y supurativa; en el grupo B), de recciones poco intensas y dudosas, de 85 observaciones, en 13-15,2 por 100 la alergia tuberculínica ha sido del tipo más débil y, en 72-84,7 por 100, de mediana intensidad, y, en el grupo C, constituido por infectados con reacción negativa al parche, en 31-50 por 100, la reacción ha sido del tipo tuberculínico más débil. Las reacciones intensas fueron 15-24,5 por 100, 5 foliculares, 6 descamativas y 4 supurativas. En síntesis: en infectados con bacilo virulento con reacciones al parche negativas, la alergia bacilar se manifiesta en la mayoría de los casos por los tipos tuberculínicos medianamente intensos y atenuados, de 62 en 47-75,8 por 100. En las otras 15 observaciones, 24,5 por 100, la reacción ha sido intensa, folicular, descamativa o supurativa. En los hiperérgicos a la tuberculina, casi en la mitad en 39-45,5 por 100 han revelado los tipos más intensos de reacción tuberculínica, 6 descamativas y 3 su-

puradas. En consecuencia, la correlación entre la sensibilidad a la tuberculina y al bacilo es tanto mayor cuanto más intensa es la sensibilidad a la tuberculina, pero no es absoluta porque pueden observarse los tipos más intensos de alergia al bacilo con reacciones al parche muy débiles constituidas por una o dos pápulas de 2-3 milímetros.

En 1954 examinamos a 646 escolares de edad comprendida entre los 4 y 14 años y, en 1955-57, 3.801 alumnos y alumnas de la Universidad de 16 a 40 años, practicando la aplicación del parche tuberculínico Leti y la cuti-BCG. En un conjunto de 1.416 observaciones de universitarios, examinamos la proporción de alumnos y alumnas con resultados coincidentes y dispares obtenidos con el parche y la cuti-BCG. Fueron coincidentes, positivos o negativos, en 528 varones (56,5 por 100) y en 336 mujeres (69,5 por 100), en conjunto, de 864 observaciones (61,6 por 100) y negativos al parche y positivos a la cuti-, en 405 varones (43,4 por 100) y en 147 mujeres (30,4 por 100), en conjunto en 552 (38 por 100), demostrando estos datos que, en las edades en las que se ha hecho la observación, los resultados de la cuti-BCG han sido casi superiores a los del parche en el 40 por 100 de los casos. El resultado negativo de la prueba del parche no puede considerarse definitivamente válido para excluir la infección, debiéndose completar el examen en las pruebas intradérmicas con ATB en la primera y segunda concentración o con tuberculina al 1 por 100 ó al 1 por 10.

En el grupo escolar, la proporción que comprobamos de hiperergia fue algo más elevada que en los universitarios en que fue del 7 al 9 por 100. Ni con el parche ni con la cuti-BCG hemos observado reacciones extremadamente intensas y en ningún caso con fiebre o reacciones ganglionares regionales.

Las observaciones hechas en la Clínica del Prof. Pedro PONS se refieren especialmente al examen de las características de la cuti-BCG y de la prueba intradérmica con 1/10 de miligramo de BCG vivo en tuberculosos en la fase más avanzada de la enfermedad, otros con meningitis, tratados en forma muy efectiva y en enfermos con procesos diversos no tuberculosos o tuberculosos tratados con corticoides asociados a otras medicaciones. Estas observaciones han sido hechas practicando en todos los casos, al mismo tiempo que el examen de la alergia al bacilo, la inyección intradérmica con ATB, débil o fuerte. Hemos confirmado los resultados de los autores que han interpretado el resultado de las dos pruebas admitiendo que los estados de escasa resistencia se caracterizan por intensa reacción a la tuberculina y escasa al bacilo, y lo contrario en enfermos en buenas condiciones defensivas. La acción depresiva de los corticoides sobre la alergia a la tuberculina y al bacilo la revela la comparación entre las que observamos en los enfermos con meningitis tratados antes del empleo de los corticoides con las que observamos ahora. En el período anterior eran, en general, intensas o muy intensas. En la actualidad y en especial en los enfermos tratados con INH, estreptomicina y con STA PAS, dando 30 gramos al día mezclándolos con 15-25 miligramos de ACTH la inyección intradérmica de BCG, en general, provoca sólo el nódulo de reinfección reconocible al tacto y de muy escaso tamaño, siendo la reacción a la tuberculina o la cuti-BCG, negativa. Al suspender el tratamiento con

probamos la reaparición de las características del nódulo de reinfección en la forma más típica. Está en estudio el posible valor pronóstico del grado de atenuación o supresión aparente de las reacciones en el curso del tratamiento con corticoides y su relación con las distintas formas clínicas y los esquemas de tratamiento. Una conclusión nos parece ya fundada. La conservación de tipo de alergia al bacilo de tipos de mediana intensidad o muy intensa en enfermos con formas diversas de tuberculosis y que han seguido la evolución más favorable.

Otro grupo de observaciones corresponde a enfermos tuberculosos de nuestra práctica privada en los que hemos practicado la Becegeterapia complementaria dando 2-3-5 g de BCG en dosis de 10 a 20 centigramos por vía oral cada 7 ó 14 días en la fase avanzada de otros tratamientos o alcanzado el estado de curación. De este modo se obtienen tipos involutivos de la sensibilidad a la tuberculina en períodos distintos, en general prolongados y, en ocasiones, sólo en el segundo año de la impregnación con BCG, y en un período posterior por la atenuación de la cuti-BCG, caracterizada por adquirir el tipo tuberculínico habiendo sido en una fase anterior, descamativa o supurada, y por su menor duración. Pero insistimos en que el tema es muy vasto y sólo después de observaciones muy prolongadas podremos concluir sobre el valor terapéutico apreciado por la afirmación de la curación en el curso de los años y por la proporción de aquellos en que se registren nuevos brotes de la enfermedad.

Las observaciones en enfermos de la piel también en estudio con X. VILANOVA, las realizamos en tres grupos con procesos de etiología dudosa y en los que el resultado de la investigación alérgica puede ser útil para el diagnóstico: en enfermos con tuberculosis genuina o con síndromes del grupo de las tubercúlides. Un subgrupo especial lo constituyen las enfermas con vasculitis nodular en las que, como en los anteriores, practicamos la cura de desensibilización. En los casos con las formas de hipersensibilidad más acentuada, asociamos a la Becegeterapia —la ingestión de 20 cg de BCG cada semana— el empleo de la estreptomicina y la hidrazida. En otros casos, sólo damos el BCG. En la fase actual de la experiencia, comprobamos la efectividad de la cura de desensibilización. El número de enfermos leprosos en observación y tratamiento es reducido, 42 observaciones, así como el tiempo de observación, 16 meses, pero podemos adelantar que hemos confirmado las observaciones de los autores con gran experiencia sobre el curso de la reacción a la tuberculina y a la lepromina, a la que nos referiremos seguidamente. La práctica de la investigación de la alergia al bacilo hecha en todos los enfermos, nos ha revelado la constancia de la cuti-BCG y de la intradermoreacción con BCG positivas en los enfermos jóvenes y adultos con reacciones negativas a la tuberculina.

El viraje de la reacción de Mitsuda consecutivamente a la administración de BCG

En 1939, J. FERNÁNDEZ observó que, en 123 niños de 3 a 5 años sin antecedentes familiares sospechosos o confirmados de exposición al contagio con leprosos, consecutivamente a la vacunación con BCG, en el 92 por 100 de ellos la reacción a la lepromina fue positiva. Este trabajo fue confirmado en 1945 por GINÉS y POLETTI, vacunando por escarificación, y por AZULAY, en 1948, en el Brasil, dando una sola dosis de 10 centigramos de BCG por vía digestiva a hijos de leprosos que habían reaccionado negativamente a la tuberculina y a la lepromina. Estos resultados también fueron confirmados por CHAUSSINAND (1948), por VALLS y colaboradores (1951), y, en especial, por ROSEMBERG, SOUZA y AUN, de Sao Paulo, en 1950-52. Los autores han examinado aspectos diversos del tema en las condiciones más favorables, en grupos de recién nacidos, niños y adolescentes hijos de leprosos o no, internados en Instituciones donde habían sido estudiados en otras ocasiones, durante años, sus características alérgicas, la reaccionabilidad a la tuberculina y a la lepromina. Y, así, pudieron examinar la naturaleza, la cronología y la evolución de la reacción de Mitsuda, consecutiva a la vacunación con BCG y su relación con las diversas dosis utilizadas, su duración, la aparición de reacciones típicas en zonas de la piel en las que la inyección de lepromina no había determinado inflamación alguna consecutivamente a la ingestión de BCG y el reavivamiento de reacciones ya extinguidas, y por el mismo estímulo, la vacunación con BCG.

En organismos anérgicos a la tuberculina y a la lepromina, la ingestión de BCG vivo en cantidades variables entre 0,10 centigramos y 1 g, 19 en las observaciones de ROSEMBERG y sus colaboradores, la aparición de la reacción de Mitsuda a partir de los 50-60 días se ha comprobado en la proporción del 97 por 100, persistiendo durante 2-3 años. No hay diferencias a considerar entre la proporción de reacciones consecutivas a la ingestión de BCG y su aplicación por escarificación en las dosis usuales. La alergia a la tuberculina desaparece con mayor o menor rapidez en relación con el esquema de becegeización empleado, a pesar de lo cual las reacciones de Mitsuda siguen siendo positivas, incluso las realizadas 2-3 años antes. En 13 casos en los que no se comprobó la alergia postvacunal, y en otros 40 en los que después de haber sido positiva se negativizó, se examinó la alergia al bacilo mediante la inyección intradérmica de BCG muerto. Del primer grupo de 13, en 4 casos, y del segundo, en 20, el resultado fue negativo, siendo positiva la reacción de Mitsuda. En 12 casos, lepromino- y tuberculinopositivos, la vacunación oral reforzó la reacción de Mitsuda y provocó la atenuación de la alergia tuberculínica en 8, negativándose hasta al 1 por 10 en un período posterior, lo que revela la disociación e independencia de las reacciones de Mantoux y de Mitsuda, por ser dos fenómenos distintos. «La reacción a la tuberculina en la infección tuberculosa es de origen alérgico y la sensibilidad a la reacción de Mitsuda en la infección leprosa, revela inmunidad o sea, resistencia».

Al examinar a las 24-48 horas la zona en que se ha inyectado lepromina por vía intradérmica, en ciertos casos se comprueba una infiltración eritematosa de 10-15 milímetros. Es la reacción descrita por FERNÁNDEZ, que se observa especialmente en los casos en los que a las tres semanas se comprueba el nódulo infiltrativo característico de la reacción de Mitsuda. En ciertos casos, la reacción de Fernández es negativa y positiva la de Mitsuda, siendo lo inverso menos frecuente. Es excepcional que consecutivamente a la ingestión de BCG en un organismo virgen de la infección leprosa y tuberculosa, se compruebe la reacción de Fernández. ROSEMBERG y sus colaboradores, al practicar simultáneamente la prueba con la lepromina y la ingestión de BCG, en ningún caso observaron la reacción de Fernández. Al inyectar la lepromina a los seis meses, la registraron en el 4,5 por 100, a los 12 meses, en el 28 por 100; a los 24, en el 21 por 100 y, a los 36, en el 21 por 100 de los casos.

La práctica de la investigación de la alergia a la tuberculina y al bacilo. Los reactivos y el instrumental. Técnica y lectura de las reacciones. Indicaciones y contraindicaciones del examen de la alergia. Significación y límites en la interpretación de los resultados obtenidos

I. La alergia a la tuberculina. — Se investiga con el parche tuberculínico, la cutirreacción y la prueba intradérmica. *El parche*: Hemos utilizado el original de Vollmer, el del Instituto Pasteur de París y el de la casa Leti, cuyos resultados no difieren de los obtenidos con los anteriormente citados, que corresponden a una prueba intradérmica de 1 por 10.000 a 1 por 1.000. Previa la desinfección y desengrase de la piel con éter o bencina, se aplica el parche en la zona infraclavicular o en la parte interna del brazo o en el espacio interescapular y se deja en contacto 24 horas, practicándose la lectura 48 horas después. Al separarlo, se limpia la piel con agua y jabón para separar los pequeños trozos de papel de filtro impregnado de tuberculina que pueden haber quedado adheridos a la piel. En casos especiales, la lectura de la reacción ha de hacerse a los 4-5 días, cuando se sospecha que pueda haberse producido la reacción «tardía». En los casos en los que se sospecha o se han comprobado en exámenes anteriores la hiperergia, para evitar reacciones intensas dejamos el parche en contacto con la piel, 6, 12 ó 18 horas y se realiza la lectura 24 ó 48 horas después de haberlo separado. De esta forma pueden observarse reacciones típicas con un tiempo de contacto tanto menor cuanto mayor es la hiperergia, reconociéndola así, sin provocar la reacción intensa. Los tipos de la reacción son los siguientes: +, 3,4,6 folículos; ++, erupción folicular en zona infiltrada, rosada, de límites que no sobrepasan del disco de papel de filtro; +++, erupción folicular en zona infiltrada, roja, de 12-14 milímetros, y, ++++, estos mismos elementos rodeados de zona congestiva de 1 centímetro o mayor a su alrededor. En la práctica no se observa ni reacción general asociada ni adenopatía ganglionar palpable y la involución se produce en 4-8-12 días, en relación con la intensidad de la reacción.

Interesa saber, antes de aplicar el parche a la persona a examinar, los signos de alergia cutánea a estímulos diversos, para evitar su empleo en los que se han observado. Aproximadamente en el 1 por 1.000 de los alumnos examinados en la Universidad hemos comprobado hipersensibilidad a los materiales con los que se ha preparado el parche. La comprobación de sensibilidad no muy acusada a estas substancias es más frecuente, pero no se registran reacciones intensas estando en contacto sólo 24 horas. En los más sensibles, está contraindicada la prueba del parche.

Las tuberculinas. Se emplean la tuberculina antigua de Koch y las purificadas, PPD ó IP/48 del Instituto Pasteur. Nosotros utilizamos el ATB Leti, alérgeno tuberculínico bacilar cuya concentración débil equivale a la de tuberculina al 1 por 5.000 y la fuerte al 1 por 50. La tuberculina antigua de Koch se emplea preferentemente para la práctica de la cutirreacción pura o diluida al 50 por 100 con solución fenicada al 1 por 50. Se designa «unidad de tuberculina» la contenida en una décima de c. c. de solución de tuberculina llamada Danesa, obtenida en los Laboratorios Hampstead de Inglaterra, al 1 por 10.000, o sea, que contiene una cienmilésima de c. c. de la tuberculina citada. El Instituto Pasteur prepara tres dosis de IP/48, con 3 unidades internacionales —1/33 de miligramo de tuberculina que equivale a 1/3 de c. c. de la solución de tuberculina al 1 por 10.000: con 10 unidades internacionales — 1/0 de miligramo de tuberculina que equivale a 1/3 de c. c. de la solución de tuberculina al 1 por 1.000 y con 50 unidades ½ miligramo de tuberculina — 1/20 de c. c. de la solución de tuberculina al 1 por 100 (FOURESTIER y BLACQUE-BELAIR).

P. DOMINGO describe en la forma siguiente las equivalencias en unidades tuberculínicas de la proteína purificada de Seibert y de su preparado ATB.

EQUIVALENCIAS TUBERCULÍNICAS

Unidades	Proteína en miligr	Preparado dilución de tuberculina	Preparado
		PPD I prueba	
1	0.000 02	1/10 c c solución del 1 x 10.000 a 1 x 50 000	
5	0 000 1	1/10 c.c. del 1 x 5.000 a 1 x 25.000	ATB, Primera prueba
		PPD II prueba	
250	0 005	1/10 c.c. del 1 x 250 a 1 x 1.000	
500	0 01	1/10 c.c. del 1 x 50 a 1 x 250	ATB, II prueba o Fuerte

El material. Para la cutirreacción se precisan dos escarificadores, uno para la escarificación testigo y otro para la practicada a través de la tuberculina. Para la prueba intradérmica, una jeringa para cada una de las diluciones empleadas que, en general, son dos, la primera y la segunda prueba con soluciones débiles o concentradas, que se han de mantener siempre estériles o por ebullición en agua destilada o por inmersión después de haberlas

lavado en un líquido antiséptico de la composición siguiente: Formol, 20 c. c.; fenol, 3; borax, 15; agua destilada, hasta 1.000 c. c. Basta tener las jeringas diez minutos en este líquido y luego se aspira varias veces agua destilada estéril para eliminar todo resto del líquido antiséptico. Las agujas para las pruebas intradérmicas han de ser las más finas, cuidando siempre de su conservación en forma que el bisel no contenga ninguna irregularidad.

La técnica y lectura de las reacciones. La cutirreacción: Desinfectada la piel del antebrazo con éter o bencina, se practica una escarificación en el tercio superior de 7 milímetros, no sangrante, y otra 3 centímetros por debajo a través de una gota de la tuberculina pura o diluida. Se recubre la zona escarificada con una gasa estéril y se mantiene con esparadrapo, observándose el resultado de la reacción a las 48-72 horas, reconociéndosela negativa porque las dos líneas de la escarificación recubiertas de una pequeña costra son idénticas, sin ninguna zona enrojecida a su alrededor. La reacción positiva se caracteriza por la infiltración rosada o roja alrededor de la escarificación, de 4-8 milímetros y que evoluciona e involuciona en el curso de 4-8 días, acentuándose la intensidad de la reacción en los 2-3 primeros días para reabsorberse progresivamente en los siguientes.

La prueba intradérmica también se hace en el antebrazo, en el tercio superior. Previa desinfección con éter o bencina, se introduce la aguja en la dermis intentando reconocer, a través de la capa más superficial de la misma, la situación del bisel. Una vez logrado, la inyección con seguridad será intradérmica, formándose la piel de naranja característica de 8-9 milímetros. Caracteriza la reacción positiva la infiltración rosada o roja de 4-5 milímetros, como mínimo, perceptible al tercer o cuarto día. Puede reconocerse la reacción positiva a las 24 horas, pero en la misma influyen factores no específicos y, por ello, la lectura ha de hacerse en un período ulterior. El ciclo evolutivo y el involutivo son de intensidad variable y en relación con el grado alcanzado por la misma. Es excepcional la supuración de la parte central de la reacción, pero se observa en los casos más acentuados de hiperergia, así como la linfangitis y la adenopatía satélite y la reacción general y local. Conocemos una observación en la que, consecutivamente a una prueba intradérmica al 1×1.000 en una niña con eritema nudoso, se produjo la perforación de un ganglio hiliar con bronquiolitis difusa por penetración en el bronquio del contenido caseoso, y otra con aumento considerable de la imagen ganglionar hiliar. En nuestra práctica no comprobamos estas complicaciones por comenzar la investigación de la prueba intradérmica empleando las dosis más débiles y, especialmente, haciendo previamente una prueba cutánea aplicando el parche en la forma indicada y, sobre todo, en los casos de sospecha de hiperergia.

II. La investigación de la alergia al bacilo. — Para este fin utilizamos la cuti-BCG o la prueba intradérmica con 1/10 c. c. de BCG vivo. Nos hemos referido anteriormente a las técnicas utilizadas por FOLEY y PARROT, E. BERNARD CROS DECAM y Mme. LEJOUBIOUX y otros autores, para la investigación de la alergia al bacilo. En nuestra práctica, hemos empleado para la cuti-BCG el BCG vivo en concentración mayor que la usual precisamente

por las enseñanzas obtenidas al utilizarlo como medio diagnóstico de la infección en niños y en adultos jóvenes y, en niños especialmente, para investigar el grado de resistencia conferida por la vacunación. En estos dos grupos de examinados no hemos comprobado, en el primero, reacciones de tipo necrótico sino en proporción reducida (7-10 por 100), y la supuración es muy superficial y se recubre prontamente de costra y su involución no es prolongada y, en el segundo, los resultados obtenidos responden al fin propuesto, como hemos comprobado repetidamente. A la cutirreacción de tipo tuberculínico de primer grado y de corta duración corresponde, al inyectar 1/10 c.c. de suspensión de BCG al 1×1.000 la reacción necrótica o no, de curso abortivo, típica del estado de resistencia.

La técnica de la cuti-BCG. La suspensión de BCG en líquido de Sauton, la utilizamos en los 8 días siguientes a su preparación conservándola en la nevera o en lugar oscuro y fresco. Empleamos dos escarificadores, uno para la escarificación testigo y otro para la hecha a través de la suspensión de BCG, y hacemos un tatuaje a nivel de la escarificación con BCG con tinta china esterilizada conservada en tubos capilares. El tatuaje es en extremo útil para distinguir la zona en que se ha hecho la prueba en las fases más iniciales y de regresión avanzada de la misma. En nuestra práctica reconocemos así a los niños que hemos vacunado en los primeros días de la vida, de medio sano, y hemos hecho al mismo tiempo la cuti-BCG que la vacunación. La zona en que realizamos la reacción es la subdeltoidea del brazo izquierdo. Previa la desinfección con éter hacemos la escarificación de 7-8 milímetros, no sangrante, en la parte alta, ánterointerna del brazo y 2-3 centímetros más abajo depositamos una gota de la suspensión del BCG habiendo agitado previamente el inyectable hasta que adquiere aspecto lechoso. A nivel de la escarificación hecha a través del BCG hacemos el tatuaje en la parte interna del brazo con una aguja de inyecciones de muy poco calibre y esterilizada, y recubrimos la escarificación con gasa y una tira de esparadrapo, examinando el resultado de la reacción a los 3-5-7 días.

Caracteriza la reacción negativa la falta de infiltración rosada en los bordes de la escarificación. No existen diferencias entre la escarificación testigo y la hecha a través del BCG. La reacción positiva adopta tres tipos, tuberculínico y folicular, descamativo y supurativo. El tuberculínico se caracteriza por la infiltración rosada o roja de 1,4 milímetros a cada lado de la escarificación. La de un milímetro es, en general, rosada a cada lado de la escarificación y la de 2-4 milímetros es roja e involuciona en general a las 3, 4 y 6 semanas. El tipo folicular se caracteriza por la presencia de uno o varios folículos aislados en los bordes de la escarificación o por su número elevado (16-20 ó más) sin distinguirse en todos los casos la escarificación. En la reacción de tipo tuberculínico, la lineal y la folicular involucionan disminuyendo su color y su longitud y el tamaño y número de los folículos. En ocasiones, después de períodos relativamente prolongados de reacción de tipo lineal, una nueva reacción es de tipo folicular aislado y su duración es más breve. Una nueva reacción sólo revela un folículo de menor tamaño y duración. La reacción de tipo *tuberculínico-descamativo* mide, en general,

de 3 a 8 milímetros; es de color rosado o roja y a los 4-6 días se reconoce la descamación de involución algo más lenta que la tuberculínica, quedando en ciertos casos una pequeña cicatriz. El tipo supurativo o necrótico se caracteriza por su mayor intensidad, de 6-10 milímetros de tamaño, y por una zona amarilla superficial que se reconoce a los 2-3 días, en general, prontamente recubierta de una costra y por la lentitud de su involución, 3-6 semanas, quedando una pequeña cicatriz. La reacción intradérmica con 1/10 c. c. de BCG vivo en casos de reacción negativa se caracteriza a las 24 horas por la comprobación en la zona inyectada de una infiltración rosada de 4-5 milímetros que involuciona lentamente reactivándose a las 3-4 semanas, aumentando de tamaño, enrojeciéndose en la parte central y en una tercera parte de los casos, supurando durante 2-3 días. Ésta es la evolución de la primovacunación por vía intradérmica. Se ha inyectado el BCG en un no infectado y la reactivación a la tercera o cuarta semana coincide con la sensibilización cutánea a la tuberculina contenida en la décima de centímetro cúbico de BCG vivo inyectado. Al ser sensible el organismo, se enrojece la zona que rodea al núcleo que contiene la tuberculina y, en ocasiones, lo necrosa.

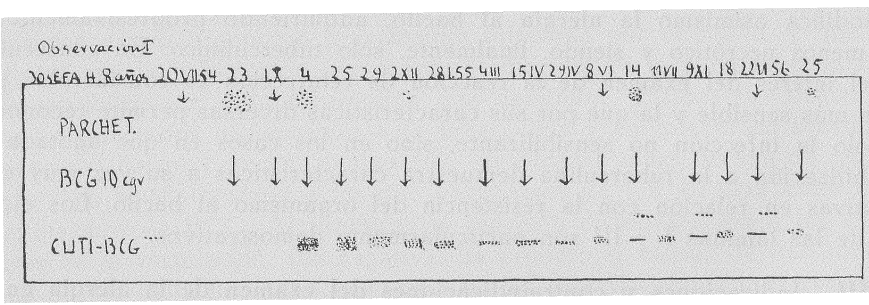
Designamos con el nombre de reacción de reinfección positiva, la que comprobamos al inyectar una décima de miligramo de BCG vivo por vía intradérmica en un organismo previamente infectado por el bacilo, y que se caracteriza por la inflamación necrosante y abortiva en la zona inyectada y por la sensibilización a la tuberculina que determina. Hemos practicado la prueba en infectados no sensibles a la tuberculina y en infectados sensibles a la misma y hemos descrito, página 462, las observaciones hechas en recién nacidos y en la Maternidad a los que vacunamos de 1 a 10 días antes con 10 centigramos de BCG. Al practicar la reacción de reinfección a las 24 ó 48 horas de la vacunación, fue negativa. Se produjo el nódulo de tipo tuberculínico de 4-5 milímetros que se atenuó en los días siguientes y se reactivó a los 21-30 en los días en que comprobamos que las reacciones a la tuberculina eran positivas. Pero, al revacunar al tercer día de la primovacunación, en algunos casos comprobamos la formación de un pequeño nódulo de 3-4 milímetros con zona amarilla supurada central rodeada de una zona roja o rosada. A las 24 horas, la supuración era menos visible y 2-3 días después se reconocía una pequeña costra en la zona antes amarilla. Se había producido la lesión necrótica abortiva, típica de la reinfección. Las pruebas tuberculínicas con altas concentraciones de tuberculina por vía intradérmica hechas a los 7-14 días dieron resultado negativo y sólo a los 18-21 días eran netamente positivas. Calificamos esta reacción como «positiva disociada». A la necrosis abortiva no se asociaba la rápida sensibilización. Esta reacción disociada, en las condiciones de la experiencia, la observamos en los 3-7 días siguientes a la primovacunación, pero a partir de los 8-9 días de la primovacunación, la reacción de reinfección determina la sensibilización a las altas concentraciones de tuberculina, ATB fuerte, PPD, en II concentración, a los 7-14 días. Pero en los infectados que han reaccionado negativamente a la tuberculina, este estado puede ser producido o porque la infección es reciente y se está creando la sensibilización a la misma, o porque la infección

es antigua, se produjo la sensibilización y se ha atenuado progresivamente hasta agotarse. En el primer caso, de sensibilización reciente, aún no manifiesta la reacción de reinfección, estimula rápidamente la sensibilización y se revela no sólo por su comprobación al inyectar tuberculina, sino por el carácter necrótico del nódulo, su volumen y el enrojecimiento y la prolongación de la supuración abierta. En el segundo, la reacción de reinfección hecha en antiguos vacunados no sensibles a la tuberculina, se comprueba en ciertos casos el avivamiento de la reacción inaparente a los 3-4 días, reconociéndose los signos de la reacción positiva en las zonas en que se había inyectado tuberculina antes de la prueba con BCG, o la reacción positiva al inyectar la tuberculina en solución concentrada. En consecuencia, las características del nódulo, la necrosis, su evolución, su involución o el que sólo se reconozca por una zona congestiva, roja, en la que en un período ulterior veremos la costra que atestigua la necrosis, o las observaciones en las que el nódulo adquiere inicialmente el tipo de infiltración de tipo tuberculínico sin necrosis reconocible, están en relación con el grado de sensibilización a la tuberculina en que se ha practicado la reacción y lo confirman las observaciones hechas en el curso de los tratamientos para desensibilizar a los infectados o enfermos. A medida que se atenúan las reacciones a la tuberculina, se modifica asimismo la alergia al bacilo, adquiriendo progresivamente el tipo menos necrótico y siendo, finalmente, sólo tuberculínico. En consecuencia, el interés del examen de la reacción de reinfección es considerable por ser la más sensible y la que por sus características diversas permite reconocer no sólo la infección no sensibilizante, sino en los casos en que agotada la sensibilización a la tuberculina demuestra características a su vez muy significativas en relación con la resistencia del organismo al bacilo. Los ejemplos de las láminas I y III son particularmente demostrativos.

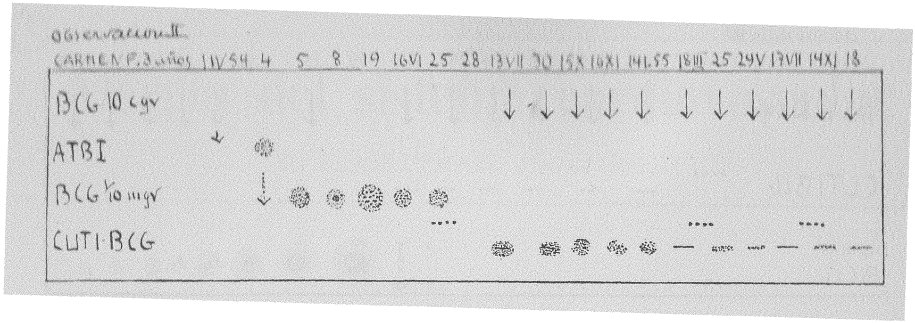
III. Indicaciones y contraindicaciones del examen de la alergia en la práctica clínica. Significado y límites de los resultados obtenidos. — ¿Existen contraindicaciones del examen de la alergia? Hasta el empleo de los nuevos métodos de investigación con ATB u otras tuberculinas purificadas, o con el parche tuberculínico y con la cuti-BCG, se han registrado reacciones especialmente intensas, locales y seguidas de adenopatía regional y de reactivación de lesiones en especial en fases iniciales o recientes de la primoinfección. Además de los ejemplos citados anteriormente, hemos observado un síndrome de púrpura hemorrágica a las 24 horas de practicada una prueba intradérmica en un recluta de un medio en el que la primoinfección en los jóvenes adultos adquiría particular gravedad. Y en la literatura se citan con relativa frecuencia ejemplos de extrema sensibilidad a la tuberculina asociada a síndromes clínicos de gravedad variable y curso crítico. El ejemplo siempre creciente de la investigación de la alergia permite suponer que estos casos se seguirán observando, por lo que interesa conocer si la persona a examinar está sana, si tiene antecedentes o síntomas de hiperergia a alérgenos diversos. Hemos referido la rareza de reacciones muy intensas a las substancias con que se preparan los parches, pero esta eventualidad ha de considerarse y no aplicarlo en caso afirmativo o dudoso, ni en zonas de la piel con alte

raciones diversas que pueden dificultar la interpretación de la reacción o alterarla. Excepto en estos casos, es aconsejable comenzar la investigación de la alergia por la aplicación del parche y con la técnica indicada en casos de hiperergia comprobada recientemente o cuando se sospecha que existe. Si la reacción es negativa, la segunda prueba puede ser la segunda concentración o fuerte de ATB o con tuberculina al 1×1.000 ó al 1×100. La investigación de la alergia al bacilo la iniciamos con la cuti-BCG y, si el resultado es negativo, practicamos la «reacción de reinfección» por vía intradérmica o ya como primera prueba en infectados conocidos en el curso de curas de desensibilización. Las variaciones creadas por estados patológicos diversos en la sensibilización a la tuberculina, son mucho más frecuentes que las que se observan al practicar la investigación de la alergia al bacilo, por lo que, en nuestra práctica, la realizamos con gran frecuencia y de un modo sistemático en los infectados y en enfermos bacilares y, en especial, en el curso de tratamientos diversos y en los vacunados.

Ejemplos

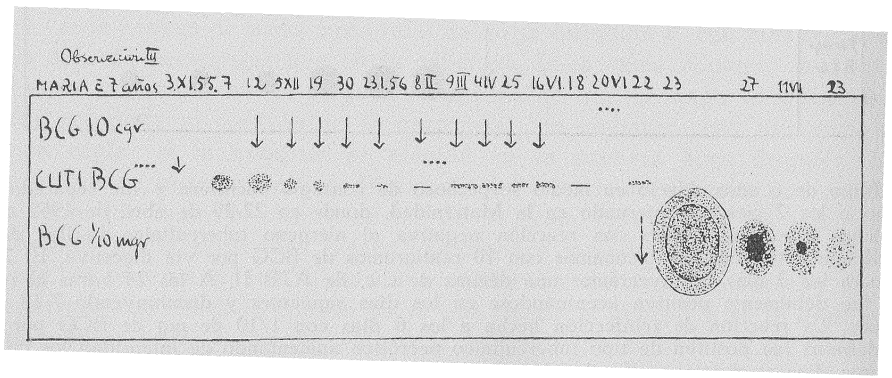


Una niña de 8 años estuvo expuesta al contagio bacilífero a los 3-4 años. Tenía signos de adenopatía traqueobronquial en regresión parcial. La prueba del parche tuberculínico hecha el 23 de julio de 1954 fue positiva de mediana intensidad y el mismo día iniciamos la Becegeterapia con la dosis de 10 centigramos. Una nueva reacción al parche hecha el 1 de octubre fue menos intensa y, el 2 de diciembre, casi negativa habiendo ingerido 50 centigramos de BCG. Desde julio de 1954 a junio de 1955 se le dio un gramo de BCG. La reacción al parche hecha el 8 de junio de 1955, el 14 fue débilmente positiva. Durante un año más se le dieron 40 centigramos de BCG siendo casi negativa una nueva reacción hecha el 22 de junio de 1956. El 1 de octubre de 1954 la cuti-BCG fue de tipo tuberculínico descamativo, de segundo grado, atenuándose progresivamente hasta ser negativa a los 6-7 meses. Nueva cuti-BCG de tipo tuberculínico más atenuado comprobándose el 9 de noviembre de 1955 la reacción negativa a los 4-5 meses. Nueva comprobación de reacción de tipo tuberculínico y, consecutivamente a la reacción del 22 de junio de 1956, reacción mínima de tipo folicular. En 23-24 meses se le dio 1 gramo y 60 centigramos de BCG comprobándose la atenuación progresiva de la alergia tuberculínica y bacilar y la mejoría lesional hasta la curación.



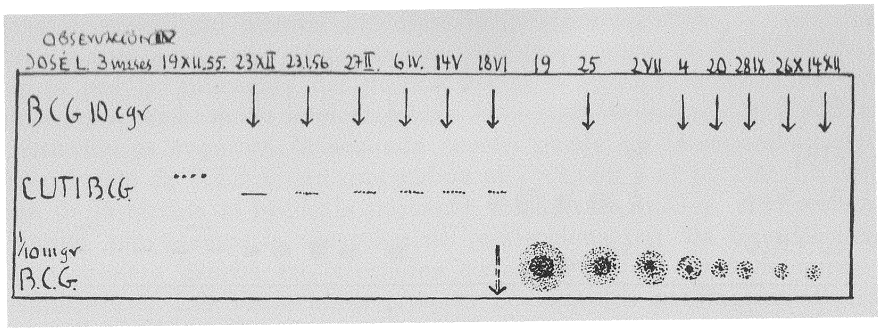
Niña de 3 años. La reacción al alérgeno tuberculínico bacilar débil es dudosa: positiva? Infiltración palpable, mínima. El mismo día practicamos la prueba de reinfección con una décima de centímetro cúbico de suspensión de BCG al 1 por 1.000 por vía intradérmica. A las 24 horas, nódulo infiltrado que aumenta de tamaño los días siguientes y se necrosa: reacción de reinfección positiva. La niña estaba infectada, lo que demuestra la utilidad de practicar una prueba más efectiva ante todo resultado de significación dudosa como lo fue el de la intradermorreacción con ATB I. La cuti-BCG reproduce las características de la prueba intradérmica, el tipo descamativo y necrótico. Becegeización durante 16-17 meses, dando 1 gramo y 10 centigramos de BCG. Rápida atenuación de la cuti-BCG y reducción de su duración.

Infección virulenta asintomática en una niña de 3 años comprobada por el examen de la alergia al bacilo. Identidad del tipo reaccional en la prueba intradérmica y la cuti-BCG. Desensibilización progresiva consecutiva a la ingestión de 1 gramo y 10 centigramos de BCG en 16-17 meses.

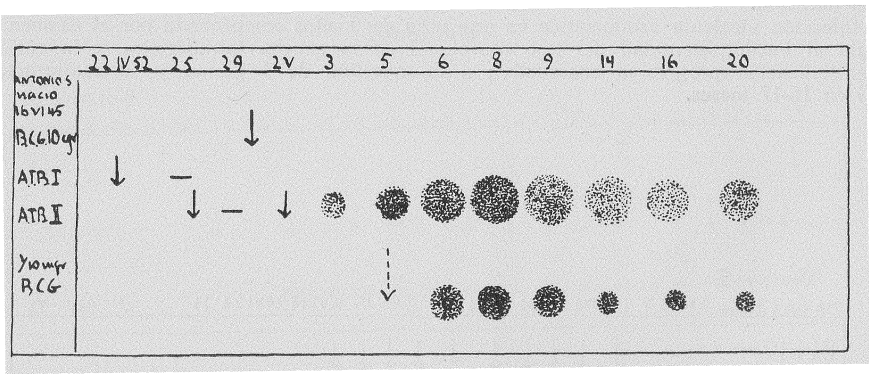


Niña de 7 años en medio intrafamiliar sospechoso de contagio, sin signos patológicos. En 3-7 de noviembre de 1955 la cuti-BCG fue de tipo tuberculínico. Becegeización. Desde el 12 de noviembre de 1955 hasta el 16 de junio de 1956 se le dio 1 gramo de BCG. El 18 de junio la reacción fue negativa y una nueva cuti-BCG hecha el día 20 de junio, el 22 fue positiva, de tipo tuberculínico. La prueba de reinfección hecha el mismo día con una décima de miligramo de BCG por vía intradérmica determinó, a las 24 horas, una reacción muy intensa de tipo tuberculínico necrótico. El día 27 la reacción se había reducido considerablemente: necrosis central rodeada de infiltración enrojecida. El 11 de julio la zona necrótica era apenas perceptible y se había reducido considerablemente la intensidad de la reacción perifocal. El día 23 la reacción era apenas perceptible.

Infección virulenta sin signos patológicos, hipersensibilidad predominantemente de tipo tuberculínico, fenómeno de Koch con necrosis que se reabsorbe rápidamente. Analogía entre el tipo reaccional a la cuti- y la intradermorreacción. La resorción de la necrosis se ha hecho rápidamente, lo que sugiere un grado de resistencia elevado.



Niño de 3 meses vacunado en forma intensiva. A los 5-6 meses persiste la cuti-BCG le tipo tuberculínico atenuado. Reacción de reinfección con necrosis rápidamente abortiva jue, como en la observación anterior, sugiere un estado de resistencia acrecentada contra as reinfecciones.



Niño de 6 años. Nació en medio sospechoso de contagio bacilífero y fue separado del ismo a los 2 meses e internado en la Maternidad, donde en 22-29 de abril de 1952 comrobamos que estaba sano con reacción negativa al alérgeno tuberculínico bacilar de la y II concentración. Lo vacunamos con 10 centigramos de BCG por vía digestiva. El 2 de ayo, a los 3 días, le inyectamos una décima de c. c. de ATB II. A las 24 horas la reacón fue débilmente positiva acentuándose en los días siguientes y disminuyendo 7-12 días espués. La reacción de reinfección hecha a los 6 días con 1/10 de mg de BCG por vía tradérmica fue positiva de tipo tuberculínico necrótico aumentando de intensidad los cuatro rimeros días y disminuyendo después. La ingestión de BCG había reactivado la reacción la tuberculina, debido probablemente a la infección contraída en las primeras semanas y enuada progresivamente en el medio no contagioso de la Maternidad. En un conjunto de i niños de la misma edad, también nacidos en medio sospechoso o confirmado de contagio, internados en la Maternidad, al practicar la inyección de tuberculina concentrada, *al rcer día* de la vacunación hemos comprobado el mismo hecho en el 10 por 100.

La inyección de tuberculina concentrada en los 3-5 días consecutivos a la vacunación or vía digestiva con 10 cg permite comprobar, en ciertos casos, un estado de alergia inapante a la tuberculina.

19

Alergia del sistema cardiovascular

Por E. ASK-UPMARK. UPSALA (SUECIA)

I. Reacciones cardíacas en enfermedades alérgicas localizadas en cualquier parte del organismo

Cualquier enfermedad grave, sea o no de origen alérgico, puede alterar la capacidad funcional del corazón. Por lo que se refiere a las afecciones alérgicas, esto es válido para tres tipos de afecciones: asma bronquial, nefritis aguda y afecciones alérgicas de la piel.

El *asma bronquial* puede seguir un curso fatal, con una gran frecuencia de origen artrógeno, siendo la principal causa de la muerte la omisión de dar suficiente cantidad de yoduros. En la necropsia de tales casos se pueden hacer principalmente tres observaciones: la presencia de contenido bronquial sumamente viscoso (apareciendo como cilindros muy consistentes de materia viscosa, que surgen de la superficie de sección del pulmón y obstruyen la luz bronquial); la general demostración de una sofocación (sangre fluida, etcétera) y la presencia de un cor pulmonale. Este cor pulmonale, con su acción de sobrecarga sobre el ventrículo derecho, se observa particularmente en casos graves de asma bronquial de larga duración y, con más frecuencia, en la sala de necropsias que en la cabecera de la cama. Cuando la duración del asma bronquial no es larga, es improbable que se haga ninguna observación referente al corazón en la necropsia. Sin embargo, hay una excepción a esta regla: si la autopsia se efectúa en la primera hora después de la muerte, puede observarse una dilatación del ventrículo derecho que recuerda vivamente las famosas observaciones de William HARVEY en las ejecuciones. Si los individuos ahorcados fuesen examinados inmediatamente después de la muerte, se observaría una dilatación considerable del corazón derecho. Si, por el contrario, se corta la cuerda de la que pende el cuerpo y se le deja yacer unas cuantas horas antes de realizar la autopsia, no se observa tal dilatación.

La *glomérulonefritis aguda* probablemente constituye una enfermedad alérgica, una reacción entre el anticuerpo y el antígeno. Se han aducido sugestivos datos a favor de este efecto:

a) Experimentalmente, por MASUGI y sus colaboradores.
b) Anatómicamente, por AHLSTRÖM y otros.
c) Clínicamente, por el hecho de que se observa un período latente de diez o más días entre la infección estreptocócica y el establecimiento de los síntomas clínicos en esta enfermedad, relacionado con el hecho de no encontrar bacterias en los riñones de los pacientes con glomérulonefritis aguda.

La enfermedad es dos veces más frecuente en los hombres que en las

mujeres. Uno de los síntomas más acusados en muchos casos es el rápido aumento de la presión sistólica y diastólica de la sangre. Está perfectamente claro que este repentino aumento de carga en el ventrículo izquierdo del corazón puede tener por resultado, como síntoma precoz, un fracaso cardíaco agudo con edema pulmonar.

Varios procesos alérgicos de la piel, eczema, dermatitis, etc., son susceptibles de perturbar el sueño y bienestar, cuando menos por el prurito. Teniendo en cuenta que el sueño es siempre de suprema importancia para la higiene cardíaca, es fácil comprender que a un corazón enfermo, privado de su descanso relativo durante la noche, será fácil alterarlo en su equilibrio. Las infecciones secundarias de la piel tienen propensión a complicarse con miocarditis y nefritis. Es una regla muy conveniente, cuando menos en las afecciones más generalizadas de la piel, vigilar estrechamente el corazón, si no con frecuentes electrocardiogramas, al menos por el registro del ritmo del pulso.

Todavía existe otra afección de la piel que es de origen alérgico y que acarrea una complicación cardíaca definitiva. Se observa repetidamente que en las mujeres que se ocupan en hacer calceta puede desarrollarse un «rash» o tal vez una urticaria en el antebrazo, particularmente en la piel que cubre el músculo. Esta urticaria acostumbra a aparecer especialmente durante la semana precedente a la menstruación y también puede producirse al montar en bicicleta en un camino impracticable. No puede haber duda alguna de que esta urticaria se debe a la actividad muscular de los brazos. Por razones aún desconocidas, esta urticaria de los brazos se complica con cierta facilidad con varios disturbios del corazón, generalmente irregularidades, sobre todo por extrasístoles, pero, a menudo, también por dolores de tipo coronario, Hemos adoptado como regla no permitir nunca hacer calceta en la convalecencia, después de un infarto coronario. A esta constelación peculiar de urticaria, desencadenada por el ejercicio muscular y trastornos cardíacos, no se le ha prestado la menor atención hasta ahora, al menos que haya llegado a mi conocimiento. En conjunto, puede decirse que de las reacciones alérgicas de la piel a causa del ejercicio muscular, los autores se han ocupado sólo raramente. La apariencia puede ser como una urticaria o también como un eritema nudoso, y la erupción de la piel a veces se acompaña de hidrartrosis transitoria de la rodilla. El precursor en este tema fue JOLTRAIN (1921) y se han hecho observaciones posteriores por ASK-UPMARK (1943) y HERLITZ. Parece razonable presumir una reacción alérgica de la piel. Este órgano da reacciones inmunitarias a algunas substancias intermediarias o substancias elaboradas durante el metabolismo del ejercicio muscular (quizás ácido láctico, como HERLITZ lo tendría).

Hay, naturalmente, otras numerosas afecciones alérgicas capaces de activar el corazón. Tal es el caso del shock alérgico, en el que la caída de la tensión arterial es capaz de afectar a la circulación coronaria. También en las agranulocitosis y trombocitopenias desencadenadas por mecanismo alérgico, las infecciones secundarias y hemorragias pueden interesar al corazón. Tal es,

finalmente, el caso de la gota, donde parece producirse una aceleración del proceso de la ateromatosis coronaria; volveremos a tratar sobre estas relaciones entre la gota y el corazón.

II. Afecciones cardíacas de origen alérgico

1. Pericarditis

La pericarditis no específica, aguda o benigna, puede o no ser causada por una reacción alérgica; por un lado, la enfermedad puede aparecer en un promedio de 12 días después de una infección del aparato respiratorio, por otro lado no han sido descubiertos microbios en el exudado pericardíaco. Afecta a los hombres más a menudo que a las mujeres (3 : 1), la edad promedio es de 35 años, en dos casos de cada tres existe un exudado, aunque rara vez muy abundante. La enfermedad es benigna aunque se observan recaídas en un 20 por 100 de todos los casos. Lo más importante de esta enfermedad es su diferenciación diagnóstica de la pericarditis epistenocárdica de un infarto de miocardio. Son característicos de la pericarditis inespecífica los siguientes puntos:

1.° La presencia de infección anterior del árbol respiratorio.
2.° La presencia de malestar y fiebre antes del comienzo del dolor.
3.° El ruido de frote es precoz y precede al dolor.
4.° El dolor es de tipo pericárdico.
5.° La presencia de un derrame en 2 de cada 3 casos.
6.° El electrocardiograma presenta una Q normal y no está invertida como en los infartos.

Las enfermedades, en su forma recurrente, quizá sean comparables con la enfermedad de Siegal-Cattan-Mamou (peritonitis paroxística), como lo describieron BICHEL y LASERRE (1957).

2. Miocarditis

Existen numerosos datos a favor de que la llamada miocarditis idiopática, descrita por FIEDLER, sea debida a reacciones alérgicas a substancias como el suero, neo-arsfenamina, sulfonamidas y penicilina (VON BONSDORFF, BROWN y MCNAMARA, CLARK, CLARK y KAPLAN, MCKINLAY, NEUSTADT, NELSON, SIKL). La enfermedad se presenta principalmente en la tercera década de la vida, casi siempre en los varones. Anatómicamente, se produce una dilatación e hipertrofia del corazón, mientras que en el cuadro anatomopatológico domina la infiltración celular en el tejido intersticial. Estas células pueden ser diferentes en los distintos casos, pero pueden observarse leucocitos, neutrófilos y eosinófilos, linfocitos, fibroblastos, células plasmáticas y algunas veces células gigantes.

Clínicamente, el establecimiento de una insuficiencia cardíaca congestiva de evolución rápida en un joven sin ninguna infección precedente, ni fiebre reumática, ni hipertensión, ni malformación cardíaca o cualquier desorden valvular, debe hacer sospechar que pertenezca a este grupo. Pueden existir

algunos períodos con ligera fiebre; de lo contrario, el curso es afebril. El edema pulmonar puede causar la muerte, mas, en caso contrario, sobreviene el típico síndrome del fracaso cardíaco con disnea y astenia, hepatomegalia y edema, aumentando la presión venosa y prolongación del tiempo de la circulación, mientras que los tonos cardíacos son más bien apagados. La enfermedad acostumbra a seguir un curso fatal en pocas semanas o meses.

JAFFÉ cree que esta clase de miocarditis es especialmente común en Venezuela. Su concepción sobre la patogenia es de interés. Dicho autor cree en una alergia a las fibras necróticas miocárdicas. La necrosis podría ser causada por cualquier lesión, tal como sífilis, Bilharzia, etc. El tratamiento, hasta ahora, se ha limitado al de la insuficiencia cardíaca. No es necesario decir que deben ser probados los esteroides.

3. Endocarditis

La endocarditis es muy frecuentemente producida por el mecanismo alérgico. Los siguientes desórdenes pueden ser señalados como entidades representativas.

A. Fiebre reumática.
B. Síndrome de Libman-Sachs.
C. Endocarditis parietal de Löffler con eosinofilia.
D. Síndrome de Cassidy (Carcinoidosis).

A. Fiebre reumática

Es razonable aceptar que la fiebre reumática es causada por una reacción alérgica comparable con la enfermedad del suero.

1.° La causa primordial es la infección por estreptococos hemolíticos (tipo A de Lancefield). La infección puede afectar a las amígdalas o al tubo digestivo (epidemia de leche).

2.° Existe un período libre de dos o tres semanas (en algunas circunstancias de 1-5), durante las cuales se producen los anticuerpos.

3.° Los síntomas aparecen principalmente en ciertos órganos, tales como el corazón, las articulaciones, la piel y el cerebro. En estos órganos no se encuentran estreptococos, pero los síntomas son causados por la reacción entre los antígenos producidos por los estreptococos y los anticuerpos originados durante el intervalo libre.

Por lo referente al corazón, puede decirse que en muchos casos se producirán pancarditis, con los típicos cuerpos de Aschoff característicos de las alteraciones miocardíticas. En cuanto a la endocarditis, acostumbra a afectar a la estructura de las válvulas en la mitad izquierda del corazón, debido a la gran tensión mecánica producida por la mayor presión en este lado; si por cualquier razón la presión fuere más alta en la mitad derecha del corazón, la endocarditis afectaría a la estructura de las válvulas de este lado. La localización primaria de la lesión es la línea de cierre del sistema valvular, donde las proliferaciones del endotelio aparecen como verrugas. Las proliferaciones progresan y se establecen por medio de retracciones y adherencias, defectos

valvulares de un modo muy similar a lo que sucede con los dedos cuando se encogen en la contractura de Dupuytren.

El resultado será, en la mayoría de los casos, una estenosis de la válvula mitral (más frecuente en mujeres) o una insuficiencia de la válvula aórtica (más frecuente en los varones), aunque el defecto valvular sólo raramente es una pura estenosis o simplemente una insuficiencia. Como la fiebre reumática decrece en todo el mundo, y no menos en Escandinavia, podría esperarse que el porcentaje de las lesiones valvulares adquiridas del corazón eventualmente van a reducirse. Así, HANSSEN afirma que el promedio del número de casos de fiebre reumática en Noruega ha decrecido desde 8,4 por 10.000 habitantes en los años 1931-35, a 3,1 por los mismos habitantes en 1951-52. Sin embargo, a pesar de ello, la proporción se mantiene considerable e indudablemente hay dos hechos de suprema importancia: Primero, tratar con antibióticos todas las infecciones estreptocócicas en su fase inicial, y, en segundo lugar, no dudar a su debido tiempo en someter a los pacientes, particularmente los de estenosis mitral, a operaciones cardíacas.

Parece existir una correlación peculiar entre la presencia de los defectos del septum aórtico y la aparición de la fiebre reumática. Aunque tales defectos de septum aórtico difícilmente pueden representar el «locus minoris resistens» para una endocarditis, es evidente que la fiebre reumática es mucho más frecuente en personas con tales defectos atriales que en el promedio de la población. Quizás la mala nutrición de los tejidos irrigados por la escasa circulación aórtica, en tales personas puede constituir un abono favorable de los tejidos para el desarrollo de la fiebre reumática.

B. Síndrome de Libmann-Sachs

LIBMANN-SACHS describió en 1924 una endocarditis peculiar, en la que las verrugas eran mayores que en las endocarditis reumáticas y con una localización no solamente valvular y cordal, sino también parietal en el endocardio. Esta endocarditis representa la lesión cardíaca característica del lupus eritematoso diseminado, misteriosa enfermedad que afecta principalmente a las mujeres entre los 15 y 45 años y atribuida por algunos autores a una reacción alérgica resistente a los antibióticos. Otros síntomas de esta enfermedad, invariablemente fatal, son la serositis, poliartritis, lesiones de la piel (la «mariposa» de la cara), lesiones renales (lazos alámbricos de los vasos glomerulares), leucopenia, hiperglobulinemia y otras.

KLEMPERER ha resumido la fiebre reumática, la artritis reumática, la periarteritis nudosa, el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia y la dermatomiositis, bajo el epígrafe común de *colagenosis* (*).

C. Endocarditis parietal con eosinofilia (Löffler)

Esta enfermedad fue descrita por LÖFFLER, de Zurich, en 1936; WIENER y KNIGHTS han hecho un reciente resumen de nuestros conocimientos sobre

(*) Véase TALBOTT y MOLERES: Enfermedades del Colágeno. Editorial Científico-Médica Barcelona, 1957. *(N. del E.)*

esta materia en donde pueden encontrarse más detalles. Resumiendo brevemente el cuadro clínico, es el de un fracaso progresivo cardíaco, con manifestaciones alérgicas definidas, tales como estornudos, dificultad respiratoria, prurito y considerable eosinofilia (en el caso de WIENER y KNIGHTS, en una ocasión, 41.000 leucocitos con 91 por 100 de eosinófilos). Anatómicamente se encuentra una acentuada fibrosis subendocárdica, endocarditis difusa y la formación de trombos murales. No se encuentran nódulos de Aschoff y se cree que la enfermedad no tiene ninguna relación con la fiebre reumática. Para que los esteroides tengan alguna utilidad han de ser empleados al comienzo de la enfermedad.

D. Síndrome carcinoide de Cassidy

Este síndrome fue descrito en primer lugar por Sir Mauricio CASSIDY (1930) y afectaba a un joven con tumor abdominal, metástasis hepática, flujo y soplo sistólico del corazón, que en la autopsia resultó ser debido a una estenosis pulmonar. Posteriormente se descubrieron otros casos, pero durante los últimos años ha sido cuando han aparecido dos contribuciones que han hecho al síndrome biológicamente comprensible. El primero fue la demostración por LEMBECK (1953) del contenido de serotonina (enteramín=5-oxitriptamina) en el tumor carcinoide, asunto más tarde tratado por RATZENHOFER y LEMBECK y por ERSPAMER. El segundo fue la observación de SPAIN, de la importancia de las malformaciones cardíacas para la localización de las lesiones endocárdicas. Otros autores han aportado importantes contribuciones clínicas, como ISLER y HEDINGER, de Suiza (1953) y THORSON y colaboradores, de Suecia (1954).

Recopilando brevemente, el síndrome se encuentra en los tumores carcinoides del tramo gastrointestinal, en la mayoría de los casos en relación con metástasis del hígado. Los distintos síntomas son, generalmente, atribuidos a la liberación de serotonina en la circulación. Hay síntomas del conducto gastrointestinal (crisis de diarrea, dolores abdominales y borborigmos), de la piel (característicos accesos vasomotores de enrojecimiento), del sistema respiratorio (crisis de disnea con características de tipo asmático), del sistema nervioso (disturbios mentales) y del corazón.

Por lo que respecta al corazón, la lesión característica es la endocarditis, que invariablemente se localiza en el corazón derecho, afectando a las válvulas pulmonar y tricúspide, si no existe un persistente foramen oval que permita la afectación de las cuatro válvulas, como en el caso de MCKUSICK. Se han aportado pruebas evidentes sobre el hecho de que la 5-hidroxitriptamina se convierte en los pulmones (por medio de mono-amida-oxidasa) en una substancia farmacológicamente inactiva (GOBEL y colaboradores).

En realidad, el síndrome carcinoide representa más bien un ejemplo instructivo de una reacción alérgica del endocardio. En el período inicial no existe participación endocárdica, pero en una fase ulterior se produce una endocarditis que, eventualmente, puede terminar en una insuficiencia cardíaca derecha. La serotonina ejerce su acción según el principio de «*gutta cavat lapidem*» y es extraordinariamente instructivo que las malformaciones congé-

mitas (tales como la valvas de la valvula pulmonar, red de Chiari, etc.) representan una disposicion local para la participacion endocárdica (SPAET y recientemente, también FALKMER). DONALD (1956) ha publicado hace poco tiempo una excelente revisión de esta materia.

4. Afecciones coronarias

Las arterias coronarias pueden afectarse alérgicamente, por una parte en la periarteritis nudosa y, por otra, por varias substancias desencadenantes de ataques de angina de pecho.

La poliarteritis nudosa (=periarteritis nudosa de Kussmaul y Meier) fue interpretada ya como una reacción alérgica en 1925 (GRUBER). Desde entonces se han acumulado muchas pruebas de este hecho y que pueden ser recopiladas brevemente:

1.ª La observación clínica de RICH (1942) en 6 casos de esta enfermedad, desarrollados en relación con el tratamiento con suero y sulfamidas y, en un caso, con sólo suero.

2.ª La frecuente coincidencia con otras reacciones alérgicas, particularmente el asma. Así, WILSON y ALEXANDER señalaron que el asma estaba presente en un 18 por 100 de 300 casos.

3.ª La intensa eosinofilia, usualmente 30-50 por 100, en ocasiones sugiere con gran verosimilitud una reacción alérgica, aunque no es patognomónica de la periarteritis nudosa.

4.ª Durante la segunda guerra mundial, en América, se ensayó el plasma de ternera en los prisioneros (voluntarios) como substituto de la sangre. La muerte se produjo unos 14 días después, revelando la autopsia el cuadro característico de la enfermedad de Kussmaul-Meiers.

La lesión anatomopatológica característica de la poliarteritis nudosa es la diseminación a lo largo de las arterias medianas y pequeñas de infiltraciones y destrucciones en la pared arterial con la obliteración de la luz y la producción, en última instancia, de tejido cicatrizal. Las lesiones son de distribución segmentaria. No hay órganos indemnes, pero las arterias de algunos de ellos están afectadas con más frecuencia, por el siguiente orden: riñones, corazón, hígado, tracto gastrointestinal, páncreas, nervios periféricos, bazo y suprarrenales.

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por:

1.º Fiebre, postración, sudores, disnea y considerable eosinofilia.

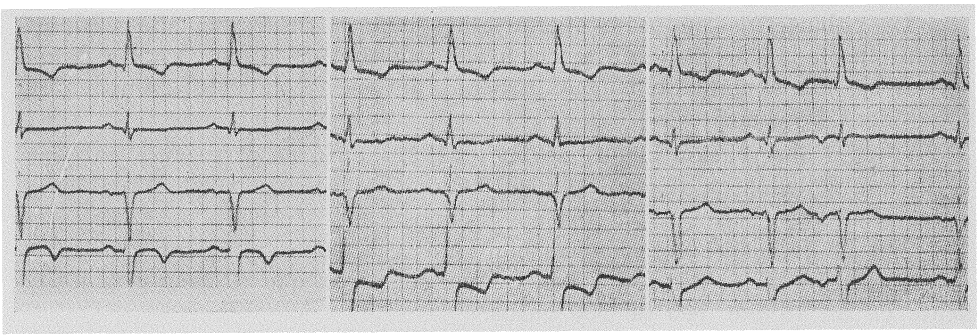
2.º Síntomas locales de los diversos órganos afectados, tales como dolores gastrointestinales, polineuritis, taquicardia y angina de pecho, complicaciones renales, frecuentemente con hipertensión y lesiones retinianas. En la mayoría de los casos la muerte es debida a las lesiones renales o cardíacas.

En la poliarteritis nudosa hay una base morfológica para los síntomas coronarios que pueden existir. En otros casos puede presumirse una reacción alérgica con las arterias coronarias como órgano de reacción. Tal sucede en los ataques de angina de pecho, provocados por inhalación del aroma de ciertas flores, ocasionalmente por el uso de aspirina (como un aspecto del

shock alérgico general que puede ser desencadenado en personas sensibles por el uso de este fármaco), por ciertas substancias alimentarias (el mecanismo de Roemheld es, con mucho, más importante) y, particularmente, con tabaco.

Referente al tabaco y a las arterias coronarias, se ha publicado un análisis detallado de nuestra clínica (v. AHN, 1954). Deberían distinguirse, según afirma v. AHN, dos reacciones diferentes:

1.ª Angina del tabaco, que aparece en grandes fumadores, tanto en individuos sanos como en pacientes cardíacos. El dolor no aparece en íntima



1 2 3

FIG. 1. — Caso de angina de pecho precipitada por fumar tabaco (Med. informe clínico 236/1953 = Caso 4 von Ahn).

Varón de 60 años de edad, con angina de pecho desde 8 años antes, en relación con los esfuerzos. Desde hacía 4 años, aumentaba su susceptibilidad al tabaco. Presión sanguínea. 175/100 - 150/110 mm. Hg. Tonos cardíacos apagados, ritmo regular. El volumen del corazón determinado por examen roentgen era de 600 ml por m^2 superficie del cuerpo. Ventrículo izquierdo agrandado.

1. ECG en ayunas durante el descanso y antes de fumar.
2. ECG 10 minutos después de fumar un cigarrillo que duró 8 minutos. Dolores anginosos. Ritmo del corazón, 85. ST reducido en derivaciones CR4.
3. ECG 9 minutos después de la nitroglicerina. Sin dolores. ST con depresión menos marcada en derivación CR4. Un extrasístole supraventricular.

conexión con el acto de fumar, sino generalmente una o varias horas después. A menudo es de larga duración. La etiología del dolor es desconocida y no hay datos evidentes de que sea de origen coronario.

2.ª Angina de pecho precipitada por fumar tabaco. Este síndrome es raro; solamente se han descrito 20 casos. Se encuentra solamente en pacientes de enfermedad coronaria. Aparece siempre en íntima relación con la acción de fumar tabaco. Los dolores son, con toda claridad, de origen coronario y están asociados con alteraciones evidentes del electrocardiograma. Un ejemplo instructivo de esta reacción se encontrará en el electrocardiograma de la figura 1 (Med. Clín. Upsala, Rec. 236/1953, en el caso de v. AHN).

No puede haber ninguna duda de que es una buena higiene cardíaca prescindir del tabaco, cuando menos si se ha presentado algún síntoma de angina de pecho. Hay que añadir que en la poliarteritis nudosa la enfermedad

parece definitivamente acentuarse por fumar (observación personal). En la tromboangitis obliterante, los síntomas locales de las piernas se agudizan ordenablemente por fumar y, mientras la afectación de las arterias coronarias en la enfermedad de Buerger es rara, existe una notable y pronunciada ateromatosis coronaria en estos casos. En esta especial enfermedad es imperativo evitar el fumar. De otro lado, puede haber varios pacientes cardíacos que no son susceptibles al tabaco y prohibirles el fumar; en tales casos, parece difícilmente compatible con la experiencia médica y con los sentimientos humanitarios. Sin embargo, debería recordarse que la nicotina es capaz de aumentar la frecuencia cardíaca con reducción, por lo tanto, del período de descanso diastólico y con aumento de la presión arterial, añadiendo así una sobrecarga al corazón. Puesto que una diuresis adecuada es de importancia en las afecciones cardíacas, no parece irrazonable recordar la opinión mantenida por varios autores de que la nicotina aumenta la secreción de pituitrina y, naturalmente, es susceptible de reducir la diuresis.

5. Arritmias cardíacas

A. Taquicardia paroxística

Es evidente que en muchas ocasiones la taquicardia paroxística se ha de considerar como un fenómeno alérgico. En primer lugar, accesos de esta enfermedad han sido provocados por ciertas substancias alimenticias, tales como en el notable caso de LURIA y WILENSLEY (uvas, miel), o el de URBACH (leche). En segundo lugar, la taquicardia paroxística se observa especialmente en los pacientes con jaqueca, en los que, los ataques de taquicardia pueden alternar con los de jaqueca, representando uno de los más característicos tipos de «equivalente jaqueca». En otros casos, todos los ataques pueden ser del tipo de la jaqueca en miembros de la familia y de taquicardia paroxística en otros. Esta íntima relación entre estas dos clases de ataques ya fue señalada por ASK-UPMARK (1944) y su conocimiento ha sido comprobado por MYHRMAN (1947, 1952). MYHRMAN encontró que se producía la taquicardia paroxística en un 33 por 100 de todos los pacientes de jaqueca, mientras que OSTENSTAD halló la existencia de jaqueca en un 18 por 100 de los casos con taquicardia paroxística. Ambas afecciones tienen, por otra parte, en común el síntoma peculiar de orina espástica. El siguiente caso, recientemente observado por mí en la práctica privada, puede considerarse verdaderamente como representativo.

Hombre de 77 años de edad, cuando le vi en agosto de 1956. Ataques típicos de jaqueca desde antes de 1938. En agosto de 1936 cesaron estos ataques siendo substituidos por otros de taquicardia paroxística que aparecían especialmente al tener el estómago vacío, al hacer una abundante comida o al tomar alimento líquido como, por ejemplo, la sopa. Al principio, los ataques iban acompañados por orina espástica como lo fueron los de jaqueca tiempo atrás; durante los últimos años no se había observado orina espástica. Su hermana, su madre y dos varones y primos maternos tenían también taquicardia paroxística mientras que su hija y el hijo de ésta tenían intensas jaquecas.

(*) Estos datos y números, según mi propia experiencia, deben considerarse como mínimos.

La taquicardia paroxística es uno de los dos equivalentes cardíacos de la jaqueca. El segundo equivalente se manifiesta por dolores en la región cardíaca, muy similares a la angina de pecho, pero con tres modificaciones: el electrocardiograma es normal, la duración de los dolores excede al de un ataque medio de angina de pecho y no existe una neta correlación entre esfuerzo y angina, y entre descanso y ausencia del dolor, respectivamente. Al igual que la jaqueca y la taquicardia paroxística, estos ataques de pseudoangina jaquecosa acostumbran a aparecer particularmente durante la semana precedente a la menstruación.

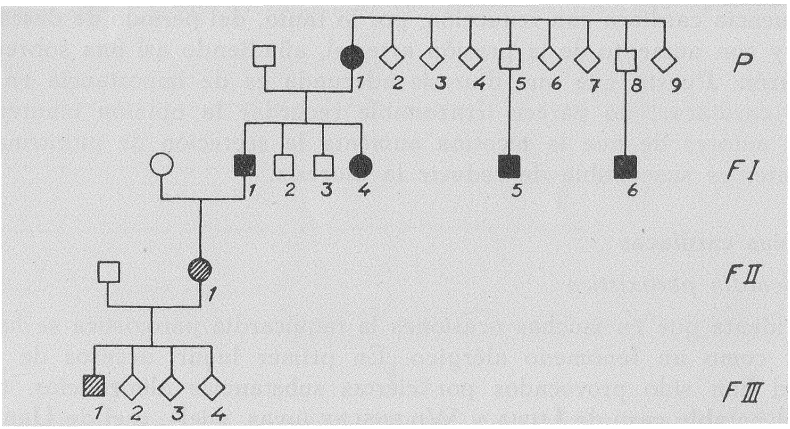


FIG. 2. — Genealogía del varón con taquicardia paroxística descrita en el texto (F 1 : 1). Jaqueca hasta 1938, desde el 13 de agosto taquicardia paroxística.

- □ Varones.
- ○ Hembras.
- ◇ Sexo desconocido. (Historial médico, desconocido como regla general.)

Símbolos negros = taquicardia paroxística.
Símbolos estriados = jaqueca.

B. Extrasístoles, fibrilación auricular y flutter auricular

DAVISON y colaboradores observaron, en varios pacientes, extrasístoles, fibrilación auricular y flutter causados por alergia a alimentos.

Varios medicamentos pueden afectar al ritmo cardíaco y el electrocardiograma. Una depresión transitoria de T_1, T_2, T_3, puede observarse con penicilina en relación con urticaria y exudación de las articulaciones (BINDER, CANNON y ROSOVE). En los alcohólicos se han obtenido buenos resultados con el disulfuro-didietil-tiourano (antabús), pero en nuestra clínica hemos observado serias complicaciones cardíacas tales como dilatación transitoria del corazón o flutter auricular (LINDEN, 1948-1949).

Los fármacos usados en la terapéutica cardíaca pueden producir reacciones alérgicas. Así, el uso de digital se ha acompañado, en algún caso, de eosinofilia o urticaria, asma, fiebre y edema facial. Los diuréticos mercuriales también pueden causar la urticaria, fiebre, colapso y cianosis, así como también extrasístoles, taquicardia paroxística o fibrilación ventricular.

En angiocardiografía no nos hemos encontrado hasta el presente con accidentes, pero debe observarse que en un caso publicado por Bjoerck y colaboradores, el resultado fue fatal; este caso se refería a un muchacho con estenosis pulmonar, que en la autopsia resultó ser una carcinoidosis. Por otro lado, nos hemos encontrado con un serio ataque de fibrilación auricular, ritmo ventricular de 200 y urticaria generalizada en relación con una mielografía (el llamado contraste U, siendo más manual la preparación Sandostén. Med Registro 198/1957).

III. Afecciones cardíacas que desencadenan respuestas alérgicas en otras partes del organismo

1. Infarto cardíaco y gota

Hay diversos hechos que demuestran que la gota debe considerarse como una enfermedad en la que la alergia es de una importancia particular (Gudzen, Chini, Cmunt, Löffler, Ask-Upmark). La presencia de gota en la misma familia que padece urticaria, fiebre del heno, asma bronquial y jaqueca, el carácter general de los ataques de gota, la producción en varios casos de ataques solamente como consecuencia de la ingestión de cierta clase de alimentos (en un caso, una clase especial de vino; en otro, la leche, y en un tercero, pepino, etc.) y los resultados positivos en varios casos de las pruebas cutáneas con esas substancias concretas, constituyen observaciones que convergen hacia esta conclusión. Se ha indicado que los ataques de gota pueden ser precipitados por lesiones traumáticas y se ha observado repetidamente la aparición de gota en operaciones tales como colecistectomía, sección alta y otras. Todo esto está de conformidad con las observaciones ajenas. De este modo, Talbott revisó los informes de 18 pacientes de gota no tratados, a los cuales se les habían practicado operaciones quirúrgicas. Encontró una frecuencia de gota postoperatoria en un 86 por 100 de las operaciones. Se ha indicado que, en tales casos, el ataque de gota no sigue inmediatamente a la operación, sino después de cierto intervalo, que según parece es aproximadamente de una semana (Ask-Upmark y Adner). Este intervalo es completamente similar al que aparece con la reacción alérgica, como, por ejemplo, la enfermedad del suero.

Según parece, no hay razón de que la necrosis del músculo del corazón, como sucede en los infartos del mismo, sea juzgada diferentemente al compararla con una lesión traumática o una operación quirúrgica. En todos los casos, hay que suponer una reacción alérgica frente a los productos del tejido lesionado. En efecto, hemos observado en distintas ocasiones a personas sabiendo que sufrían gota, quienes a continuación de un infarto de miocardio, aproximadamente una semana después, se produjo un ataque típico de gota (Ask-Upmark y Adner). Tomamos de nuestra primera publicación el siguiente caso característico.

Profesor de Física, de 77 años de edad. Gota clásica desde la edad de 50 años; durante los últimos 5 ó 6 años, solamente como un ataque cada dos años. Hipertensión desde al menos 10 años antes, generalmente alrededor de 200/120. En febrero de 1942, infarto agudo

de miocardio con sintomatología clínica, hallazgos electrocardiográficos y de laboratorio típicos. El aumento de temperatura inicial cede a los pocos días y estaba, otra vez, en vías de curación. Sin embargo, siete días después del comienzo del infarto hizo su aparición un ataque muy característico de gota localizado en la articulación metatarsofalángica, en donde no había tenido gota desde hacía muchos años. Cinco meses después del comienzo del infarto tuvo que ser realizada una sectio alta; en relación con esta intervención quirúrgica se registró otro ataque de gota, 4 ó 5 días después de la operación. Tuvo un nuevo infarto cardíaco dos meses después y éste se siguió, tras un intervalo de 4-5 días, por otro ataque de gota. Posteriormente tuvo lugar una progresiva emaciación y murió de edema pulmonar 14 meses después del primer infarto de miocardio.

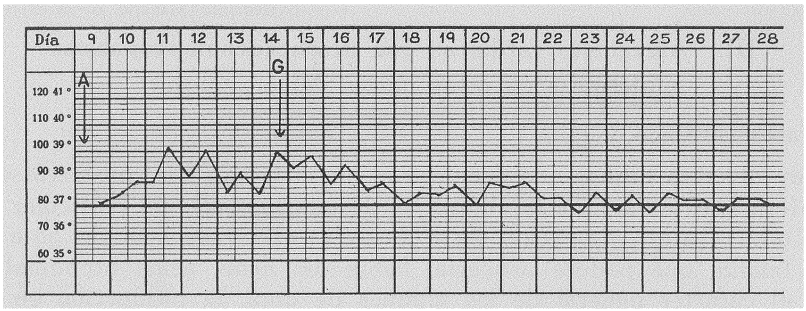


FIG. 3. — Curva de temperatura en un caso de gota subsiguiente a un infarto cardíaco.

La noche anterior al día A, se estableció el infarto. La noche de G, tuvo su principio el ataque de gota.

2. Infarto de miocardio y síndrome del dedo-mano-hombro

El llamado síndrome del dedo-mano-hombro fue observado por nosotros en 1934 en una artista durante su convalecencia, después de un infarto de miocardio. Este tema, desde entonces, ha sido tratado en varias publicaciones (ASK-UPMARK, SCHERF, ERNSTENE y COWORKERS). El síndrome consiste en una tríada.

1.ª Periartritis escápulohumeral (Síndrome de Duplay).

2.ª Hinchazón y dureza de los dedos, particularmente por las mañanas, hasta el punto de hacer difícil e imposible la flexión de los mismos.

3.ª Una afección de la aponeurosis palmar de la mano, la que en casos agudos hasta puede simular un flemón, pero que eventualmente se desarrolla en forma de nódulos característicos de la contractura de Dupuytren.

Este síndrome puede ser completo o puede estar representado por uno o dos de sus componentes. Se encuentra principalmente en dos circunstancias:

a) En relación con el uso prolongado de fenobarbital, como en los casos de epilepsia.

b) En relación con la necrosis de tejidos, especialmente en el infarto de miocardio aunque, ocasionalmente, también en circunstancias tales como quemaduras graves, colecistitis flemonosa y otros similares.

De hecho, el síndrome representa una de las más características complicaciones de los infartos de miocardio. Hemos supuesto que es de origen alérgico y, aunque evidentemente es difícil excluir otros factores patogénicos,

la idea de una reacción alérgica se adapta bien con su presentación en las circunstancias mencionadas. El síndrome es de importancia práctica debiendo ejecutarse por todos los medios movimientos pasivos de las articulaciones así como de los dedos.

3. Síndrome post-comisurotomía

Después de la comisurotomía por estenosis mitral puede observarse, cuando menos en un 10 por 100 de todos los casos, el desarrollo de un síndrome característico en la convalecencia.

El síndrome aparece, generalmente, de una manera brusca 1-2 meses después de la operación, pero puede producirse antes de las dos semanas de la intervención e incluso, ocasionalmente, por el contrario, presentarse algunos meses después. Según nuestra propia experiencia, el intervalo entre la operación y la aparición del síndrome ha sido generalmente de una semana a un mes.

El síndrome consiste en:

1) Dolores constrictivos en la región izquierda anterior del tórax, irradiando algunas veces al cuello o a la región acromial izquierda.

2) Fiebre de grado moderado, como regla general menos de 39°, que casi siempre desaparece unos pocos días después, pero susceptible de reaparecer varias veces.

3) Puede o no existir disnea, así como también dolor en las articulaciones y músculos. Algunas veces se presenta frote pericárdico, la taquicardia es corriente, y a veces, con carácter temporal, y fibrilación auricular. También existe a veces ligera leucocitosis; la velocidad de sedimentación globular es elevada y los derrames que ocasionalmente se hallan en pleura o pericardio son estériles.

El curso del síndrome es benigno y los pacientes ofrecen el aspecto de enfermos leves. Los síntomas gradualmente se atenúan aunque la recidiva es usual. Aunque el síndrome se observa con más frecuencia después de la comisurotomía, también se ha descrito tras las operaciones por lesiones congénitas del corazón y, ocasionalmente, hasta en casos en que la operación se ha limitado a una exploración y ni siquiera se ha abierto el corazón. El síndrome se ha comparado con el de la pericarditis benigna ya indicada o con la pericarditis descrita por DRESSLER en la convalecencia del infarto de miocardio (por lo tanto *no* pericarditis epistenocárdica). La causa del síndrome no es completamente clara, pero parece razonable presumir una reacción del organismo frente a las substancias absorbidas en el tejido necrótico, cuya reacción, a la luz de lo ya indicado, parece aceptable admitir su carácter alérgico.

IV. Reacciones alérgicas de otros órganos enmascaradas como afecciones cardíacas

Existen principalmente tres procesos abdominales más o menos susceptibles de ser tomados como una afección cardíaca:

1) Disquinesia de los tres conductos biliares.
2) Hernias del hiato esofágico.
3) El síndrome de distensión abdominal aguda.

1.° Ya se ha señalado que la jaqueca puede enmascararse como una taquicardia paroxística o una angina de pecho. También puede presentarse como una afección de las vías biliares tras la colecistectomía y hasta en personas con historia anterior de jaqueca, en las cuales pueden aparecer ataques que hacen pensar en una colédocolitiasis. La subyacente disquinesia puede ser tomada erróneamente por dolores cardíacos, igual como, en algunas ocasiones, sucede con las crisis verdaderas de colédocolitiasis. Existe un círculo vicioso de reflejos entre el corazón y las vías biliares: por una parte, las afecciones de los conductos biliares y de la vesícula biliar pueden influir desfavorablemente sobre el corazón; por otro lado, es de conocimiento usual que la insuficiencia cardíaca facilita la provocación de ataques de colelitiasis.

2.° Las hernias del estómago a través del hiato esofágico pueden permanecer clínicamente silenciosas. En caso contrario, acostumbran a producir síndromes casi iguales a otras dos afecciones: úlcera péptica del estómago y angina de pecho. Su semejanza con una afección coronaria se ve reforzada por el hecho de que el ataque de dolor puede desencadenarse inmediatamente bajo la influencia de una fuerte emoción. Sin embargo, también puede ser provocado por varias clases de alimentos, por ejemplo, pepinos, y entonces resulta razonable considerar la intervención, asimismo, de un factor alérgico. Los pilares lumbares del diafragma forman un fórceps, el cual fácilmente puede reducir el espacio disponible en el hiato y a este mecanismo parece razonable atribuir los ataques agudos que puedan producirse. Existen dos datos principales característicos de la estrangulación de la hernia del hiatus opuestos a la angina de pecho: por un lado la evidencia concluyente de un examen roentgenológico, encaminada a investigar la hernia, y por otro lado, la manera peculiar, casi patognomónica, cómo las personas afectadas por un ataque agudo de hernia diafragmática intentan aliviarse: gimnasia con los brazos de manera que influya sobre la posición respiratoria del diafragma.

3.° Los ataques de distensión aguda abdominal han sido observados en Europa por ASK-UPMARK (1945) y este autor y FRANTZELL (1950), en América especialmente por ALVAREZ (1949). Este llamado síndrome de hinchazón puede ser desencadenado por la comida o bebida, especialmente por la noche, cuando el individuo está cansado del trabajo del día, así como también por la presión con el dedo sobre la región del plexo solar. Existen bastantes datos a favor de la participación de un factor alérgico:

a) El síndrome es, a veces, familiar, alternando con la jaqueca.

b) En algunos individuos, puede provocarlo el síndrome una clase especial de alimento.

c) El síndrome puede ser aliviado con la supresión de las substancias alimenticias que lo determinaron, así como también con el uso de preparados antihistamínicos, tales como la antistina.

Fisiopatológicamente, el agente determinante es, en todos los casos, un rápido aumento de la presión intraabdominal producida por la actividad muscular de las paredes del abdomen y, no en menor grado, por el diafragma.

V. Afecciones arteriales de origen alérgico

Este grupo de enfermedades pueden afectar al corazón, por lo que las mencionaremos con brevedad. Tres afecciones hemos de considerar principalmente:

1) La poliarteritis nudosa (periarteritis de Kussmaul-Meier).
2) La tromboangiitis obliterante (la enfermedad de Winiwarter Buerger) y
3) El síndrome de Takayashu de la enfermedad «sin pulso».

1.° Esta enfermedad ha sido ya discutida brevemente (pág. 485). Puede afectar al corazón por dos mecanismos. Primeramente, interesando las arterias coronarias y, en consecuencia, determinando una insuficiencia coronaria. En segundo lugar, afectando los riñones, dando como resultado una hipertensión maligna destructiva para el cerebro, retina, corazón y riñones.

2.° Esta enfermedad que afecta generalmente a los varones entre 20 y 45 años, quizás con mayor frecuencia a los judíos del este de Europa, probablemente se debe a una reacción alérgica de los vasos, aunque no conocemos el antígeno. Sabemos, sin embargo, que estos pacientes son extremadamente susceptibles al tabaco y que resulta imperativo que dejen de fumar. La mayor parte de los síntomas provienen de las piernas (tromboflebitis migrans en un período inicial y claudicación intermitente en una fase más avanzada de la enfermedad). No obstante, también pueden verse afectadas otras zonas vasculares y, aunque no es corriente que esta enfermedad invada los vasos cardíacos, existe en esta afección una aceleración muy instructiva de la aterosclerosis coronaria, de tal modo que estos pacientes, con mucha frecuencia, solicitan asistencia médica a causa de la angina de pecho.

3.° La enfermedad sin pulso, descrita originariamente por TAKAYASHU (1908) ha sido hallada repetidamente en Europa, la mayor parte de las veces en Suecia, pero también en Inglaterra y España, en donde MARTORELL (1944) ha hecho interesantes estudios sobre esta afección. Una revisión de nuestros conocimientos puede hallarse en los trabajos de ASK-UPMARK (1954, y con FAYERS, 1956). Esta peculiar enfermedad afecta principalmente a las mujeres entre los 15 y los 45 años, aunque se han dado casos aislados en edades más avanzadas y también en varones. La característica anatómica de la enferme-

dad es una arteritis que afecta principalmente a las arterias braquiocefálicas y, por lo tanto, reduce el suministro de sangre al cerebro, los ojos, la cara y los brazos. Existen algunos hechos que sugieren una reacción alérgica frente a un agente desconocido: la aparición de la enfermedad en relación con varias infecciones «reumáticas», el aspecto general histológico, la localización de la reacción a las arterias expuestas a una particular tensión hidrodinámica y la influencia favorable sobre la enfermedad de medicamentos tales como la córticotrofina o cortisona.

Por lo que se refiere al corazón, éste puede llegar a afectarse por dos caminos: por un lado, la arteritis puede, aunque en raras ocasiones, existir también en las arterias coronarias (o más bien, su origen en la aorta); por otro lado, es extraordinariamente común en estas muchachas una grave hipertensión arterial (registrable solamente en las arterias de las piernas) y esta hipertensión puede influir sobre el corazón a través del bien conocido mecanismo de cardiopatía hipertónica.

Alergia en Urología

Por A. DE LA PEÑA (*) MADRID

Generalidades

Desde un punto de vista genérico es difícil desligar la alergia de las enfermedades del aparato urogenital. Ciertos síndromes inmunobiológicos en urología se presentan y asocian a veces a otros como el asma, polinosis, trastornos alimentarios, cefaleas, etc. Aun cuando haya autores que discutan la realidad de la alergia en Urología (CAMPBELL), otros muchos, como se desprende de nuestro estudio, aceptan la importancia del problema.

La reacción tisular es la consecuencia de una serie de fenómenos que tienen lugar en la intimidad del «*histión*» (1) cuando la fijación del antígeno suscita la aparición de anticuerpos citosesiles, condicionando la «sensibilización» del órgano.

El aparato urogenital, compuesto fundamentalmente por glándulas de tipo túbulo-excretor, conductos y reservorios supone una entidad biológica que, dado su componente conectivo-muscular liso y fascias céluloadiposas, puede ser asiento, como cualquier otro de la economía, de fenómenos cito-humorales. Por tales

(*) Queremos expresar nuestra gratitud a los Profesores y Doctores B. N. HALPERN, J. R. HAND, E. HRADEC y M. CHYTIL, E. LETTERER, M. M. MELICOW, F. K. MOSTOFI, M. RUSSELL, y a nuestros colegas B. SÁNCHEZ CUENCA, C. LAHOZ, J. FARRERONS-CÓ, F. ALONSO BURÓN, y discípulos M. R. DE LA MAZA, R. LÓPEZ-PARDO y M. OLIVEROS, por su colaboración, revisión y aportación de casos personales y microfotografías, que quedan debidamente reseñados.

(1) El *histión* permite establecer un concepto sobre la unidad funcional histotisular más pequeña. Se halla integrado por las células específicas del tejido a que corresponda, más los capilares sanguíneos, fibras nerviosas y elementos conjuntivos intersticiales.

Cuando la conjunción antígeno-anticuerpo tiene lugar en el histión, todos sus componentes son afectados en igual medida. Por ello, la reacción alérgica puede ser definida como una respuesta del histión a un estímulo puesto en juego por aquel mecanismo biológico. El hecho fundamental en alergia es, pues, aquella unión, y la disreacción no es más que la consecuencia de ella.

La conjunción tiene lugar en la superficie de la célula sensibilizada, esto es, portadora de anticuerpos citosesiles; transcurre silenciosamente, pero es estrictamente específica y conduce a la producción de histamina y substancias H que son los agentes estimulantes. Ahora bien, el estímulo no es específico, pues hoy se acepta que las substancias H pueden ser producidas en el organismo por otros mecanismos que no tienen nada que ver con los alergo-específicos. Las substancias H liberadas por las células «conmovidas» durante el trastorno dan lugar a los siguientes fenómenos: contracción de la fibra muscular lisa, dilatación de los capilares, diapédesis leucocitaria (especialmente de eosinófilos) y engrosamiento posterior del tejido conectivo (achalasias, esclerosis, etc.).

Cuando el fenómeno biológico tiene lugar en el seno de los humores se produce simplemente una recíproca neutralización y sin que el organismo evidencie trastorno alguno.

características es a su vez frecuente «foco» de cripto-croniosepsis y, por ello, de alérgenos.

El aparato urogenital, compuesto fundamentalmente por órganos y glándulas de tipo túbulo-excretor, conductos y reservorios dotados de una inervación y vascularización, entidad biológica que, dado su componente conectivo-muscular liso, y fascias céluloadiposas, puede ser asiento como cualquier otro de la economía, de fenómenos cito-humorales. Por tales características es a su vez frecuente «foco» de cripto-croniosepsis y, por ello, de alérgenos.

Disquinesias neurovegetativas, musculares, vasomotrices, etc., fenómenos de irritabilidad y ciertas algias de difícil explicación que afectan diferentes órganos de nuestra economía, tienen identidad en Urología, aunque menos evidente, pues no siempre se comprueba clínicamente el substratum orgánico dado el estado actual de los conocimientos. Cuadros complejos pueden encontrar entre las adquisiciones de inmunobiología su interpretación fisiopatogénica: síndromes de irritabilidad vesical, disuria idiopática, uretritis amicrobianas, hematurias asintomáticas, polaquiurias y poliurias esenciales, son mejor entendidos y tratados, si se considera un posible trastorno inmunobiológico.

Manifestaciones generales y locales (urticaria, herpes, zona, púrpura hemorrágica) encuentran en las mucosas del aparato urinario reveladora expresión. Sin embargo, la eosinofilia específicamente alérgica ha de ser interpretada con sumo cuidado en cuanto al aparato urinario se refiere, puesto que se da en afecciones como la hipertrofia y cáncer prostáticos.

La «idioblapsis» de COCA parece probar que la ingestión de ciertas substancias alimenticias por el sujeto alérgico va seguida, muchas veces, de manifestaciones cardiocirculatorias y urinarias. El aparato génitourinario evidencia, también, variadamente su intolerancia o hipersensibilidad ante el ingreso de agentes sensibilizantes.

La aparición de los antibióticos modificó trascendentalmente algunos asertos clínicos. Ante el influjo de aquéllos, en algunas infecciones anteriormente consideradas como específicas, por haber modificado las características de virulencia del germen, o las reacciones tisulares, el síndrome que las caracterizaba ha cambiado. Por ello desapareció de la patología génitourinaria la voluminosidad del capítulo de la «gonococcia», que llenaba páginas de tratados y enciclopedias de la uro-andrología y ginecología del primer medio siglo actual. El gonococo, en virtud de los antibióticos, perdió sus características clínicas. El bacilo de Koch aunque ayuno del bioticida altamente específico, ha visto modificarse su capítulo nosológico, bajo el influjo de los córticosteroides.

Muchas reacciones tisulares se caracterizan histológicamente por la inflamación común: las nefrotoxemias del embarazo; anurias postpartum y postabortum; acidosis hiperclorémicas; lesiones inespecíficas un tanto confusas de la nefrona; el riñón de la colagenosis, las arterias alérgicas; periarteritis nudosa, capilaritis renales, adolecen, según la mayor parte de los autores, de un complejo «alergizante» (ALLEN).

La inflamación en general es expresión de una determinada reacción orgánica frente a insultos físico-químicos o bacteriológicos. La clase de agente no altera en lo substancial la

imagen. Así, en el aparato urinario, se observan reacciones inflamatorias tisulares idénticas en esencia biohistológica, aunque diferentes en cuanto a intensidad y patocronia. Esto demuestra que el estímulo productor, o la respuesta, son hasta cierto punto inespecíficos. Los síndromes de la disreacción son evidentes; es de notar, como ejemplo, la existencia de un período de «latencia» o incubación común entre la «sensibilización» renal por la escarlatina y la aparición de la glomerulonefritis subsiguiente. Igualmente, los granulomas alérgicos inespecíficos del aldosteronismo, de la sulfamidoterapia en sistemas glandulares, riñón, próstata, testículo, etcétera, son evidencia de una respuesta de diferente forma y orden cronológicos. Las nefritis y el homotransplante experimental o humano ofrecen incuestionable interés desde el punto de vista inmunobiológico.

Si admitimos la posible etiología virásica de ciertos tumores (sarcoma aviar, Roux; carcinosis experimental del testículo, FALTIN), la «inducción» específica en órganos e individuos podría aclarar ciertos problemas de localización, selección del huésped, potencialidad carcinogenética, velocidad de crecimiento o «malignidad» y aptitud para metastatizar en consonancia con la respuesta tisular.

Riñón

El predominio vascular en la estructura del riñón, y los 1.500 litros de sangre que como promedio depura en 24 horas, explican el caudal de substancias alergizantes que le son vehiculadas hemolinfáticamente. Por tan fundamental tarea depuradora, libera al organismo de los alérgenos «circulantes». El «paso» de éstos a través de la nefrona ocasiona el «impacto» y su «sensibilización».

La sangre, vector de toxinas, bacterias, alérgenos o antígenos los ofrece, entre otros, a las estructuras nefronales para su eliminación. Concentrados por la orina sensibilizan el epitelio nefronal y excretor. Las mucosas y el tejido intersticial pueden ser «impregnados» por vía hemática.

La objetivización exudativa en estos órganos dista de ser fácil en ciertas fases y procesos cuando se compara a las manifestaciones espectaculares que tienen lugar en la piel, árbol bronquial, etc., como ejemplos más definidos.

Glomerulonefritis

La significación de una respuesta tisular inflamatoria inespecífica renal, ante determinados estímulos es evidente. Claudio BERNARD fue el primero en observar la aparición de albúmina en la orina del animal sometido a una inyección de suero de otro de su especie. CASTAIGNE y RATHERY, en 1903, probaron cómo el conejo podía fabricar autonefrotoxinas cuando se le inyectaba emulsiones de riñón homólogo. Desde principios de siglo, VOLHARD y FAHR, WIDAL, etc., apuntaron la posibilidad de que las glomerulonefritis fueran debidas a «toxinas» producidas a distancia (escarlatina, amigdalitis, sarampión, tifoidea, infecciones crónicas, etc.).

Las lesiones inflamatorias del parénquima renal se caracterizan por un *síndrome general*: edemas, fiebre, hipertensión, alteraciones de las constantes sanguíneas, hemograma, etc., signos exudativos del riñón, proteíno-eritrocilindruria; otros *funcionales*, como oligo-anuria y unas imágenes histológicas de inflamación, estructural, inespecífica.

La proteinuria es signo indudable de alteración de la nefrona. Los estu-

dios de SELLER, en 1956, parecen cambiar los conceptos admitidos (RICHARDS, WEARN) sobre la fisiopatología renal.

Al período agudo de la glomérulonefritis, sigue o la curación o una más o menos largo en los casos irreversibles, o en los que aquélla es más bien aparente. La evolución progresiva se caracteriza anatomopatológicamente por una tendencia esclerosante retráctil y la disminución paulatina del valor funcional; lesiones que se expresan clínicamente por: retención progresiva de catabolitos (hiperazotemia, hipercreatinemia, desequilibrio ácido-básico, electrolítico, etc.) con hipertensión, caquexia y muerte.

Nefritis intersticiales

La hipótesis de FISHBERG de que la nefritis intersticial era debida a una infección bacteriana «directa» del parénquima, no resistió las pruebas bio-bacteriológicas. Aun cuando pudieran resultar positivos algunos cultivos de parénquima renal en casos de inflamaciones disreactivas, nuestros estudios de microbiopsia renal transcutánea con GILSANZ en las nefritis escarlatinosas intersticiales, enfermedad de Wilson, dermatosis, lupus eritematoso, etc., reafirman sistemáticamente la negatividad bacteriológica.

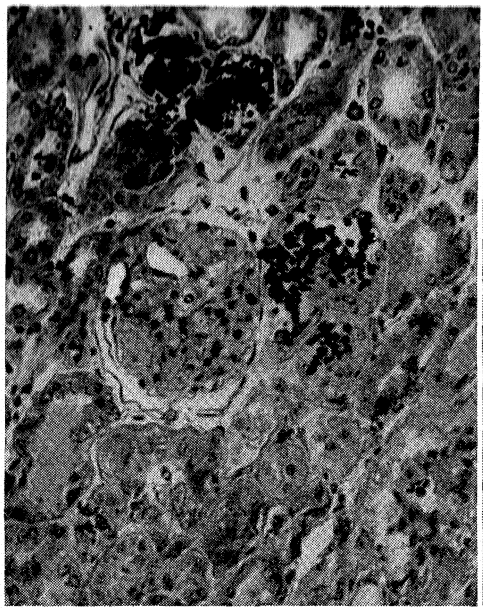
En las nefropatías por acetilación de las sulfamidas, la rareza de microorganismos patógenos, el tipo histológico y otras características, indican un estímulo «disreactivo» (Figs. 1, 2 y 3). La respuesta del tejido renal frente a los alérgenos (bacterianos, rickettsias, virus) y a determinados extractos e iones: vacunas (1), hormonas, neosalvarsán, puede ser excesiva en algunos organismos. Por otra parte, la apoyan la relación cronológica entre el establecimiento del foco de infección primario o la inyección anafilactizante y el síndrome nefropático clínico. Por otra parte, en patología no parece concepto operante establecer orígenes dispares entre la reacción intersticial y la glomérulonefritis que la precede.

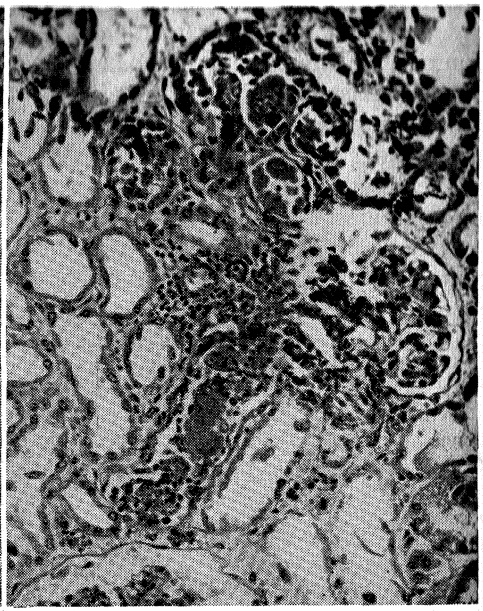
Las diferentes imágenes microscópicas son representativas de un cronologismo y la génesis disreactiva puede ser invocada para cualquiera de las formas histobiológicas de la inflamación inespecífica.

Las reacciones del parénquima renal de las alergo-colagenosis en la nefritis focal aguda, en la fiebre hemoglobinúrica, colémica, lupus eritematoso diseminado, sífilis, etc., pueden ser consideradas como respuestas biológicas de una glándula más.

Las glomérulonefritis agudas postinfecciosas han sido estudiadas con especial atención por WAHL, quien señala la importancia del estreptococo del grupo A, aislado de las sepsis amigdalinas. Después de una amigdalitis por estreptococo A (tipo 12, el más frecuente) sigue un período de latencia de unas dos semanas, después del cual se inician los signos de inflamación renal (albuminuria discreta, hematuria microscópica); más tarde tienen lugar los

(1) Nuestra historia 10.188 (Clínica privada), es un ejemplo fehaciente, en el que de forma apoplética aparece intensa e inopinadamente una glomérulonefritis consecutiva a una vacunación masiva profiláctica T. A. B. del ejército en 1949. El enfermo ofrecía una predisposición alérgica: edemas, urticaria enterógena, cefaleas por ingestión de piramidón, prurito escrotal, que desaparecen con un tratamiento antialérgico.





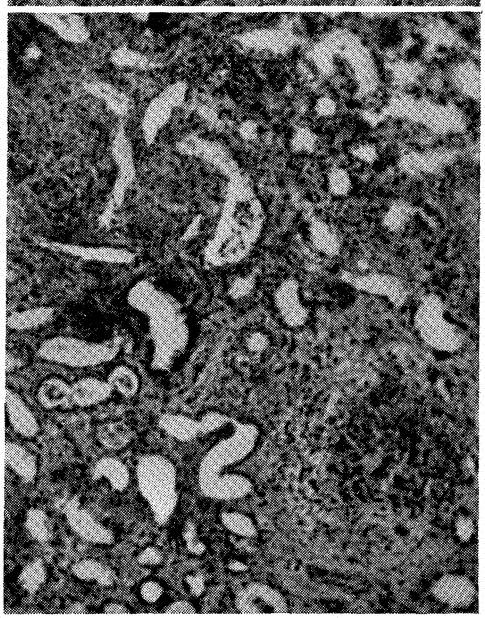


FIG. 1 *(Arriba izquierda).* — Biopsia renal de una nefropatía alérgica. Anuria por sulfamidas. Túbulos obstruidos por acúmulos de eosinófilos con reacción Lepehn positiva. Discreta degeneración de las células tubulares (E. HRADEC y M. CHYTIL).

FIG. 2 *(Arriba derecha).* — El mismo caso de la figura anterior. Examen necrópsico: Cilindro de hemoglobina y a su lado un nódulo inflamatorio. Acentuada degeneración tubular con atrofia y necrosis (E. HRADEC y M. CHYTIL).

FIG. 3 *(Abajo).* — Anuria por sulfamidas: Granulomas intersticiales y destrucción de túbulos (E. HRADEC y M. CHYTIL).

primeros síntomas generales que evidencian el establecimiento de una nefritis clínica. Al mismo tiempo, aumenta notablemente la titulación de anticuerpos circulantes (antiestreptolisina o antihialuronidasa, y antiestreptoquinasa). La evidencia de antiestreptolisina sanguínea es muy significativa; aparece precozmente, una vez curada la amigadilitis, siempre que se inicia la afección renal postamigdalar. Este germen tiene, por lo tanto, señaladas propiedades

«nefritogenéticas» (REBOUL). Los brotes repetidos de amigdalitis estreptocócica pueden mantener y conducen a la cronicidad por «hiperergia» y producción permanente de anticuerpos renospecíficos.

La existencia de una predisposición congénita «nefritogenética» es dudosa. Esta sería la consecuencia de una sensibilización por gérmenes con propiedades antigénicas «nefrospecíficas» limitadas a determinado órgano. Las propiedades «nefritogenéticas» del estreptococo del grupo A aparecen sobre todo manifiestas en los tipos 4 y 12.

Toda infección por el estreptococo A puede inmunizar, exclusivamente, contra una reinfección por este mismo germen, pero ante repetidas invasiones el sujeto puede sufrir la hipersensibilización.

La concepción general de la alergia como causa de las nefropatías fue sostenida por VON PIRQUET y SCHICK, al iniciar estos autores los estudios sobre ésta. Hoy se admite, generalmente, que las células nefronales sufren estímulos progresivos en el curso de ciertas infecciones generales, pudiendo resultar sensibilizadas. Cuando el estímulo es de un grado suficiente, la reacción antígeno-anticuerpo en el propio parénquima provoca las reacciones nefronales con liberación de las substancias H. Por otra parte, las propias proteínas renales alteradas pueden resultar antigénicas para el propio riñón resultando «auto-anticuerpos antirrenales» que actúan del mismo modo y suscitan las lesiones glomerulares y tubulares (SCHWENTKER y COMPLOIER).

En favor de esta hipótesis se puede aducir el argumento siguiente: en los sueros de ciertas nefropatías se encuentran a veces auto-anticuerpos antirrenales (LANGE, GOLD, WERNER y SIMON) (véase homotransplante renal humano, casos de MURRAY). Éstos precipitan las partículas de colodión que habían «adsorbido» un extracto de riñón humano (BIALESTOCK).

GOVAERTS y LAMBERT, que reconocen la importancia del estreptococo A 12, al que también consideran particularmente específico, comprueban que cuando aparecen las lesiones renales, la tasa de anti-estreptolisina resulta elevada. RAMMELKAMP hace hincapié en la simultaneidad de reumatismo articular agudo con lesiones renales, pero no encuentra relación entre la gravedad de las lesiones renales y la titulación de anticuerpos séricos.

En el tratamiento de la glomérulonefritis aguda, GOVAERTS y LAMBERT propugnan el empleo de los antihistamínicos (tal como ya venimos haciendo muchos clínicos desde hace tiempo) puesto que no hay duda sobre su acción protectora, desensibilizante comprobada. También creemos, como muchos autores, que la ACTH, la cortisona y derivados, disminuyen la reacción inflamatoria tisular suscitada por la conjunción antígeno-anticuerpo a nivel del riñón y de su sistema vascular (RICK, BERTHRONG y BENNETT [1951] muestran que la ACTH impide la nefritis anafilactoide del conejo).

Los antibióticos en el tratamiento de la infección focal originarían, suponen, ventajas no exentas de algún inconveniente, pues si bien con su empleo disminuye el riesgo de aparición de una nefritis, en la sepsis focal primaria (orofaringea, etc.), la antibiosis precoz se opone al desencadenamiento de una inmunidad protectora. WAHL rechaza su empleo pues, asegura, impide la producción de suficiente cantidad de anticuerpos (estreptocócicos) para determinar inmunidad. En el mismo sentido se ha expresado SÁNCHEZ CUENCA entre nosotros.

Nefritis experimentales

La conversión de los anticuerpos «circulantes» en «citosesiles» al fijarse en la superficie de las células de la nefrona o en la membrana basal de los capilares glomerulares, así como la capacidad de ambas para sensibilizarse, y «responder» ante el reingreso de aquéllos, determinando reacciones inflamatorias comunes, llamó la atención de los experimentadores. MASUGI, en 1929, divulgó la glomérulonefritis experimental conseguida en el conejo mediante «nefrotoxialerginas». Con anterioridad, LINDEMANN y NEFEDIEFF, en

1900, y PEARCE, en 1903, determinaron en el animal glomerulonefritis por inoculación de «héteronefrotoxinas». Las lesiones renales logradas en el animal por MASUGI, son comparables en todo a las de la nefritis postescarlatinosa del ser humano. Este autor consiguió con extractos (macerados, emulsiones) de riñones de conejos, patos y ratas, sensibilizar cruzadamente a estos animales, obteniendo lesiones renales, como consecuencia de la inyección de anticuerpos taxativamente renospecíficos. Al inyectar suero de un animal sensibilizado al riñón heterólogo, MASUGI obtenía lesiones glomérulo-nefronales, de naturaleza «biológica». Éstas, anatomopatológicamente, predominaban en los capilares del glomérulo y en el sistema arteriolar. *Creía* MASUGI *que las alteraciones celulares eran secundarias a las alteraciones vasculares.* SMADEL y FARR (1937) comprobaron histológicamente la patocronia del insulto nefrotóxico. El restablecimiento total del animal, o la cronicidad progresiva pueden ser identificados. Más tarde, SMADEL y SWIFT (1941) comprobaron una divergencia según la raza del germen agresor, lo que interpretaron como una idiosincrasia individual frente a la «citonefrotoxina» originada por éste.

SARRE y WIRTH, en 1952, afirman que la fijación del anticuerpo antiriñón, en el parénquima sano, suele exigir menos de quince minutos; basan este aserto en que, comprimiendo la arteria renal de un lado durante 15-20 minutos, mientras es inyectada y circula por el torrente sanguíneo la «nefrotoxina», el riñón cuya irrigación es así interrumpida no se inflama, mientras que si lo hace el adelfo, único que, por estar irrigado, puede «fijar» los anticuerpos circulantes; «fijación» inasequible para aquél desprovisto circunstancialmente de sangre. Fijados así totalmente los anticuerpos inyectados y agotados éstos, la reanudación de la corriente sanguínea deja sin posibilidad de sensibilización al riñón privado transitoriamente de circulación. También la velocidad de producción y el caudal de anticuerpos nefrotóxicos, que se reduce a una cantidad mínima, juegan su papel en el proceso de fijación.

Marcando la fracción globulínica del plasma nefrotóxico con el Ph 131 radiactivo, se demuestra la rápida fijación y concentración de anticuerpos antirriñón en el parénquima renal (autorradiografía) (PRESSMAN y cols., 1951). Sin embargo, este método no precisa qué porciones del parénquima las fija selectivamente.

K. LIPPMAN y colaboradores comprueban que las «toxialerginas» del suero parecen ligadas a su fracción globulínica. HILL y CRUIKSHANK también prueban, por medio del microscopio de fluorescencia, que todos los sueros organotrópicos (lisados o extractos musculares, pulmón, placenta, endotelio aórtico, etc) tienen propiedades «nefrotóxicas».

El tiempo de latencia, 6-8 días entre la inyección del antígeno y la producción de la nefritis, llevó a KAY a pensar que existían dos fases en la nefritis experimental: una primaria, de producción inicial de anticuerpos específicos, y otra secundaria, de génesis de anticuerpos inespecíficos. A los 6-7 días, la elevada concentración de éstos y su fijación en la nefrona, suscitarían la reacción inflamatoria. Investigaciones posteriores, parecen, sin embargo, dar otra vez razón a MASUGI, demostrando una «especificidad» más o menos clara (ROTHER y MOENCH).

HAMILTON y FREMOS han conseguido glomérulonefritis alérgicas experimentales en animales sensibilizados a proteínas extrañas, logrando una anfilaxia pasiva con suero equino asociado a otro anticaballo. También RICH reprodujo de esta forma los variados tipos de la glomérulonefritis humana.

BEREGI provoca en el conejo, previamente sensibilizado por el suero equino antirriñón, glomérulonefritis por un baño frío más pilocarpina. La nefritis experimental del conejo ha sido evidenciada por REED y MATHESON utilizando el estreptococo A (tipo 12) de que nos hemos ocupado anteriormente, fracasando cuando en sus experimentos empleaban otros gérmenes.

La nefritis de MASUGI fue lograda por otros autores siguiendo caminos más o menos afines. SWIFT y SMARDEL, SARRE y WIRTH, MOENCH, ROTHE, SARTORIUS y KRONEBERG lo consiguen en conejo preparado con suero antirriñón, de un animal de otra especie, «sensibilizado», contra el suyo. SIMENSON, en el conejo y en el perro con suero de pato. BELL, mediante una emulsión de riñón de conejo y el suero «antirrenal» de pato, produjo nefritis en el conejo normal con mayor actividad y fenomenología si el suero de pato le es inyectado a éste directamente en la arteria renal; la opinión de este autor no deja de resultar incongruente, pues aunque no cree en esta nefritis de orden inmunobiológico, la identifica con el «fenómeno» de Arthus.

Las pruebas experimentales son fehacientes. SEEGAL y colaboradores determinan glomérulonefritis en el perro mediante la inyección de suero «antiplasma» y «antirriñón» del mismo. En el animal se puede conseguir auto-anticuerpos antirrenales por inyección de extractos de riñón homólogo mezclado con toxinas bacterianas (CAVELTI y CAVELTI). Según éstos, la lesión glomerular se produciría por el conflicto toxina-antitoxina; posteriormente, los glomérulos así afectados resultarían antigénicos para su propio organismo, suscitando la aparición de autoanticuerpos nefrotóxicos (véase transplante renal).

HUWN y JANEWAY, y MORE y WAUGHN produjeron nefritis en conejos con inyecciones masivas de gammaglobulina sin componente heterólogo.

Varias observaciones han permitido establecer la teoría de que la nefritis experimental y la humana podrían ser debidas a la producción, por el tejido renal, de sus propios anticuerpos bajo la influencia de ciertos gérmenes nefritogénicos (SCHWENKER, CONPLOIER, CAVELTI).

VOLANDER probó en el hombre y SARRE y ROTHER en los animales, que la cifra de anticuerpos en plasma no está en relación con la evolución de la enfermedad.

Las actuales vacunas antivíricas (Salk, etc.), logradas en tejido renal de mono, no originan reacción clínica alguna. Estos fenómenos que venimos analizando quizás se pudieran explicar por la especificidad de los gérmenes, virus, etc., empleados que da lugar a albúminas heterólogas que, en conjugación con las procedentes de los lisados bacterianos nefrotóxicos, originan un complejo renoalergizante.

Admitida la especificidad bacteriana y el estímulo de los extractos renales, queda sin explicación el porqué la misma raza de estreptococos hemolíticos puede provocar manifestaciones clínicas diversas (carditis, reumatismo y glomérulonefritis, etc.); es, pues, admisible una «especificidad» del agente o agentes, o una alergia de órgano frente a cada toxialergina, o el efecto simultáneo.

HARRIS, por otra parte, observó estadística y comparativamente en grupos durante la última epidemia de cólera en la India, que la inyección de testosterona a los enfermos de

cólera evitaba la aparición de la nefritis en una proporción manifiesta con los no tratados. Es posible se trate de una acción específica o protectora hormonal dadas las conocidas propiedades anabólicas, renotróficas, desensibilizantes y eutróficas, de las hormonas sexuales.

Hemoglobinurias

Las hemoglobinurias nocturas paroxísticas (síndrome de Marchiafava-Michelli), suponen un problema hemohumoral, de fondo biológico más o menos cuestionable (ALLEN).

Sin embargo, en ciertas hemoglobinurias y nefrosis producidas por polinosis o ingestión del fruto de la leguminosa («vicia faba»), el cuadro clínico se inicia o minutos después del contacto, o después de unos días, debiendo también resaltarse el hecho de que no todos los que inhalan diversos tipos de polen o ingieren «vicia faba» hayan de sufrir trastorno alguno. En la fenomenología de la nefrosis hemoglobinúrica influye, no sólo la hemólisis, sino factores de «stress» y la capacidad «específica» reaccional del parénquima.

Tanto la hemoglobinuria «de la marcha», como la paroxística «a frigore», son síndromes del mismo fondo humoral. La denominada «a frigore», a la que se adscribió un fondo luético, también aparece en infecciones víricas, etc. El frío actuaría sólo como desencadenante, por producir hemomiolisinas, como parece demostrar la reacción de Donath-Landsteiner «in vitro» y la de Rosenbach «in vivo».

Nefrosis

Para ALLEN, BELL, KATELL, etc., el substrátum patogénico e histológico de las diferentes nefrosis (lipoidea, diabética, colémica, tóxica, etc.) permite sustentar una génesis disreactiva. El engrosamiento de las membranas basales glomerulares y de los túbulos, las lesiones degenerativas que alteran la permeabilidad de las estructuras de la nefrona, y la superposición y concomitancia de áreas de nefrosis y glomérulonefritis serían signos del fondo disreaccional. La respuesta al concurso hoy imprescindible de los antialérgicos (córticosteroides, ACTH, antihistamínicos, etc.) permite considerar el fondo alérgico.

Alteraciones de la nefrona distal

Este tipo de alteración tubular se observa en un gran número de procesos: intoxicación por hongos, sulfamidas, hidroquinona, ácido pirogálico, fiebre hemoglobinúrica, hemólisis por entrada masiva en el torrente circulatorio de líquidos hipotónicos durante la cirugía endoscópica urológica (resección prostática transuretral), grandes quemaduras, transfusiones heterólogas (sangre, plasma), síndromes de aplastamiento, etc. En el shock, a la anoxia tisular se une la precipitación intranefronal de miolisinas, miohemoglobina, acetilación de cristales o proteínas alteradas, que componen el substrátum lesional del síndrome. Para ALLEN, el nombre es inapropiado, pues aun cuando las lesiones iniciales aparezcan más evidentes y tempranas en la porción final de la nefrona, en realidad, toda ella está afecta. Lejos de ser del todo claro el

mecanismo desencadenante, su evolución y la respuesta al tratamiento permite consideraciones inmunobiológicas.

El establecer las causas de una determinada reacción renal es un proceso «desesperadamente embrollado» (ALLEN) por el gran número de «variantes». Formas clínicas como la nefritis intersticial y glomerulonefritis difusas o focales y variantes clínicas; nefrosis hemoglobinúricas y necróticas focales, papilitis necrotizante hemorrágica, periarteritis nudosa, lesiones nefronales por acetilación y precipitación intratubular de sulfamidas, granulomas inespecíficos renales y necrosis cortical bilateral, son síndromes que quizás suscitan un denominador común biológico. El mecanismo de acetilación renal de las sulfamidas no es claro, y la gravedad de las lesiones no guarda relación directa con la cantidad de producto administrado, pero sí la tiene, sin duda, con una idiosincrasia individual.

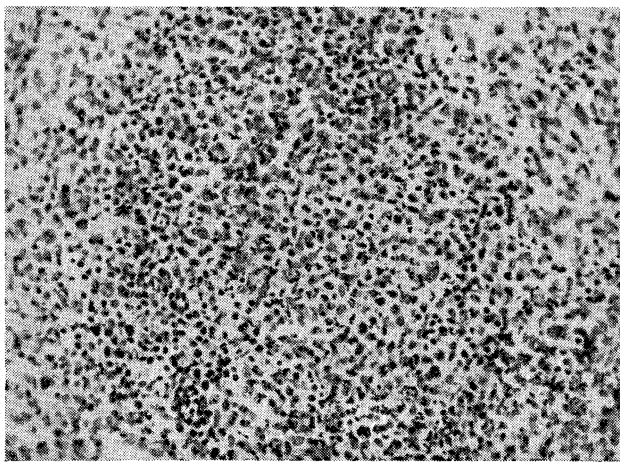


FIG. 4. — Nefritis alérgica necrotizante. Paraje de la zona cortical, sin aparente estructura, en el cual se concentran numerosas células histocitarias, plasmáticas y leucocitos, muchos de ellos eosinófilos singularmente en situación periférica al nódulo fotografiado. (Observación personal.)

La eosinofilia en el infiltrado intersticial de muchas de las lesiones producidas, es índice, para MELICOW, HAND y CASTRO, de la naturaleza alérgica del proceso. La reacción granulomatosa inespecífica (figs. 1, 2, 3) que aparece en muchas nefritis intersticiales permite conceptos biopatológicos diversos.

RICH ha insistido sobre el papel de las sulfamidas en la producción de lesiones vasculares idénticas a las de la periarteritis nudosa, cuyas lesiones renales se engloban hoy en el «riñón de las colagenosis».

Etiológicamente parece demostrado que el cuadro vásculo-renal supone un tipo de reacción inespecífica frente a estos fármacos. En ocasiones, la lesión toma la forma de una periarteritis granulomatosa necrotizante, similar a la de las formas marcadamente alérgicas.

KUSSMAUL y MAIER (1886) fueron los primeros en describir la periarteritis nudosa. GRUBER concedió gran importancia, en la patogénesis, a las infecciones prolongadas. RYTAND encontró dos casos de sensibilización a la hiedra, con periarteritis nudosa. En otros siete sensibilizados a aquélla, se presentaron signos de dermatitis y nefritis. La existencia de glomerulonefritis con eosinofilia en sangre periférica y en las lesiones focales; la degeneración

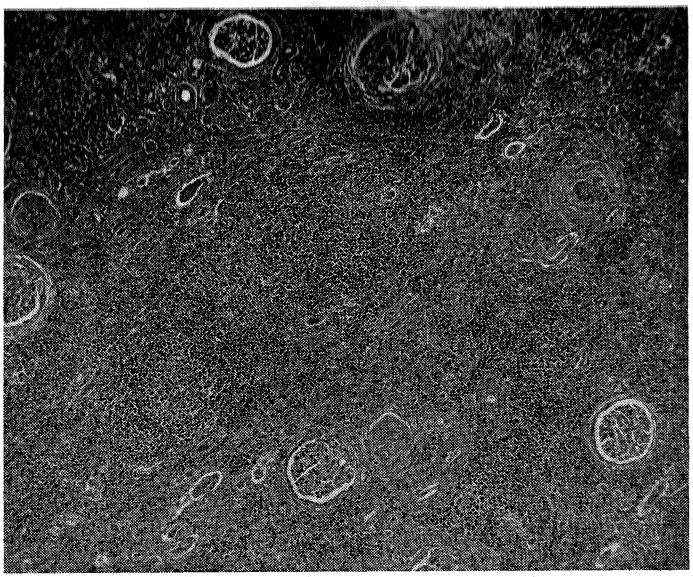


FIG. 5. — Granuloma renal (× 80).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 58-7317.)

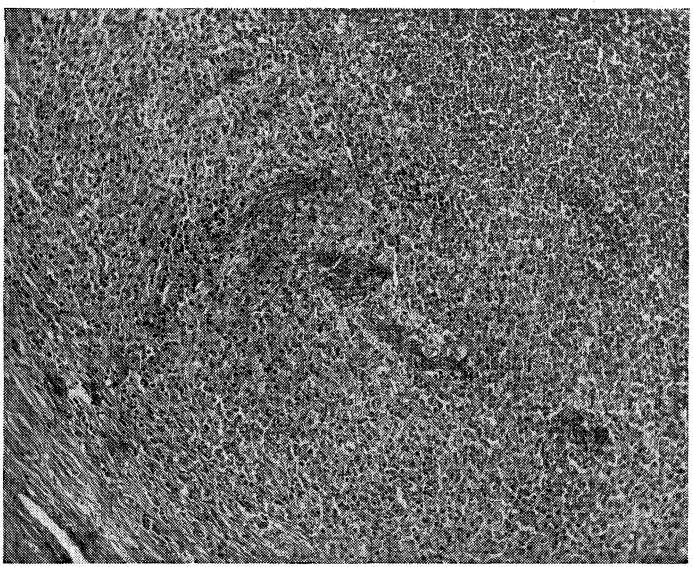


FIG. 6. — Granuloma renal (× 115).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 58-7314.)

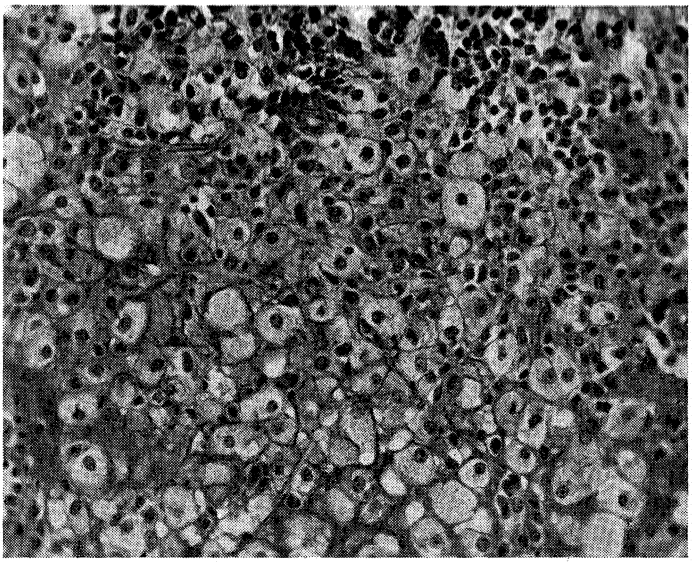


FIG. 7. — Granuloma renal (× 305).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 58-73

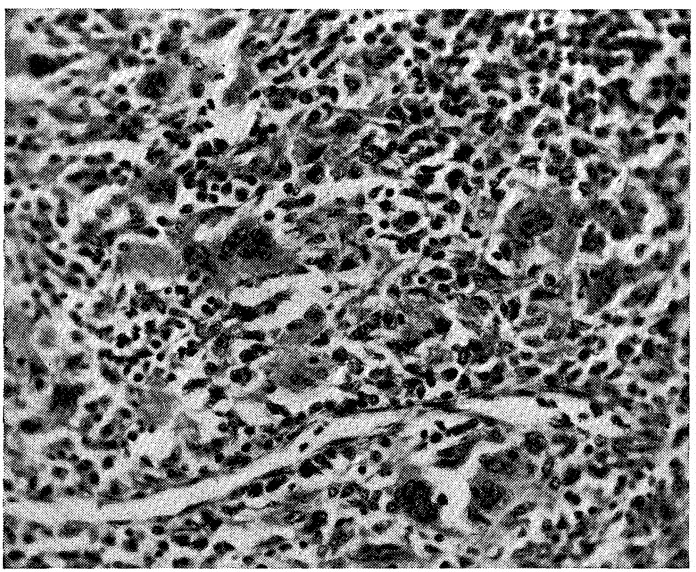


FIG. 8. — Granuloma renal (× 305).
(F. K. MOSTOFI Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 58-7318.

fibrinoide de los vasos y la asociación frecuente con otros fenómenos alérgicos: asma, polinosis, urticaria, etc. (SPIEGEL), abona esta manera de pensar.

La frecuencia de esta afección ha aumentado notablemente en estos últimos años. La causa radica, al parecer, en el abuso de la terapéutica por sueros, vacunas, antibióticos (ALLEN), hormonas, etc. Para MELICOW, desde que las sulfamidas son más puras, las lesiones alérgicas en general y las del aparato urogenital en especial, han disminuido notablemente.

Desde el punto de vista práctico es de notar que, si bien el uso terapéutico simultáneo de tres o más sulfamidas suele hacerlas más solubles, y disminuye el riesgo de acetilación, sin embargo, tiene el inconveniente de aumentar la posibilidad de sensibilización (ALLEN).

La intoxicación por hidroquinona, pirogalol, etc., aun cuando se aparte hasta cierto punto de los síndromes de tipo alérgico, por su característica principal de hemólisis muy intensa y por la imagen historrenal (cristalización en la luz tubular de miohemoglobina, miolisinas, etc.), permite su inclusión entre las renoalergosis.

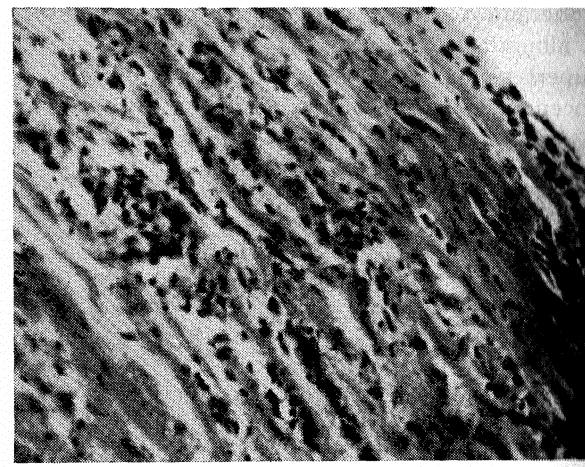


FIG. 9. — Pelvis renal: Hialinosis, infiltración de eosinófilos y células plasmáticas (reacción alérgica). (Observación personal.)

La presencia de granulomas inespecíficos en parénquima renal y en pelvis renal (figs. 4, 5, 6, 7, 8 y 9), es frecuente en piezas de nefrectomía por esta razón.

Glomérulonefritis, lupus eritematoso y otras dermatosis

El lupus eritematoso diseminado se considera hoy una afección sistémica, con una disposición especial reactiva, caracterizada por alteraciones viscero-cutáneas, de los ganglios linfáticos, de los vasos sanguíneos, de las serosas y del tejido conectivo laxo. Esta afección se suele incluir en el capítulo de los síndromes del tejido colágeno y su cuadro histológico es una degeneración fibrinoide. El proceso afecta con frecuencia al sexo femenino, lo que hace suponer una predisposición hormonal.

El síndrome se caracteriza por fiebre, dolores y tumefacción articular, eritema en mejillas y ala de la nariz (en «mariposa»), endocarditis y lesiones renales, siempre evidentes en la biopsia renal, leuco- y trombopenia, anemia, presencia de células L.E. en sangre periférica y medula ósea, aumento de las

alpha-2 y gammaglobulina, disminución de la seroalbúmina (SELIGMAN, MILLIEZ. LAROCHE, etc.).

Los riñones, aumentados de tamaño, muestran una superficie lisa con un moteado grisáceo, hemorrágico, substituído más tarde por pequeñas cicatrices. Histológicamente el glomérulo presenta evidente tumefacción, degeneración fibrinoide de las paredes de los capilares, proliferación endotelial, cariorexis y exudación leucocitaria. El engrosamiento de uno o más de los capilares del glomérulo confiere a éstos aspecto y rigidez, «asas de alambre» (wire-loop).

Es constante una correlación entre los hallazgos en la orina y las lesiones histológicas. Al iniciarse el cuadro aparecen tan sólo leucocitos en proporción moderada y cilindros leucocitarios, etc.; en la nefritis lúpica avanzada se añade la albuminuria, y se inician los trastornos funcionales y los generales del riñón (hipertensión, edemas, hiperazotemia, etc.). Gracias a la biopsia renal se conocen mejor otra serie de nefropatías por proteólisis cutáneomuscular, como las consecutivas a extensas quemaduras, la oligoanuria postabortum, etc.

El cuadro adjunto muestra los procesos en los cuales hemos comprobado mediante biopsia renal transcutánea lesiones renales inaparentes.

Artritis reumatoidea	2
Cirrosis hepática	3
Enfermedad de Kahler	2
Enfermedad de Wilson	11
Esclerodermia	5
Hipertensión esencial	1
Kala-Azar	1
Lupus eritematoso	3
Periarteritis nudosa generalizada	1
Poliartritis crónica	6
Quemaduras	2
Síndrome de Reynaud	1
Sarcoidosis	1

Tuberculosis urogenital y alergia

Las observaciones y trabajos experimentales de ALBARRÁN, a principios de siglo, le indujeron a proclamar la tuberculosis renal como clínicamente primaria, unilateral y curable mediante una ablación precoz. En la actualidad, al hacerse más precisa la doctrina clínicoexperimental, la bilateralidad de la siembra en principio ya no es discutida.

La siembra en el parénquima renal acontece durante el período secundario de la tuberculosis pulmonar o digestiva y procede del foco inicial, cuando éste se cronifica.

Establecida la primoinfección, bien sea ésta *pulmonar, amigdalina* o *intestinal,* la siembra renal puede tener lugar por brotes. También es posible la diseminación a partir de cualquier foco en un período terciario o cuaternario de la enfermedad.

La patocronia del proceso es difícil de sistematizar. La tuberculosis génito-urinaria no es una entidad definida, sino una expresión local de las incógnitas de la tuberculosis general. Su iniciación y curso están en relación directa con fases de hiper-, hipo- o anergia orgánica. Por ello la cirugía supone hoy mayor responsabilidad ante los fundamentos de la doctrina inmunobiológica.

Aún no está resuelta la discusión de si la invasión bacilar es primero cortical y secundariamente medular o, como nosotros creemos, universal, por embolias bacterianas (croniosepticemia de virulencia variable).

Un émbolo bacilífero pequeño traspasa el plotón glomerular y se localiza mejor en los capilares de la medula renal, de menor calibre. Microembolias de mayor volumen o de mayor virulencia y frecuencia, se localizan en el pelotón glomerular o vasos de la cortical de mayor calibre.

El riñón de la siembra miliar aguda y el de la crónica son dos entidades biohistológicas diferentes.

Hoy día se conoce con precisión el significado de la exulceración papilar que, bañada por la orina, contribuye a la extensión intraluminal del germen y a la úlcerocaseosis. Los conceptos etiopatogénicos actuales, los bioticidas de reconocida especificidad y un más razonable criterio general sobre los problemas de inmunobiología, han conducido a un cambio doctrinal.

Las hormonas córticosuprarrenales, los antihistamínicos, etc., modificando favorablemente la disreacción tisular, ofrecen nuevas ideas para la investigación clínico-terapéutica en este sentido.

La acción antiinflamatoria de los córticosteroides, «permeabilizando» las barreras fibroplásticas defensivas, y la eficaz antibioterapia específica, coadyuvan a una mejor respuesta terapéutica.

Es digno de atención el que en contraposición a la resistencia y capacidad autocurativa que expresa el uréter y deferente, dos glándulas, riñón y epidídimo, a los que aquellos sirven, se destruyen con mayor facilidad (necrosis de coagulación) por la acción bacilífera. Asimismo, otras estructuras genitales de tipo glandular, como vesículas seminales, próstata y dídimo, ofrecen la particularidad de que si se infectan, sus lesiones cicatrizan casi siempre, en cuanto desaparece el foco primario, respondiendo mejor que riñón y epidídimo al empleo de los modernos bioticidas. En cuanto al riñón, sigue ofreciendo materia de juicio la distinta capacidad reaccional de cada uno del propio sujeto, y aun sus diferentes partes (cortical, medular).

SPERANSKY, REILLY y otros trataron de probar, por medios diversos, que la causa principal de la inflamación crónica radica en una neurodistrofia toxialérgica inicial.

Estas alteraciones supondrían en el órgano interesado un «locus minoris resistentiae» preparado para responder hiperreactivamente ante la agresión microbiana. Lo importante, pues, sería una disergia o anergia tisular predisponente. Establecida la infección, las corrientes neurolinfáticas vehicularían bacilos, toxinas, alérgenos, etc., para «sensibilizar» y «preparar» tanto parénquimas como sistemas hemolinfáticos. Nosotros admitimos diferencias del estado reactivo local para explicar la diversidad histomorfológica de las lesiones (nefritis simple, caseosis, cicatrización) en un mismo riñón.

La reacción tisular frente a los productos alergizantes del bacilo de Koch es indudable. La «virulencia» del gérmen estaría en relación íntima no sólo con el microorganismo en sí, sino con las «condiciones locales y generales» que ofrezca el «huésped». Esto explicaría también el discutible fenómeno de la «bacteriuria» o «filtración simple renal» (1) de bacilos de Koch en los tuberculosos pulmonares (MEDLAR, COULAUD) con riñones «sanos».

El caso que relatamos suscintamente a continuación es de interés al respecto.

R. P. H., historia 541 (A. P.). Nefrectomía izquierda por úlcerocaseosis tuberculosa en 1940. Anuria por cálculo enclavado en el uréter pelviano derecho en 1949, ureterolitectomía abierta. Cierre perfecto de la herida *sin tuberculización* ni fístula, lo que prueba la negatividad urogenital en ese momento. En 1953, la cistitis, microvejiga, baciloscopia *fuertemente positiva*, y tuberculosis masiva del polo superior del riñón único, imponen una *ureterosigmoidostomía*. Actualmente, nódulo en vesícula seminal derecha, epididimitis cicatricial, baciloscopia en orina rectal: *fuertemente positiva*. A pesar de la positividad, no hay signos de tuberculosis rectosigmoidea. Estado general inmejorable, recuperado para una actividad profesional normal durante estos años (1960).

Este caso permite numerosas consideraciones sobre la virulencia y la diferente aptitud para infectar órganos diversos y poder tolerar una tuberculosis crónica a lo largo de diez años. El futuro de este enfermo aparece hoy optimista, pues las cifras de función renal, tensión arterial y constantes bioquímicas, son absolutamente normales.

Es útil, en el estado actual de nuestros conocimientos, admitir una especificidad reaccional, local, frente al mycobacterium tuberculosis. Y si no, ¿por qué el mismo bacilo que destruye de forma y en tiempo diferentes los riñones de un mismo enfermo no tuberculiza su intestino permitiendo una salud normal en la actualidad? ¿Por qué la próstata y el dídimo, en general, son refractarios a la caseosis y curan eliminado el foco inicial génito-urinario aun sin los antibióticos específicos? ¿Por qué en un mismo riñón se dan lesiones histobacilares de diferente tipo: cicatriciales, evolutivas, inespecíficas y típicamente necrobióticas, por áreas, dentro de zonas sanas? ¿Cómo si no podrían propugnarse hoy resecciones *parciales* de parénquimas tuberculizados y no la ablación clásica, radical, extensa, en «vaso cerrado»?

Antiguamente la apertura de los focos tuberculosos era anatematizada por la clínica. La accidental rasgadura del uréter durante la nefrectomía por tuberculosis, acarreaba la tuberculización y dehiscencia inexorables de la herida operatoria, y siembras general, local, articular, meníngea, etc. La fístula persistente del uréter era secuela admitida en toda nefrectomía por tuberculosis, hasta el advenimiento de la terapéutica actual.

Como consecuencia de lo expuesto y apoyados en la experiencia, podemos dividir la respuesta de parénquimas y conductos urogenitales en hiper-, normo- o anérgica ante la siembra de bacilos de Koch. La última forma explica las úlcerocaseosis crónicas, las que mejor evolucionan mediante un tratamiento quirúrgico y bacteriostático. La experiencia demuestra la efectividad

(1) HELMHOLZ precisó, hace años, las nefritis inespecíficas no albuminúricas y la patogenia de las pielonefritis experimentales por gérmenes banales.

del empleo de los antihistamínicos, córticosteroides, etc., como coadyuvante en la bacteriostasis específica. En muchos casos permite conseguir el «arresto» y «estabilización» como labor previa, evitando exéresis prematuras, por negativizar secreciones y restablecer la normalidad de las constantes biológicas.

Otro caso sirve como ejemplo del efecto de la terapéutica combinada de antihistamínicos y bioticidas específicas.

Historia privada 5.108 (A. P.). E. S. H., de 20 años de edad. En julio de 1950, fenómenos de cistitis, baciloscopia positiva, morfología y urogramas excretores absolutamente normales. Se establece un tratamiento de antibióticos específicos y antihistamínicos de síntesis, desapareciendo rápidamente los bacilos de la orina. Cobayas bimestrales negativos durante dos años. Curación clínica-bacteriológica. En julio de 1952, baciloscopia positiva (esfuerzo físico y mental, disminución de resistencias). Se repite el tratamiento. Alta a los seis meses. Cobayas negativos trimestrales.

En octubre de 1957, inoculación al cobaya positiva durante una crisis de cistitis. Los urogramas siguen siendo normales. Se instaura de nuevo el tratamiento hoy tenido por clásico: estreptomicina, isoniazida, neohetramina, desapareciendo rápidamente el síndrome clínico y bacteriológico. Cobayas inoculados trimestralmente negativos.

Octubre 1958, penalidades y reclusión, suscitan, por disminución de resistencias, una cistitis con baciloscopia positiva. Urogramas normales, imposibilidad de precisar morfológica-funcionalmente el asiento de la lesión. Reinstauración del tratamiento con prednisona, isohidrazida y antibióticos específicos. Desaparición de la fenomenología clínica y bacteriológica en 15 días. Persistencia de la negatividad a la inoculación bimestral de las orinas al cobaya (1959).

Litiasis renal y calcificaciones urogenitales

La formación de concreciones glandulares es un trastorno biológico no privativo del aparato urinario. Sucede asimismo en el reino vegetal como en toda la escala zoológica. Nuestra experiencia la comprueba en el perro. Quizá el ejemplo más brillante es la madreperla. En el ser humano, también otras glándulas como las salivales, el hígado, el páncreas, la próstata, etc., son en determinadas circunstancias asiento de fenómenos litogenéticos.

En esencia, la urolitogénesis es desconocida, aun cuando no algunas de las bases bioquímicas que la rigen: tensión superficial de la orina, estructuras organizantes, sistema cristalino fisicoquímico, coloides protectores, hidrotropismo, papel litógeno y litolítico de las diferentes bacterias, clima, síndromes hormonales y discrasias hemáticas, dieta, fracciones exógenas y endógenas, papel inmunobiológico de la croniosepsis, etc.

ANDERSON describió un microcálculo intersticial formado principalmente de sales de fosfato cálcico y que estaría durante cierto tiempo ligado a la papila donde se originó. Para RANDALL, esto explicaría el que los núcleos calculosos que forman estos microcálculos no sean expulsados al exterior, puesto que antes de desprenderse de la papila, por ulceración y erosión, han alcanzado ya un tamaño que dificulta su paso por los conductos urinarios excretores. En estas lesiones este autor encontró trastornos tisulares tanto de los elementos conectivos, como de las células de revestimiento, y creyó que serían alteraciones producidas por «toxinas» procedentes de focos de croniosepsis situados a distancia o en el propio aparato génitourinario. Es decir, que había que considerar la posibilidad de agresiones tisulares y disreacciones ante los productos bacte-

rianos o alergénicos, llegados por vía sanguínea desde acantonamientos lejanos. Esto nos lleva a pensar en varios tipos de alérgenos, no necesariamente bacterianos, que puedan jugar el mismo papel desencadenante (hábitos y dietas alimenticias, terapéuticas, etc.).

De lo que no hay duda es de que este autor propugnó la erradicación —hoy imperativa— de todos los focos de infección crónica, como profilaxis de la litiasis renal, doctrina aceptada en la actualidad.

Es notoria la unión de los anticuerpos con los antígenos en determinadas estructuras mesenquimatosas: riñón, corazón, serosas y espacios celulares.

La reacción antígeno-anticuerpo tiene lugar fácilmente en la papila renal, donde la excreción de aquéllos es ingente. La papila es el sitio más común de iniciación de concreciones urinarias.

ROSENOW, NICHEL y BUMPUS (1926), de la Clínica Mayo, y últimamente ROSENOW, Jr. (1953, Clínica Mayo) han renovado la teoría del influjo toxialérgico de las croniosepsis orales en la litiasis renal. Infectando la pulpa dentaria inerte de los caninos de diferentes animales, con gérmenes (proteus) procedentes de litiasis renal humana, logran, al cabo de cierto tiempo, el mismo tipo de cálculo.

Otras concreciones de sales orgánicas (fosfatos, carbonatos, etc.), se dan en próstata, deferentes y vesículas seminales. La génesis parece basarse en alteraciones bioquímicas locales de origen alérgico, que iniciarían una degeneración celular que serviría de núcleo orgánico a los cálculos.

Hidatidosis renal

La localización del embrión exacanto en el aparato génito-urinario, origina, además de lesiones obstructivas y destructivas de conductos y parénquimas, una serie de manifestaciones alérgicas de orden general: cefaleas, prurito, dermatosis, trastornos circulatorios (shock), no sólo cuando quirúrgica e inadvertidamente se abre un quiste, sino cuando espontáneamente un quiste extrínseco o intrínseco se vacía a través de estas estructuras.

En nuestra experiencia, la ruptura del quiste en las vías urinarias determina hidatiduria, hematuria, albuminuria, infección, etc., concomitantes con el síndrome alérgico general (urticaria, edema, cefaleas y distonía neurovegetativa). Las reacciones de Weinberg y Cassoni, no siempre son positivas preoperatoriamente. Se negativizan al cabo de 3 a 6 meses de eliminado el quiste.

Contamos con cinco piezas de nefrectomía, por equinococosis, de extraordinario volumen, a las que añadimos tres casos de invasión retrovesical. En todos ellos existían fenómenos de alergia general, que desaparecieron con la exéresis quirúrgica.

Dos enfermos de hidatidosis renal no intervenidas, con vaciamiento del quiste a través de los cálices renales, mostraban, además, reacciones febriles intensas por la infección subsiguiente y la fenomenología general de alergia hidatídica. Quistes equinocócicos perivesicales (fondo de saco de Douglas) originados por la ruptura de otros intraabdominales (hígado, etcétera) suelen secundariamente abrirse a vejiga. En nuestra experiencia, dos casos originaron retención vesical completa de orina y obstrucción de la ampolla rectal; por la protusión y tacto rectal se sospechó un proceso maligno prostático (¿sarcoma?). En el hombre joven, y

sólo tardíamente al abrirse en vejiga o al ser intervenido, se aclara el diagnóstico y la etiología del síndrome.

Infarto renal

Un solo caso hemos observado (historia privada 6.456) por «reacción» del endotelio arterial en un sifilítico inveterado, ante un nuevo tratamiento antiluético. El infarto masivo arterial de un lado, seguido a los dos meses de uno idéntico del otro, ha sido debidamente estudiado y expuesto por nosotros en 1956. Por ello omitimos más datos.

Las lesiones renales en las grandes quemaduras cutáneomusculares

La muerte en las extensas quemaduras cutáneas o cutáneomusculares, suele ser consecuencia fundamental de insuficiencia renal aguda, con un período más o menos largo de oliguria y anuria a veces irreductible. Lesiones renales cuyo síndrome histofuncional corresponde al de «aplastamiento» (Crush Syndrom), según la superficie de piel, tejido subcutáneo y músculos destruídos por la acción térmica, son la causa. Varían desde la típica de hemólisis intravascular con precipitación de miotoxilisinas, metahemoglobina, etc., en las distintas zonas de la nefrona, hasta las más intensas que afectan al intersticio. La aparición de albúmina, cilindros, hemoglobina, etc., en la orina; la oliguria, anuria y alteraciones tensionales, incluso el exitus, representa un síndrome complejo en el que la glomérulonefritis reaccional juega un gran papel.

La génesis de estas alteraciones es predominantemente alérgica. Las proteínas extrañas, originadas por la acción térmica (necrobiosis y lisis muscular), originan el conflicto renal, con aparición de un síndrome que entra dentro de la fenomenología histoclínica común al shock, a la hemólisis intravascular y al síndrome de aplastamiento, etc.

Homotransplante renal

El imperioso deseo de substituir vísceras afectas de lesiones irreparables por otras sanas, condujo al heterotransplante, cuyos primeros intentos «científicos» conocidos se inician en las postrimerías del siglo pasado.

Como consecuencia de los injertos agrícolas y zoológicos, ALESSANDRI y otros autores, implantaron, mediante hendiduras cuneiformes, trozos de riñón, hígado, bazo, testículo heterólogo (VORONOFF) con la esperanza de compensar la insuficiencia de estas glándulas.

POSTENSKY, en 1886, y HABERER, en 1888, son los primeros que intentan un transplante total —no parcelario— de riñón con sutura de los elementos vasculares y uréter; el fracaso fue rotundo, atribuyéndose entonces, más que a la hoy conocida incompatibilidad humoral, a meros defectos de técnica.

MURPHY, en 1896, empleó, para la anastomosis de los conductos, los tubos de su nombre, fracasando igualmente.

Al conseguir CARREL en 1902, suturas vasculares casi perfectas, la boga que el transplante renal alcanzó fue extraordinaria. CARREL y ULMANN logran transplantes renales experimentales homólogos y heterólogos, en carótida, en región inguinal, incluso en el abdomen, unas veces con suturas vasculares meticulosas, otras mediante el empleo de tubos de Payr y Hepsner. JABOULAY injer-

ta un riñón heterólogo (cerdo) a una enferma en período de nefrosclerosis terminal, con fracaso absoluto. UNGER, en 1910, en una muchacha de 21 años con insuficiencia renal hipertensiva, implanta en masa los dos riñones de un mono de Borneo de 10 años de edad con el trozo correspondiente de aorta y de vena cava, muriendo la enferma a las 32 horas. La incompatibilidad anatómohumoral ya fue sospechada. SCHOENSTADT, en 1913, injerta en el pliegue del brazo a una intoxicada con sublimado, el riñón de un mono hawaiano.

Las consideraciones aducidas respecto a la «incompatibilidad» biológica de los humores, no fueron óbice para que en 1914, PAPIN y MORELL encontrasen una indicación formal del renotransplante heterólogo, incluso en el hombre, no proscribiéndole aun consideradas las ingratas experiencias de CARREL, JABOULAY, HUNGER, SCHOENSTADT, etc.

Al comprobarse más tarde la «intolerancia» del huésped ante un injerto hétero- u homólogo no idéntico, la precisión de conocimientos diputó aquel transplante como biológicamente inadmisible. En el período que sigue a los años 1906-10, son numerosas las investigaciones sobre el auto-, homo- y heterotransplante experimental con resultados poco alentadores.

Con MARKOWITCH y MANN, de la Clínica Mayo (1929-31), pudimos observar algunos auto- y homotrasplantes en el perro, seguidos siempre de fracaso biológico. Éste, superponible al observado con ciertas transfusiones de sangre en aquella época, mostraba claramente la disparidad humoral de los organismos, y la intolerancia mutua a proteínas y factores extraños.

Hasta que no fueron descubiertas por LANDSTEINER las propiedades grupales, las catástrofes vinieron sucediéndose en las transfusiones sanguíneas. De todos es sabido que para que el organismo receptor «tolere» una sangre extraña, ésta debe ser de una cierta identidad grupal. Lo mismo tiene que acontecer con la implantación de vísceras; esto es, sólo puede esperarse una tolerancia perfecta como resultante de una equivalencia humoral.

Los trabajos de LANDSTEINER y LEVINE, HIRSZFELD y SCHIFF, demuestran claramente que la propiedad grupal no está solamente ligada a los hematíes, sino que todos los componentes de la economía orgánica, exceptuados el cerebro, líquido cefalorraquídeo, esqueleto y córnea, tienen «carácter grupal específico».

ALONSO BURÓN ha encontrado también «especificidad grupal» en líquidos orgánicos libres de eritrocitos. El carácter antigénico específico de los grupos sanguíneos, es factor que debe jugar un importante papel en cualquier vísceratransplante, originando su destrucción cuando las condiciones humorales sean dispares.

Actualmente injertos «homostáticos» de metabolismo y oxigenación mínima: córnea, cartílagos y huesos, que tienen, repetimos, precisamente una tasa muy baja de antígeno grupal, son logrados fácilmente, ya que se nutren fundamentalmente por imbibición, y si se destruyen, siempre sirven de vehículo o sostén más o menos inerte para la reparación. Mas los injertos y transplantes «homovitales», sobre todo del delicado tejido renal, con sus elevados índices metabólicos y hemolinfáticos, no deben sobrevivir más que en organismos idénticos, y siempre que las conexiones vasculares sean perfectas y la irrigación inmediata. Los únicos renotransplantes fehacientes han tenido lugar entre

gemelos monozigóticos, univitelinos, esto es, en aquellos que por una identidad humoral absoluta no ofrecen problemas de incompatibilidad o alergia.

Alergia y homotransplante renal

La atención primordial del renotransplante de CARREL no se dirigió fundamentalmente hacia los resultados funcionales, sino en medida de lo conseguido por las anastomosis vasculares.

En el período de 1922-26, C. S. WILLIAMSON, en una serie de experimentos, probó que los injertos homólogos en el perro fallan por necrosis de coagulación, mientras que el «autohomólogo» a cuello o fosa ilíaca permitía excepcionalmente supervivencias del injerto de meses o años. Frecuentemente sin embargo, la necrobiosis del homólogo es extraordinariamente rápida. Las experiencias de W. J. DEMPSTER y de M. SIMONSEN muestran cómo los auto- y homoinjertos duran por término medio de 4 a 21 días. En 1950, LAWLER, WEST, MAC NULTY, CLANCY y MURPHY presentaron un caso de homotransplante humano de riñón cadavérico llevado a cabo con éxito. En una publicación nuestra expusimos lo discutible de las afirmaciones de LAWLER y colaboradores, y por lo tanto del éxito de este primer homotransplante humano. La falta de datos fidedignos y el silencio con que fueron acogidas por los citados autores las consideraciones que muchos hiciéramos les obligaron sin duda un año después, a reconocer paladinamente el error, confirmando el fracaso biológico.

KÜSS, TEINTURIER y MILLIEZ refieren (1951) cinco casos de transplante renal, que no suponen para ellos más que una negativa, puesto que el objetivo perseguido, la substitución funcional del perénquima renal enfermo, no es fácilmente lograble con riñón homólogo no monozigótico.

HUME, MURRAY, MERRILL, HARTWELL-HARRISON y colaboradores, del Peter Bent Brigham Hospital, Universidad de Harvard (Boston), logran en 1954 un homotransplante renal humano heterólogo (de individuo no familiar) consiguiendo una supervivencia del individuo y del injerto de 5 y ½ meses, con resultados funcionales alentadores. Desde que el mismo equipo quirúrgico logró también en 1954 el primer homotransplante humano entre gemelos univetelinos, han sido llevados a cabo seis de éstos, con supervivencias por hoy ilimitadas en cuatro.

Hemos seguido con apasionado interés este problema biológico y nos hemos puesto repetidas veces en correspondencia con MNRRAY y HARTWELL-HARRISON. Después de la comunicación de MURRAY al Congreso de la American Urological Association (Chicago), informando que el primer paciente se encontraba en perfecto estado de salud, en 1958 el enfermo se ha casado y es padre.

HUME, MERRILL, MILLER y THORN (1955) transplantan homoinjertos (heterólogos) en 9 pacientes no familiares con nefrosclerosis avanzada, sucumbiendo todos ellos.

De sus observaciones definen hechos, que tenemos por poco concluyentes, sobre la titulación de los anticuerpos «antiglomerulares» (antirrenales) diciendo que no observan en algunos enfermos reacciones específicas, probablemente porque la producción de aquéllos no alcanza niveles efectivos.

Se plantea el problema de si esta facultad disminuida en las glomérulonefritis crónicas puede influir favorablemente en el transplante por resultar menoscabada la reacción inmunobiológica del huésped.

Aunque autoanticuerpos antirrenales se hallen presentes en la sangre de los afectos de glomérulonefritis crónica, el desarrollo del mismo proceso alérgico en el transplante verificado no tiene lugar siempre.

Sin embargo, MURRAY, en su comunicación personal, afirma que uno de los seis transplantados univitelinos falleció por glomérulonefritis, es decir, por agresión inmunobiológica del riñón sano implantado. Ello parece probar el alto nivel de anticuerpos circulantes que, en este caso, suscitó la agresión del nuevo riñón.

En los monozigóticos, la supervivencia del tejido transplantado se debe a la identidad orgánica absoluta de los gemelos, meticulosamente comprobada (injertos de piel, músculos, pruebas alérgicas, huellas dactilares, estudios serohemáticos, respuesta frente a distintas agresinas, etc.).

Sin embargo, los injertos intentados entre gemelos bivitelinos, de madre a hijo, de cadáver, etc., supusieron, excepto el citado de MURRAY, sólo fracasos, hasta que, en octubre de 1959, HAMBURGER y cols. presentan el transplante de un riñón entre gemelos no monocigóticos, previa irradiación total del receptor, con funcionamiento normal a los 4 meses. El receptor, un adulto de 37 años, recibió una dosis de 460 r (telecobaltoterapia) después del transplante de un riñón normal de su hermano gemelo no univitelino. El riñón pasó por el clásico estadio crítico, inmunobiológico de la tercera semana, recuperándose y desapareciendo desde entonces los signos de uremia, las lesiones retinianas y la hipertensión que acusaba. El caso es interpretado por los autores como el primer ejemplo de reacción inmunobiológica que determinaba el rechazo sistemático del homotransplante, y que por este método se reduce y hace recuperable.

Una vez que se comprueba que con la irradiación total se previene la formación de anticuerpos por los sistemas productores, se abren nuevas perspectivas al transplante de tejidos vivos homovitales.

En enero de 1960, Küss lleva a cabo con éxito un transplante renal entre hermanos de distinto sexo no univitelinos, de grupo sanguíneo similar. El receptor que sufrió nefrectomía bilateral por un proceso maligno fue irradiado masivamente por telecobaltoterapia durante 10 días, durante los cuales estuvo sometido a la diálisis extracorpórea.

El caso expuesto de LAWLER y cols. y el de MICHON, HAMBURGER, OECONOMOS, DELINOTTE, RICHET, VAYSSE y ANTOINE, supuso una experiencia extraordinaria en 1953. El transplante de un riñón materno al hijo afecto de una agenesia unilateral y nefrectomizado de urgencia por destrucción accidental del riñón único, permitió una supervivencia de 21 días con 18 horas, al cabo de los cuales, de una forma apoplética «brutalidad extraordinaria» (*sic*), el riñón dejó de funcionar, como sucede siempre en los injertos hemoheterólogos. El riñón, explorado quirúrgicamente a las dieciocho horas después de establecida inopinadamente la anuria, había aumentado dos veces su volumen, su superficie aparecía violácea, equimótica, la integridad de úreter, suturas y vasos era perfecta. Fenómenos todos descritos por DEMPSTER en el fracaso del transplante renal experimental. La biopsia demostró una infiltración masi-

va de los espacios intersticiales con linfo- y plasmocitosis, distensión y engurgitamiento vascular, isquemia glomerular; lesiones superponibles a las de la autoagresión inmunobiológica. Los autores hicieron titulaciones del complemento del suero, con objeto de evidenciar las existencias de anticuerpo anti-injerto, sin llegar a conclusiones fehacientes. Las determinaciones del complemento sérico y del estudio de las proteínas, comprobaron que el fibrinógeno y las gammaglobulinas aumentaron considerablemente. La dosificación de las globulinas totales de 21 g algunos días después del transplante, se fueron elevando regularmente, alcanzando 32 g en el momento del cese funcional. La fracción gammaglobulínica alcanzó una manifiesta importancia. Ello les permitió confirmar la hipótesis de que la hipergammaglobulinemia traduce la puesta en circulación de anticuerpos anti-injertos.

También creen que la «brutalidad apoplética» (*sic*) indica el impacto de la agresión inmunobiológica, que suscita y marca el cese de la función renal. La saturación humoral de anticuerpos antirrenales de este complejo síndrome, presenta una analogía evidente con los accidentes alérgicos, por la formación de suficiente cantidad capaz de anular el injerto.

Todo homotransplante se destruye tanto más rápidamente cuando los grupos sanguíneos son diferentes. También se ha pensado que el rechace biológico del transplante se hace mediante factores humorales vehiculados por el sistema linfático; la experiencia realizada, envolviendo los riñones en una bolsa de plástico inerte para evitar contactos con el huésped, no ha comprobado esta teoría. Por lo tanto, es lógico aceptar que la anulación biológica sea por la acción operante de los anticuerpos «hemocirculantes».

Un hecho revelador del significado que la tasa de anticuerpos supone, parece ser la diferente respuesta que en tiempo y características ofrecen los homoinjertos renales repetidos en un mismo huésped. El primer riñón transplantado de un animal a otro es rechazado por éste en período de semanas, con congestión y aumento oncométrico, rápido, del mismo. La oliguria y anuria, que anuncian el fin del proceso biológico, requieren cierto lapso y miden las fases iniciales del proceso alérgico. El segundo riñón, del mismo animal donante, injertado en el primero, se destruye inmediatamente por atrofia primaria dada la sobrecarga de anticuerpos renotóxicos específicos, sin que por la intensidad de los fenómenos biológicos dé tiempo para que aparezcan fenómenos congestivos: edema, infiltración y aumento de volumen de la glándula, que caracterizó la anulación del primer riñón. Quiere esto decir que el primer transplante condiciona una cantidad tan elevada de anticuerpos nefrotóxicos que ejercita una acción intensa, inmediata, sobre el segundo riñón. Además, el período de latencia alergoanafiláctica en este segundo tiempo está acortado. La oliguria y anuria son más precoces.

Los enfermos crónicamente intoxicados toleran más tiempo el injerto. Para algunos autores (HUME, MERRILL, PRESSMAN, MILLER) ello es debido a que éstos tienen una menor capacidad para producir anticuerpos, y piensan que cuando la depuración haga ceder la intoxicación, en cuanto la capacidad antigénica vuelva a ser normal, un aumento de anticuerpos destruiría el órgano transplantado (gemela de MURRAY).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en la destrucción inmunobiológica del riñón transplantado por incompatibilidad. A. M. JOEKES, K. A. PORTER y W. J. DEMPSTER llevaron a cabo un homotransplante de riñón comprobando que éste se mantuvo en oliguria masiva o anuria, durante los cinco días que el enfermo sobrevivió. En la autopsia, la anastomosis vascular estaba perfecta y el estudio histológico del riñón transplantado no mostraba evidencia de reacción tisular inmunobiológica. Las lesiones observables eran atribuibles exclusivamente a la isquemia renal completa.

La presencia de mitosis y otras evidencias de regeneración hace posible la hipótesis de una lesión reversible en algún transplante. Quizás la disminución del poder antigénico esté

también condicionada a la oxigenación del tejido renal. Parece ser que en nueve casos de homotransplante heterólogo no monozigótico (HUME y MERRILL), en que se obtuvo resultado funcional temporal, fueron aquellos en que el riñón injertado fue mantenido ex-corporis (100-200 minutos) sin irrigación sanguínea antes de ser conectado al paciente. En este sentido tiene que ser cambiado el concepto de que el componente celular de la nefrona era —como el del cerebro— hipersensible a la anoxia y que sus lesiones eran irreparables después de 30 minutos de interrumpida la oxigenación e irrigación.

También parece se consigue mejor resultado con riñones procedentes de cardíacos, que, por razón del estasis circulatorio, se encuentran en cierto grado de anoxia. Si ello es debido a la peor oxigenación solamente, o a una producción menor de antígenos específicos antirrenales, la irradiación masiva sub-letal y futuras investigaciones podrán probarlo.

Un cierto grado de anoxia y quizás el enfriamiento previo del órgano a injertar y la irradiación, parecen mejorar los requerimientos biológicos locales y generales en el homotransplante renal. Para VALENTINO, FLORIO y PERUZZO, ningún riñón transplantado queda exento de sufrir lesiones, aun cuando mínimas, cuya etiología es difícil de precisar.

Para ANTOINE, las lesiones anatómicas son: infiltración intersticial con células redondas y la formación de anticuerpos anti-injertos, hechos que militan en favor de una destrucción inmunobiológica. Parece que el riñón transplantado también produce anticuerpos contra el organismo recipiente.

El interés del problema es obvio. La incidencia del deceso universal por esclerosis renal es enorme. La angustia del enfermo y de la familia durante los años de evolución del proceso es indescriptible. Los riñones poliquísticos, por otra parte, las nefrectomías imperiosas, obligan a toda clase de experiencias para que el transplante renal de substitución sea pronto una realidad.

Después de todo lo dicho queremos dejar establecido, a manera de conclusiones, que la existencia de anticuerpos hemocirculantes procedentes del riñón enfermo o del transplante experimental heterólogo, es indiscutible al parecer, y explica a veces la posible afectación de un riñón sano transplantado sano a pesar de la exéresis precoz de los irreversiblemente lesionados (caso de una gemela de MURRAY).

El transplante renal parece hoy viable entre seres homólogos, es decir, gemelos monocigóticos (univitelinos o idénticos), en los que se haya comprobado, como quedó dicho, tal identidad mediante injertos de piel, músculos, biotipo sanguíneo, etc.

En éstos, por absolutamente pares, no se plantea problema inmunológico alguno o incompatibilidad hemotisular. La destrucción de la glándula sana en ellos tiene lugar por persistir las condiciones generales o focales (antígenos o anticuerpos circulantes anti-riñón).

Lesiones renales en la sepsis general grave

La diseminación por el torrente circulatorio de endotoxinas procedente de gérmenes Gram-negativos, en las infecciones, puede determinar fenómenos de shock, con hipotensión, oliguria y colapso circulatorio, muy graves o irreversibles.

La endotoxina de este tipo de gérmenes es un carbohidrato lipoproteico, situado en la superficie de la célula, según WEIL y SPINK. El mecanismo corresponde en todo a las reacciones de tipo anafiláctico o anafilactoide, como cuando se inyectan peptonas, emulsiones grasas, metales (hierro coloidal, etc). El factor común puede estar relacionado en parte con el peso molecular (ver reacciones a los productos de contraste urográficos).

Cuando se inyectan intravenosamente a perros adultos las endotoxinas obtenidas de extractos desecados de los gérmenes citados libres de proteínas, aparecen a los dos o tres minutos hiperpnea, vómitos, escalofríos, agitación, relajación de esfínteres, prurito, edemas e hipotensión. En las tres horas siguientes, hemorragia gástrica profusa, diarrea y fiebre; el coma suele ser el

episodio final según la rapidez y masividad de la inyección. Las experiencias de WEIL y SPINK demuestran que se produce una liberación «explosiva» de histamina. Al parecer, la ACTH y cortisona protegen a algunos animales de experimentación, no a todos, de estos efectos.

Se ha discutido y se discute si un gran número de manifestaciones del shock traumático no serían debidas a la liberación de histamina, o sustancias histaminoides (substancias H de Lewis). Se conoce el papel que juega la histamina en el desarrollo de los fenómenos alérgicos. Las experiencias de TRUETA sobre el «síndrome de aplastamiento» abonan una cierta «hipersensibilidad» renal ante substancias liberadas «localmente» por el trauma. El síndrome supondría una respuesta neurohumoral.

D. C. A. R. L.

Papilitis necrótica y necrosis cortical bilateral de las embarazadas (fig. 4)

En estos cuadros un tanto confusos, pero de gran significado clínico, la infección no parece tener trascendencia etiopatogénica. La concomitancia de trastornos metabólicos de hidrocarbonados es frecuente, y se suscita en el estado actual de nuestros conocimientos la sospecha de si existirá (sobre todo en la mujer joven embarazada, no diabética) alguna incompatibilidad biológica debida a la gestación (diátesis sanguínea, alteración hormonal, factor Rh, etc.).

Cada vez aumenta el número de lesiones de las diversas estructuras del parénquima renal, difíciles de clasificar, y que sólo la biopsia clínica renal permitirá clasificar. Arteritis alérgicas, arteriolocapilarosis trombóticas, angiitis hiperérgicas, deben conducir a subsiguientes fenómenos de pielonefritis con alteración funcional y morfológica del riñón y de sus estructuras periféricas e intrasinusales.

El caso de nuestra historia número 8.326 se refiere a un sujeto de 32 años que, con el diagnóstico por pielograma ascendente, etc., en otra clínica sufre un intento remiso de nefrectomía por cáncer. El cirujano anterior renuncia a proseguir el intento por adherencias y hemorragias, que motivaron 7 transfusiones profusas de sangre tanto en el acto quirúrgico como postoperativamente.

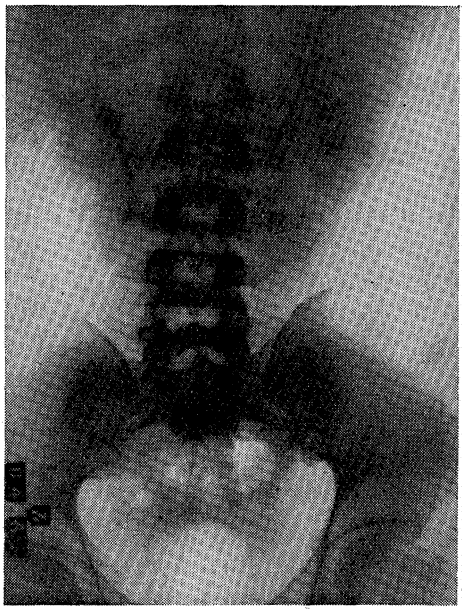
Un reintento de nefrectomía permitió la exéresis sin la menor dificultad, extirpándose un riñón de tamaño y morfología normal, aunque algo grande, afecto de una perinefritis de fijación leñosa muy extensa, con un foco más indurado en cuyo centro existían zonas de degeneración hiliana, sin necrosis aparente ni licuación; la cápsula renal engrosada, fibrosa. El color y características, normales; diferenciación macroscópica entre medula renal y cortical, impecables. Llamó profundamente la atención que todo el tejido celular intrasinusal apareciese edematoso, «glossy», brillante y que el color normal amarillento se hubiese transformado en blanco gris, recordando los procesos mixomatosos. La disposición normal intrasinusal aunque hipertrófica, de este tejido, rodeando vasos y cálices del hilio normales aunque comprimidos, hizo pensar en un proceso inflamatorio y perirrenal no habitual.

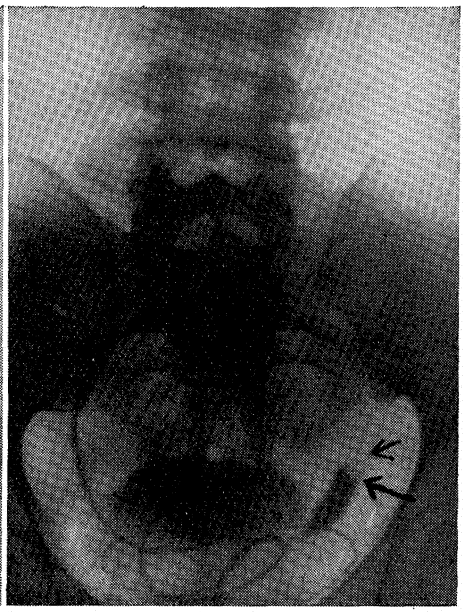
El estudio histológico de las estructuras citadas, del riñón, etc., fue de negatividad absoluta de malignidad; su cápsula, el tejido celular perirrenal, foco inespecífico de hialinonecrosis, etcétera (F. DE CASTRO): negativo de un blastoma maligno de riñón. *Pielonefritis inespecífica*, probablemente alérgica, con reacción hiperplásica universal, de los epitelios tubulares, sin la menor evidencia de sepsis local de ningún tipo.

La historia clínica del sujeto se reducía a pequeñas hematurias asintomáticas desde hacía cinco años, en que por unos procesos de sepsis aguda amigdalar de repetición, de forma irregular, se autoadministraba variadas drogas antibióticas. Últimamente una hematuria profusa

motivó una investigación clínica que condujo a un primer intento de nefrectomía. Nuestra reexploración determinó la existencia de un riñón derecho, cuyos diagnósticos clínico-urográficos permitieron sentar la existencia de un proceso anulador, cuya génesis había de ser o un blastoma renal operable, un riñón poliquístico a desarrollo desigual, una pielonefritis esclerosante, o una fibrolipomatosis de substitución, diagnósticos sólo excluibles por nefrectomía y estudio histológico de los tejidos (síntesis del protocolo clínico).

Las enseñanzas que se deducen de este caso, parecen incuestionables. La croniosepsis local, sus reactivaciones y los insultos antibióticos administrados durante largo tiempo por el enfermo sin criterio bacteriológico ni científico,





Urograma excretor.

FIG. 10. — Granuloma inespecífico de uréter izquierdo. Hidronefrosis izquierda con cálices dilatados en «bolas».

FIG. 11. — Ureterograma retrógrado del mismo caso. Se observa el defecto de repleción del uréter pelviano izquierdo.

debieron permitir la sensibilización del riñón derecho, de sus revestimientos periféricos e intrasinusales, y los trastornos tróficos de los vasos renales y de los linfáticos determinaron lesiones de edema compresivo estructural uniforme, evidente en los pielogramas retrógrados, con anulación funcional. Probablemente, la cirugía anterior (sin biopsia ni comprobación ulterior), motivó el diagnóstico pre- y operatorio de carcinoma inoperable que un reexamen y reintervención probaron falaz.

Uréter

El uréter, conducto de tránsito, ofrece una patología propia reducida, más frecuentemente secundaria a lesiones de riñón y complejos pielocaliciales de los que es subsidiario.

Sin embargo, existen estenosis ureterales «primarias» (HUNNER); multiquistosis de la mucosa, lesiones idiopáticas un tanto confusas. Es incuestionable la posibilidad de una respuesta ureteral ante focos de toxialergia distantes (ginecología, amígdalas, boca, etc.).

Nosotros hemos tenido ocasión de observar un granuloma ureteral que originó un cuadro de hidronefrosis dolorosa (figuras 10, 11, 12, y 13). El

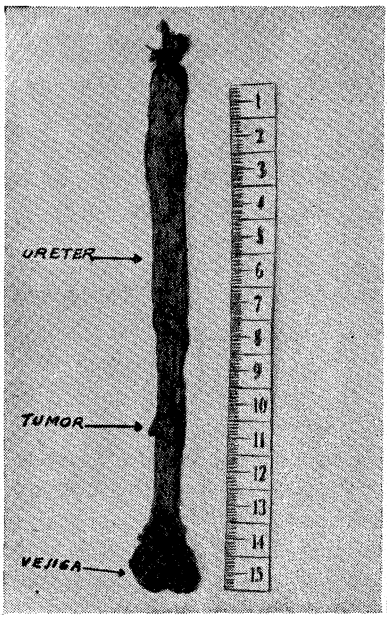


FIG. 12. — Aspecto de una pieza operatoria donde se observa la tumoración, señalada por la flecha, y el uréter que resecamos, sin abrirlo, en todos los casos de tumores ureterales y de pelvis.

FIG. 13. — Granuloma telangiectásico ureteral inespecífico. Gran infiltración celular inflamatoria, linfocitoplasmática con focos polinucleares, en un tejido conectivo fibroso con anchos vasos telangiectásicos. (Observación personal.)

diagnóstico histológico, lejos de comprobar la neoplasia de uréter sospechada clínica y radiográficamente, demostró un granuloma idiopático de origen alérgico (fig. 13). El enfermo había sido tratado repetidas veces, y por distintos procesos infecciosos, con sulfamidas, resultando intolerante a las mismas.

Crisis de espasmo doloroso ureteral, reveladas por la irradiación y localización en las zonas de Head, han sido descritas por GUTEMAN, ante el ingreso de carne y frutas. ADELSBERGER y HUNTER, por el ruibarbo.

El cese de las crisis por un tratamiento con antihistamínicos, y la reaparición concomitante con un reingreso del agente desencadenante, parecen indicar una estirpe puramente alérgica.

La disquinesia neuromotriz sería, aparte otros síntomas, la expresión aguda de un fondo biológico funcional puesto en marcha por el conflicto alérgeno-anticuerpo.

Una hipersensibilidad específica del uréter a las sondas de polivinilo ha sido referida en el «Journal of Urology», en 1948, y en el Congreso de la Sociedad Internacional de Urología en Estocolmo, 1958, por DAVIS M. DAVIS. La necrosis bilateral de todo el conducto fue la consecuencia, y el autor hubo de substituir los uréteres destruidos con segmentos de íleon.

Vejiga

Dentro de la patología vesical existen síndromes (disuria, polaquiuria, cistalgia y cistopatías) cuya etiopatogenia inconclusa pone a prueba la identidad diagnóstica y terapéutica.

La vejiga puede ser órgano expresivo de fenómenos de hipersensibilidad. COUVELAIRE ha llamado la atención hacia la propiedad «receptiva» de las estructuras vesicales, esto es, a su aptitud para responder «desmesuradamente» ante insultos bioquímicos, tóxicos o bacterianos.

Los alérgenos llegados al glomérulo a partir de focos distantes traspasan los capilares vehiculados con la orina y pueden ocasionar un impacto en la mucosa vesical, aun cuando también ésta sea sensibilizada hemolinfógenamente.

Nosotros, en algunos casos, hemos podido observar glomérulonefritis probablemente viriásicas y cistitis y cistalgias intensísimas —«sine materia»— concomitantes que curaron definitivamente con un tratamiento fundamentalmente antibiótico y antialérgico. A una paciente nuestra (historia privada 10.933), gran número de medicamentos le producen cistitis.

Ciertos trastornos neurovegetativos, disquinesias funcionales de punto de partida pelviano, suelen reflejarse en las estructuras vesicales «predispuestas» originando procesos oscuros que entran en las alergosis urinarias.

En la vejiga, los fenómenos disreactivos aparecen bajo formas diferentes: bien como una manifestación más de alergia general, o como afección puramente local, debida a la sensibilización limitada de su componente mucomuscular.

Las características anatomoclínicas son varias; la reacción puede limitarse a la mucosa y, en este caso, los signos endoscópicos representan una amplia gama, desde el eritema simple, hasta la formación de pequeños granulopapilomas inflamatorios; si afecta a planos más profundos, define síndromes vesicales dentro del general de Waterhouse-Friderichsen, el de la fibrositis submucosa, panmural o intersticial (fibrosis muscular), consecutiva a insultos desconocidos, o la organización de lesiones inflamatorias linfáticas preestablecidas.

HOPPER y SCHOFIELD presentan el caso de un síndrome alérgico vascular urológico, con muerte del enfermo después de una manipulación en una vejiga infectada. La biopsia de un tejido de tipo angiomatoso demostró una granulomatosis inespecífica de origen inflamatorio. La enferma sufrió, como consecuencia de esta biopsia, un proceso febril de tipo alérgico, expirando sesenta horas después de practicada la endoscopia, pese al tratamiento practicado.

MELICOW, en 1951, describió granulomas de origen alérgico, con una imagen histológica (degeneración fibrinoide) similar a la caseosis tuberculosa, con abundantes eosinófilos, pero sin células gigantes, atribuible a una alergosis vascular difusa del tipo de la periarteritis nudosa.

Este síndrome alérgico vascular, además de presentarse en la vejiga, se observa en próstata y vesículas seminales, y, concomitantemente, en pulmón, corazón, esófago, recto, etc.

La respuesta vesical frente a un alérgeno puede limitarse a la capa muscular. En estos casos, contrastan la intensidad de los síntomas (tenesmo, polaquiuria, etc.) con las orinas transparentes, la ausencia de fenómenos exudativos y de gérmenes, y lo poco expresivo de la imagen endoscópica. Es posible que una buena parte de las llamadas cistopatías y «cistalgias» no sean en realidad más que la expresión de una alergia vesical.

Nosotros hemos observado que la instilación de estreptomicina y estreptodornasa en las vejigas de los animales de experimentación, y del hombre, producen fenómenos locales exudativos y congestivos muy activos aun sin contaminación de bacterias. Fenómenos éstos ligados a reacciones inmunobiológicas inespecíficas.

Las cistopatías alérgicas se multiplican de día en día; así, DERYCKE cita un caso de cistalgia por ingestión de vino tinto, en la que el alérgeno fue este último. DUKE, por fresas; SALEM, por la nuez del Brasil. Nosotros, asimismo, hemos observado una disreacción vesical exclusiva al lúpulo de la cerveza y no al alcohol u otros componentes de esta bebida. SÁNCHEZ CUENCA lo refiere ocasionado por la naranja. También nosotros tenemos varios en los que la naranja aislada o la naranja y el tomate, son causa de polaquiuria intensa, sin exudación mucosa ni fenómenos disúricos. LAHOZ, en un asmático por sensibilización a pescado azul. LITZNER observa que la ingestión de harina y leche ocasiona marcada disuria. ROWE informa que en uno de sus paciente, al que realizaba una terapia desensibilizante, la inyección de una suspensión de caspa de mula, inducía tales contracciones vesicales que la micción resultaba imperiosa.

Las manifestaciones de la mucosa vesical no difieren endoscópicamente de las inflamatorias de otro origen y localización. Nosotros tenemos un caso de alergia a la tetraciclina, en el cual las lesiones de la mucosa bucal eran perfectamente superponibles a las observadas en la vesical. Aparecían en ellas elevaciones redondeadas que, al estar cincunscritas de un halo inflamatorio, las semejaban a los habones cutáneos de la clásica urticaria alérgica que a veces la acompaña. El enantema vesical del herpes zóster es un componente cistálgico del síndrome.

KINDALL comprueba poliuria, disuria y dolor en fosa iliaca derecha en una enferma siempre que ingería ginebra. La cistoscopia mostró áreas hiperémicas de la mucosa alternando con otras rosadas y opalescentes; alrededor del orificio ureteral toda la mucosa era edematosa. Mediante la prueba de la epinefrina, en 12 minutos estas zonas hiperémicas desaparecían y las eyaculaciones del uréter derecho en hiperquinesis se reducían a la normal (seis por minuto).

BUMPUS y MEISSER, de la Clínica Mayo, en 1921, producen lesiones de cistopatía intersticial en el conejo, mediante la inyección parenteral de gérmenes específicos y estreptococos viridans, procedentes de dientes enfermos. En estas lesiones no se cultivan gérmenes; son, pues, debidas, como las nefropatías, a una reacción alérgica.

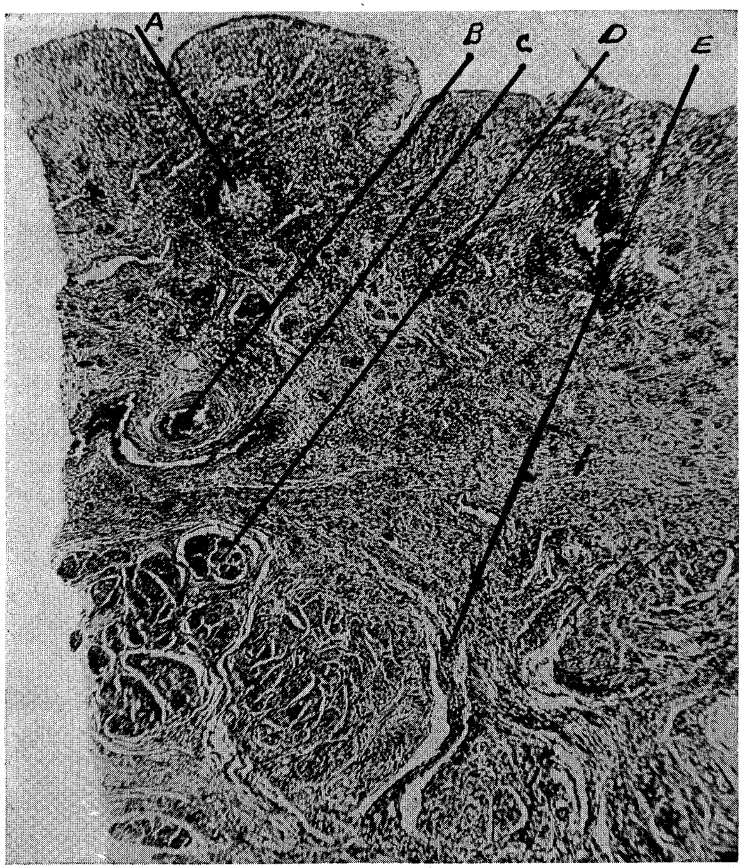
GILBERT SMITH cita también exacerbaciones de cistopatías después de la extracción de dientes infectados (movilización local de alérgenos).

La enfermedad de Reiter (¿gérmenes pleuro-neumonía «L»?) que afecta a todas las mucosas excretoras del aparato urinario, a la conjuntival y serosas articulares, es un trasunto de lo que hoy entendemos por alergosis general de mucosas.

Para HAND, también la vejiga es un órgano capaz de respuestas alérgicas. Nosotros hemos tenido varios casos de cistitis inveteradas en tanto no desaparecen los focos orofaríngeos, genitales, masculinos y femeninos, etc

BURKLAND, con riguroso sentido clínico, aduce que ciertas cistitis intersticiales de etiología obscura pueden condicionarse a fenómenos de hipersensibilidad; algunos de sus pacientes se han beneficiado con dietas de eliminación y el uso de antihistamínicos. Asimismo, THOMAS y WICKSTEN han descrito un caso de cistitis intersticial con exacebarción sintomática por las comidas habituales, con mejoría manifiesta seis semanas después de iniciada una dieta desensibilizante.

HAND establece la relación de la alergia con la cistitis intersticial en una revisión de 233 asos; en 33 de ellos, o sea, en un 15 por 100, presentan una frecuencia de alergia con istitis intersticial (figs. 14 y 15), no siendo una mera coincidencia más bien debe interpre-arse como un nexo etiológico entre ambos procesos y que merece la pena se realice una in-estigación más profunda. LAHOZ, en los ataques de polinosis intensa, observa frecuencia inu-itada de micción.



IG. 14. — Cistitis intersticial. Sección de pared vesical. A, acúmulos de células linfoides. , arteriola engrosada. C, vena agrandada. D, haces musculares. E, aumento del tejido fibroso en los septos intramusculares. (J. R. HAND.)

KENDALL y NICKELS, en un excelente trabajo, señalan que el signo dolor es debido a edema lérgico de mucosas (vejiga, uréter, uretra) que interfiere con el libre curso de la orina. En los asos de cistitis intersticial, el componente alérgico lo evidencia el que se obtiene un marcado xito bajo el *tratamiento* con ACTH, cortisona inyectada intramuralmente y derivados, que oy se tiene por específico.

Es interesante relatar las observaciones de RANDOLPH, ROLLINS y WALTER, referentes a a ingestión o inyección intravenosa de dextrosa —derivado de la hidrólisis simple de almidón e maíz—, que ocasiona manifestaciones alérgicas vesicales en las personas sensibles a dicho egetal. Citan como ejemplo el de una mujer de 30 años con intensas reacciones a la adminis-ración intravenosa de dextrosa. Corto tiempo después desarrolló una marcada disuria y te-esmo, con náuseas y vómitos; cuatro meses más tarde, ante el mismo cuadro y su repetición,

siempre que ingería productos de maíz, fue excluído de su dieta, cesando las molestias para reaparecer un mes más tarde por inyección intravenosa de dextrosa. Entre nosotros es poco común el consumo del maíz. Sin embargo, fenómenos de cistitis en afectos de polinosis son frecuentes. Nuestra historia número 9.970, se refiere a una enferma cuya poliuria primaveral coincidía con sus crisis de polinosis y constantemente se acompañaba de molestias en mucosa ocular, garganta y fenómenos de cistitis, dolor suprapúbico, que desaparecían espontáneamente al pasar dicha estación.

LETTERER y VERGLEICH (fig. 16), en sus estudios de reabsorción de proteínas heterólogas por la mucosa vesical en el animal previamente sensibilizado con suero equino, comprueban que la instilación subsiguiente de este suero en su vejiga produce una cistitis de mecanismo

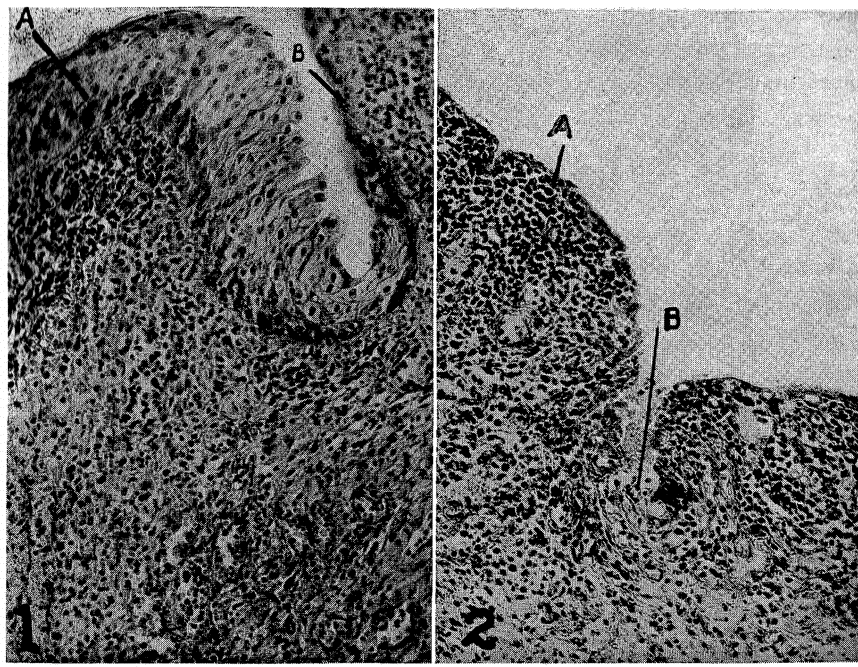


FIG. 15. — Cistitis intersticial (figura anterior a mayor aumento). *1,* varios grados de engrosamiento de la mucosa; A, epitelio transicional; B, membrana limitante. *2,* A, membrana limitante; B, lugar de rotura y hemorragia en la membrana limitante. (J. R. HAND.)

alérgico. Inyectando intravesicalmente también, como antígeno, suero de caballo, obtienen sistemáticamente una cistitis que puede aumentar de intensidad si se resensibiliza el animal mediante inyección intracardial.

Este autor, en otras experiencias sobre la reabsorción vesical de toxina disentérica y diftérica, comprueba que, antes que las lesiones epiteliales de contacto, tienen lugar las vasculares intersticiales tóxicas, con edema, infiltración leucocitaria, extravasados, coagulación de albúmina en las profundidades de la pared, degeneración capilar, etc., corroborando con ello los estudios de BINGEL.

Según LETTERER, el efecto no es inmediato, sino que existe un período de latencia, interpretable como una de las características fundamentales del problema inmunobiológico que nos ocupa.

En sus conclusiones figura que asimismo en el conejo de Indias se logra despertar una anafilaxia mediante la aplicación tópica local en vejiga de un antígeno, y que probablemente las instilaciones vesicales tópicas de vacunas pueden suscitar fenómenos de cistitis.

La comunicación más reciente de una cistitis alérgica necrotizante se debe a ENGEL y MAC CORMACK, quienes relatan el caso de un niño de 13 años de edad que, a consecuencia de una sensibilización por sulfamidas, al reanudar este tratamiento por una afección otorrinolaringológica sufre un acceso agudo de angiitis necrotizante de la vejiga. Como MELICOW, creen que este tipo de bacteriostático juega un papel determinante de síndromes de tipo alérgico, como la arteritis reumática, granulomatosis inespecífica, polivascularitis, arteritis temporal, procesos que, junto a la periarteritis nudosa, constituyen para ZEEK variantes de «angiitis necrotizantes».

La capacidad «receptiva» de la vejiga ante diferentes estímulos es manifiesta. Las cistitis ligadas a la oxiurasis aparecen o desaparecen, según la capacidad reabsortiva del intestino.

Consideremos, por otra parte, que el hecho de existir una bacteriuria con o sin fenómenos exudativos no supone necesariamente el excluir la alergia del diagnóstico, toda vez que es

FIG. 16. — Intensa exudación leucocitaria y hemorrágica y reacción fibrinoide de la pared vesical, en un cobaya sensibilizado intraperitonealmente (título 1:2.000), por instilación vesical de suero (diluido al 1/4) durante 15 minutos. (E. LETTERER y M. SIESS.)

conocida la tendencia de los procesos inflamatorios no bacterianos a infectarse secundariamente, máxime en las mucosas bañadas por la tóxica e irritante orina.

MAWARING y MARINOS, en estudios sobre alergia vesical experimental mediante la inyección de suero de caballo, obtienen disquinesias de útero y vejiga.

Un tratamiento básico y racional de toda cistitis o cistopatías —trigonitis crónica, granulomatosis uretrotrigonal, sobre todo femenina— exige la exclusión de todos los focos de sepsis crónica latente (ginecología, digestivo, orodentario, otorrino, etc.), puesto que en los mismos se deben originar alérgenos y toxinas.

Las medidas de carácter general, higiénicas, dieta, etc., antihistamínicos, antibióticos, y las propias de la urología (dilatación, masaje, calor, diatermia, electrorresección de zonas, modificaciones dietéticas y de la reacción de la orina, etc., etc.) hacen que muchas lesiones crónicas de vejiga y cuello encuentren solución fácil, una vez enjuiciado el proceso en todos sus componentes —*orgánico, bacteriológico y biofuncional.* La cistitis intersticial o panmural (ulcus de Hunner) exige, efectivamente, entre otras medidas, la inyección intraparietal «in situ» de córticosteroides de síntesis.

Uretrotrigonitis inespecífica de la mujer

El cuello vesical, el trígono y las inmediaciones de la uretra en la mujer son asiento frecuentísimo de unas lesiones inflamatorias, de componente (bacteriológico?) no siempre identificable, y que está en relación con procesos toxialérgicos. Los granulomas y telangiectasias del cuello de la vejiga femenina, suelen responder rápidamente a los antialérgicos y a pequeñas electrocoagulaciones descongestivas exigiendo para su desaparición la erradicación de los focos de croniosepsis (amígdalas, focos ginecológicos, cervicitis, etc.) que hemática o linfáticamente, acarrean más que bacterias, toxinas y antígenos que mantienen —por razones no fáciles de interpretar— la inflamación local citada.

El tratamiento con cortisona, antihistamínicos, hormonas anabólicas y vitaminas, más electrocoagulaciones endoscópicas cérvico-uretrales suaves y distanciadas hacen cesar cuadros de cistitis crónica de la mujer, sobre todo en edad avanzada, que no responden al tratamiento de antibióticos, lavados vesicales, etc. Un ejemplo fehaciente corresponde a nuestra historia número 2.345.

Mujer de cincuenta años. Menopáusica. Unípara. Cistitis irreductible. Examinada por dos urólogos de competencia. Eliminados todos los problemas de aparato urinario superior. No encuentra mejoría ninguna con diferentes tipos de tratamiento.

Al presentarse ante nosotros, la cistitis ofrece las siguientes características: Polaquiuria diurna cada hora; nocturna, ocho veces en un período de siete horas. Cobayas, urografías negativos. Cistoscopias repetidas, para la diatermocoagulación de múltiples formaciones polipoideas, granulomas inflamatorios, inespecíficos. Tratamiento de Novohetramina, antibióticos según biograma, dilataciones, erradicación de focos ginecológicos, dentarios, amigdalinos. La enferma, paulatinamente, nota una progresiva disminución de su frecuencia instaurada desde hacía unos seis años. Los dolores y la disuria, que llegaron a hacer imperiosa la aplicación de sedantes heroicos, han desaparecido; la enferma ha recuperado una situación de equilibrio psíquico perdido ante la inutilidad de la terapéutica urológica, aconsejada con anterioridad.

Próstata y vesículas seminales

La idea de que la croniosepsis en órganos como amígdalas, dientes, senos, genitales, etc., pudieran dar origen a afecciones sistemáticas, es antigua. Ya HIPÓCRATES, entre sus observaciones, relata el caso de un enfermo al que la extracción de algunos dientes curó de un proceso oscuro. A BILLINGS (1913) se debe el capítulo nosológico de la «infección focal» orodentaria y amigdalar. Pero el mérito de hacer de la infección urogenital una entidad clínica perfectamente definida corresponde a ROSENOW, por sus demostrativos trabajos experimentales.

VON LACKUM, BUMPUS, STEVENS, BOEMINGHAUS y A. PEÑA son los primeros en considerar la próstata como punto de partida de criptocroniosepsis endógena. La próstata es un órgano más apto aún que las amígdalas, dientes, senos, etc., para ser asiento de metástasis bacteriana; sus condiciones anato-

mofisiológicas (temperatura, recesos acinares), las alteraciones congestivas, los hábitos, dietas humanas, y la composición del líquido prostático, muy rico en fosfatos, azúcares, lipoides, etc., predisponen para la fijación y pervivencia de gérmenes.

La sepsis crónica próstatovesicular se establece como consecuencia de una metástasis o secundaria a una infección general o local. Las cepas patógenas (Gono-estrepto-estafilococos, Escherichia coli, pseudomonas, pleuroneumonías, virus, etc.), que acantonan en estas estructuras pierden, por «mutación biológica» y por efecto de las defensas propias del terreno en que viven, su virulencia, y surge una adaptación progresiva al huésped que MANZANETE denomina «humanización», estableciéndose una simbiosis que en absoluto es innocua. De vez en cuando, por alteración de resistencias, reinfecciones, congestiones locales, etc., pueden surgir,

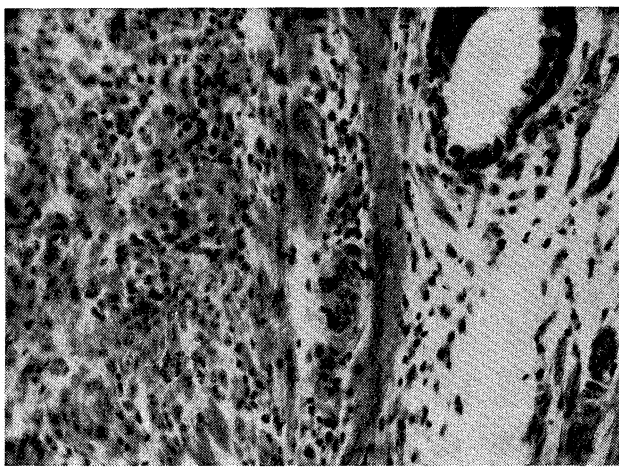


FIG. 17. — Próstata con infiltración celular inespecífica inflamatoria. Predominio de eosinófilos. Estadio pregranulomatoso. (Observación personal.)

y surgen, reactivaciones, manifestaciones toxialérgicas, etc. Tal croniosepsis no desempeña un papel de «foco excluido», según el criterio de la escuela alemana clásica (VÖGEL, PASLER), sino que, como ya expusieron ROSENOW y NICKEL, y nosotros aceptamos, constituye un «foco activo» evidenciable por manifestaciones exudativas, alérgicas e histobacteriológicas. La existencia de un «granuloma cerrado» en el sistema orodentario tiene equivalente biológico en el aparato genital inferior. En estas estructuras la infección cronificada tiene lugar, o bien como residuo bacteriano «amortiguado» de un proceso agudo, o por la infección y reinfección de émbolos microbianos poco virulentos hemocirculantes. Una vez establecido el «comensalismo entre el tejido y el germen infectante» (MANZANETE), se producen una serie de barreras defensivas, reacción fibroplástica, etc., que hace difícil cualquier ataque terapéutico. Las reacciones inmunobiológicas que suscita un foco de croniosepsis son de todos conocidas: alteraciones del estado general, astenia, dolores reumatoides regionales y generales, manifestaciones sépticas, etc. Los períodos de «reactivación» por trauma y disreacción local, agresiones químicas, como la ingestión de alcohol, picantes, etc., crean en el sujeto una inestabilidad de su estado general, a veces en constante y progresiva declinación tan lenta como poco aparente.

ROSENOW, BUMPUS y NICKEL, de la Clínica Mayo, demostraron el papel que como «focos» pueden desempeñar las estructuras próstatovesiculares. Y aun cuando hoy, las manifestaciones agudas son rápidamente yuguladas por efecto de los antibióticos, se establece la croniosepsis. Persisten, pasan inadvertidas y ocupan un lugar clínico preponderante por su transcendencia como «foco toxialérgico». Hace ya tiempo probamos las alteraciones que la expresión (masaje) de estas estructuras, cuando crónicamente infectadas, acarrea en el hemograma y los fenómenos de reactivación (fiebre, dolores, congestión, etc.) que se suscitan.

El edema reaccional origina, sobre todo en próstata y en las glándulas de la mucosa uretral, la organización fibrosa y el cierre de sus conductos. La formación de pseudoglándulas, quistes, nidos de von Brunn, etc., determina proteó- y autólisis bacteriana. Un «foco abierto» puede transformarse en «cerrado» originando granulomas, necrobiosis, etc. (fig. 17), como hemos comprobado con MANZANETE y F. DE CASTRO.

Los fenómenos de autosensibilización consecutivos a la instauración focal en el aparato genital masculino se revelan repetidamente por los efectos del masaje y de los traumas uretrales mecánicos, fisicoquímicos, etc. Las conocidas reacciones (fiebre del cateterismo de la endoscopia, de las resecciones, etc.), en ausencia de sepsis urinaria son una prueba. La desaparición del capítulo de la «infección urinaria» en el moderno concepto urológico es resultado de una mayor precisión en los estudios de bacterio- e inmunobiología.

El complejo próstatovesicular es foco de alergosis tan frecuente como difícil de evidenciar. Nuestra experiencia mediante cutirreacciones parece demostrativa. Con extractos de próstata desproteinizados y con secreciones próstatovesiculares, estérilmente recogidos, a veces comprobamos reacciones positivas intensas que persisten durante varios días en algunos sujetos. Muchos, en las primeras pruebas, manifiestan reacciones específicamente urinarias, aparición o aumento de fenómenos obstructivos (edema), disuria, polaquiuria y *exudación uretral.*

Nosotros consideramos la próstata como órgano eminentemente apto para el desarrollo y pervivencia de infecciones latentes, capaz de determinar fenómenos a distancia de naturaleza alérgica (reumatismo, iritis, artritis, etc.). Los trabajos experimentales y clínicos permiten, a nuestro juicio, establecer dos formas de infección latente, una, con fenómenos exudativos que alteran las secreciones y objetivan la sepsis, y otra, «microbiana pura», en la cual esto no es posible, sino en cultivos meticulosos.

La prueba de von Lackum, modificada por nosotros, es útil para el diagnóstico de aquellos casos en que no es posible obtener «secreción prostática» mediante masaje. Los líquidos próstatovesiculares obtenidos por examen digital (tacto rectal) ofrecen material para una clasificación microscópica (figs. 18 y 19). Otras veces es posible observar el fenómeno de Poyne, recrudecimiento mediante la movilización (masaje) del foco. Esto llevó a algunos autores de la escuela alemana a proscribir el masaje próstatovesicular. En algunos casos de iritis, artritis, algias, afecciones del tipo reumático, etc., ocho o catorce horas después de la expresión digital (masaje), la próstata y vesículas evidencian una «reactivación» o, por el contrario, una mejoría dramática. Esta última puede ser interpretada como debida a la liberación de alérgenos, toxinas; a una mejoría local circulatoria con reabsorción de gérmenes (autovacunación) y estabilización vegetativa.

La vasodilatación subsiguiente al masaje, mejora asimismo las condiciones circulatorias locales y menoscaba la actividad focal. Una respuesta peyorativa — reactivación — debe ser interpretada como un reingreso masivo en el torrente circulatorio de alérgenos focales, recrudecimiento o «reactivación» temporal, acarreado por el masaje próstatovesicular. Esta reacción negativa es, para nosotros, un indicio patognomónico de la trascendencia inmunobiológica del foco. Rara vez es grave; al contrario, frecuentemente suele suponer un estímulo defensivo. Así, a un paciente nuestro (historia 7.033) con próstato-

uretritis crónica, el masaje prostático le provocaba elevación inmediata de la velocidad de sedimentación globular y leucocitosis.

Entre 1.167 pacientes examinados en 1929 por VON LACKUM y nosotros (A.P.) encontramos un 72 por 100 con formas latentes de croniosepsis prostática; de éstos tan sólo un 23 por 100 existían antecedentes gonocócicos, y en un 5 por 100, infecciones uretrales específicas.

FIG. 18. — Líquido próstatovesicular. Se observa en la preparación la presencia de numerosos espermios. Células epiteliales de descamación de vías bajas. Prostatitis inespecífica latente grado I-II. (Observación personal.)

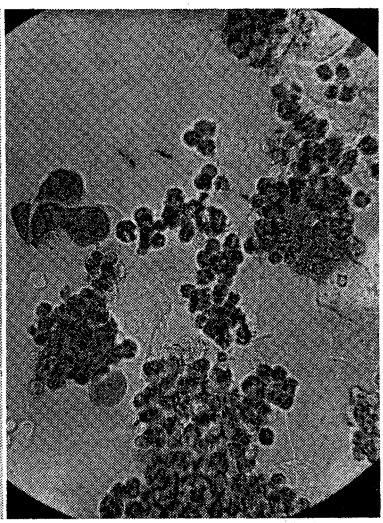


FIG. 19. — Líquido próstatovesicular. Grado III-IV de prostatitis crónica latente con acúmulos de piocitos formando moldes epiteliales de glándula prostática. Escasísimas granulaciones lipoideas y espermatozoos, evidenciando la toxicidad y la mayor transcendencia como foco del proceso. (Observación personal.)

Por lo que respecta a los cultivos del líquido prostático, a continuación exponemos los resultados de los mismos en más de 2.000 exámenes llevados a cabo por nosotros (hasta 1932):

40 por 100: estériles.
28 por 100: estreptococo aislado o asociado a otros gérmenes.
20 por 100: estafilococo puro.
3 por 100: estreptobacilos.
2 por 100: estafilococos y tetrágenos.
2 por 100: diplococos lanceolados.
2 por 100: bacilos difteroides asociados a bacilos Gram-negativos.

Del 28 por 100 de estreptococos encontrados en la secreción prostática, eran:

15 por 100: estreptococos puros.
6 por 100: estreptococos y estafilococos.
4 por 100: estreptococos y bacilos inclasificables.
1 por 100: estreptococos y bacilos Gram-positivos.
1 por 100: estreptococos hemolíticos asociados a otros gérmenes.
1 por 100: estreptococos asociados a tetrágenos.

Del 15 por 100 de estreptococos puros, eran:

11 por 100 del tipo viridans .
2 por 100: del tipo anaerobio.
1 por 100: del tipo hemolítico.
1 por 100: del tipo de escasa virulencia.

DOMEIJ, GIERTZ, OLHAGEN ROMANUS, en 1958, consideran la próstata como foco crónico en muchos «reumatismos» (véase cuadro adjunto). Los gérmenes que habitualmente encontraron en los cultivos de líquido próstato-vesicular fueron: Staph, Albus, Diphteroides, Alpha-haem. streptococos, Staph. aureus, Enterococos, Esch. coli, Proteus, Flora mixta.

En nuestros estudios con MANZANETE, y que junto a los citados suman más de 5.00 cultivos de próstata (1959), el germen más frecuente resulta ser el estreptococo.

CAMPBELL BEGG (1954) encuentra entre 687 prostatitis, sólo un 2'15 por 100 debidas al gonococo.

Este hecho hace resaltar la idea de que las formas latentes de infección prostática se presentan independintes de la sepsis uretral gonocócica.

PROCESOS TOXIALÉRGICOS Y PRÓSTATOVESICULITIS LATENTE. (DOMEIJ Y COLS. 1958.)

Diagnóstico	*N.º de casos*	*Grupo I, sin alteraciones*	*Grupo II, ligeras alteraciones*	*Grupo III, alteraciones crónicas pronunciadas sin signos de actividad*	*Grupo IV, alteraciones crónicas pronunciadas con signos de actividad*
Espondilitis anquilosante	73	—	2	16	55
Poliartritis aguda	40	3	3	—	34
Artritis reumatoidea	50	14	7	5	24
Artritis reumatoidea atípica	11	3	2	1	5
Artralgia miálgica	16	1	2	1	12
Testigos	66	30	14	10	12

Es frecuente la inapariencia de la infección de próstata en las sepsis generalizadas. Durante nuestro internado en el Hospital de Niños de Milwaukee, Wisconsin (EE. UU.), examinamos 350 escarlatinosos por tacto rectal simple, durante la epidemia de 1928-29, observando reacciones prostáticas congestivas evidentes en muchos en mayor proporción, según la edad. Las alteraciones son debidas a la siembra directa unas veces, otras son índice de una disreacción humoral alérgica dado la patocronia del proceso. Debemos considerar que la presencia en el organismo de focos croniosépticos concomi-

tantes es muy frecuente (amígdalas, próstatovesicular, dientes, orofaríngeo, digestivo), y la intercorrelación focal, desde el punto de vista inmunológico exige la eliminación de todos. Nuestra casuística abunda en procesos exudativos e inflamatorios de cronicidad (próstatovesiculitis, uretritis, cistitis, pielonefritis, uretrotrigonitis, etc.) que no cesan hasta que desaparecen otros focos: dentario, amigdalino, ginecológico o urogenital concomitantes.

Como enfermedades en las que un foco de croniosepsis próstatovesicular deba ser excluído, citamos: reumatismos agudos y crónicos, *artritis,* dermatitis, neuritis, *lumbalgias, pielonefritis,* tortícolis espasmódico, *iritis, uveitis, jaquecas, dolores abdominales, sacroiliacos, costolumbares,* nefralgias sine materia, algunas colagenosis, arteritis y angeiítis viscerales y generalizadas.

Los antibióticos, que han mejorado el pronóstico de las infecciones genitales de origen externo actuando profilácticamente, evitan los signos de uretritis y no siempre suponen el desarraigo total de una infección que solapadamente encuentra refugio en los ácinis de las glándulas uretropróstatovesiculares. Esto lleva a la conclusión de que la croniosepsis genital masculina, como la femenina, debe ser considerada en patología general, clínica, médica y reumatológica.

Prostatitis granulomatosa (figs. 20 a 24)

Con el nombre de granulomatosis prostática alérgica, prostatitis eosinófila o infiltración granulomatosa idiopática, se describe actualmente un síndrome de «prostatismo» debido a lesiones inflamatorias inespecíficas de próstata, con presencia de histiocitos, células plasmáticas e infiltración de eosinófilos. En el tejido origina durezas que, al tacto rectal, simulan la infiltración maligna de este órgano. Clínica y sobre todo histiológicamente, difiere de las tuberculosas, por no aparecer cavernas, calcificaciones, etc., siendo las uretrocistografías negativas.

Esta lesión coincidió con el empleo terapéutico de las sulfamidas. En la actualidad, parece disminuir al mejorar los productos y predominar los antibióticos fúngicos en el tratamiento general de las infecciones.

Clínicamente, la prostatitis granulomatosa, problema puramente urológico, obliga a una diferenciación entre el adenocarcinoma, los carcinoides prostáticos, la tuberculosis y la litiasis endógena. Los datos biópsicos pueden resultar imperiosos para un diagnóstico diferencial, y tratamiento. Este último debe ser fundamentalmente conservador, antialérgico y anticongestivo local; la cirugía endoscópica y sobre todo la excisión radical suelen ser indicaciones de excepción.

El síndrome clínico (prostatismo) desde la disuria más leve hasta la obstrucción urinaria, sepsis, hiperazotemia *más grave,* representa fases de patocronia y supone un índice de resistencia individual. La granulomatosis en adenomas establecidos, origina confusiones que sólo la biopsia aclara. Las imágenes histológicas (fig. 21) son las de un granuloma inespecífico, con predominio de eosinófilos, sin células gigantes, con infiltración plasmática (MELICOW, MOSTOFI, G. THOMSON). No existe tendencia a la necrobiosis o licuación, como sucede en el tuberculoma, y desaparecida la reacción alérgica que mantiene el proceso, tiende a la fibrosis con substitución fibroplástica de las glándulas

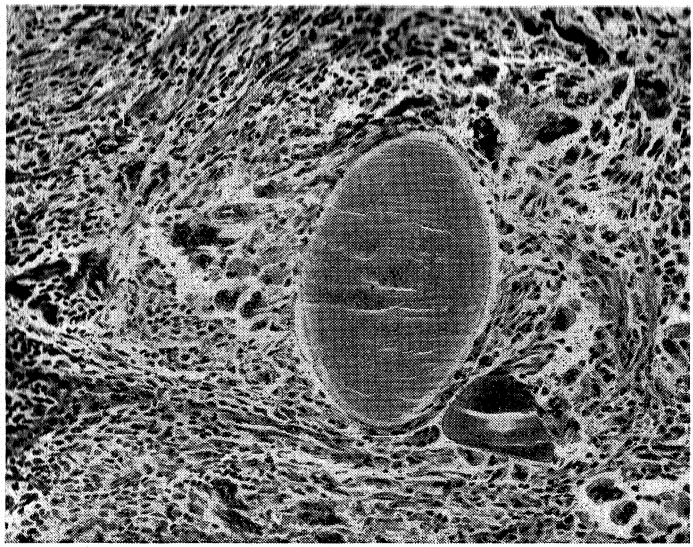


FIG. 20. — Prostatitis granulomatosa con acúmulos histiocitarios y de eosinófilos y varios sympexions (× 160).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 53-13457.)

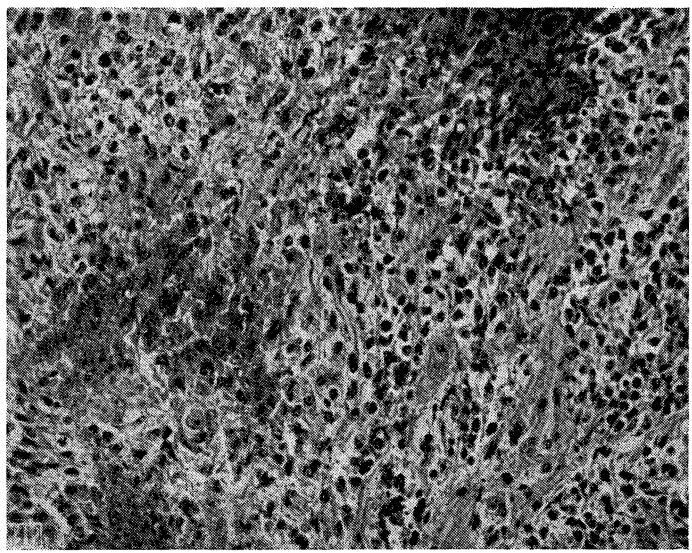


FIG. 21. — Prostatitis alérgica (× 225).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 505998-02115.)

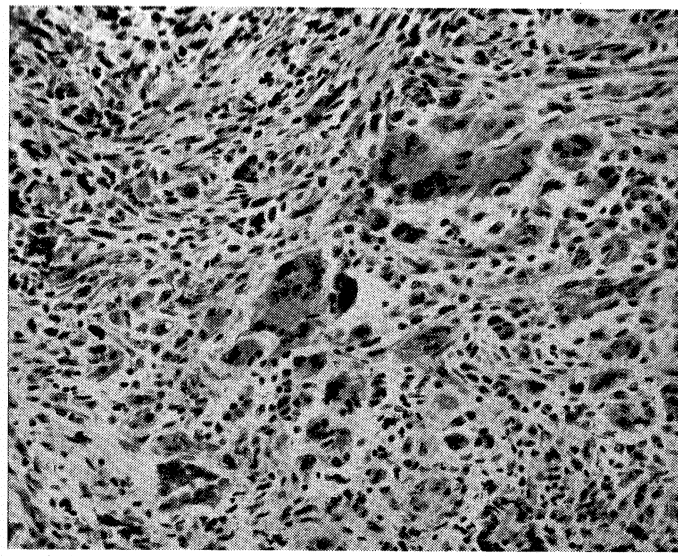


FIG. 22. — Prostatitis granulomatosa (× 200).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.º 53-13456.)

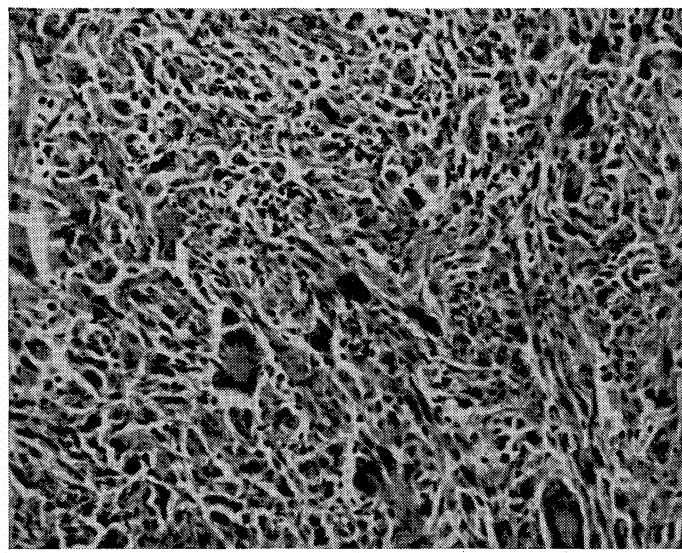


FIG. 23. — Prostatitis granulomatosa (× 200).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.º 53-13452.)

en las zonas afectas, lo que explica la dureza de determinadas áreas. Es manifiesto el influjo beneficioso de la terapéutica con córticosteroides, antihistamínicos y antibióticos en la evolución de la granulomatosis alérgica prostática. La fisiopatogenia de la misma es evidente.

Tratamiento (Conceptos generales)

El tratamiento de las infecciones uretroprostatovesiculares tiene que ser instaurado dentro de las reglas generales de la bacteriología y de la alergia. Un diagnóstico bacteriológico de una precisión extraordinaria: cultivos, inocu-

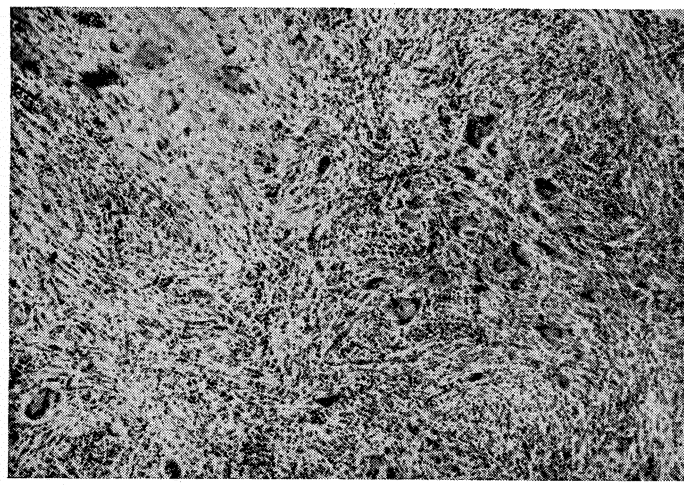


FIG. 24. — Granuloma alérgico en cápsula quirúrgica en un adenocarcinoma prostático. Granuloma alérgico en la porción de próstata normal (cápsula quirúrgica) de un adenocarcinoma, tratado con estrógeno. Presencia de gran cantidad de células gigantes multinucleadas (prostatovesiculectomía radical). (Observación personal.)

laciones, reacciones biológicas (Mantoux, titulación anticuerpos, dermorreacciones, etc.) es imprescindible.

Asimismo, el antibiograma ha de ser imperativo para deducción terapéutica. Todavía el empleo de vacunación sigue siendo una orientación de gran valor en ciertos tipos de croniosepsis. La autovacuna por digestión tríptica y ulteriores purificaciones, son insustituíbles (MANZANETE).

La «desensibilización local» es de trascendental importancia; cuando el foco se hace «irresponsivo» a los antibióticos, debe intentarse la «desensibilización local» mediante un bloqueo antialérgico realizado con vacunas coloidales floculadas que actúan por microcristalización biológica o depósito (MANZANETE). Los antibióticos suponen el recurso más activo en la actualidad cuando la sepsis es inicial, pero muchas veces, al desaparecer los fenómenos iniciales y clínicos, se establece la evolución críptica.

La sinergia de antihistamínicos, córticosteroides y antibióticos, es de trascendental significación, si a estas medidas generales se añaden las privativas urológicas .

El masaje próstatovesicular de las glándulas «cerradas» mejora el edema local, favorece el restablecimiento de la circulación, permite la reabsorción de productos toxialérgicos, supone una «autovacunación» y «autodesensibilización» por lograr la permeabilidad de las barreras fibrosas y el ingreso de productos de autólisis focal que, puestos en circulación, sirven de estímulo y defensa. Muchos de estos focos pierden de esta forma su capacidad alérgica.

A la favorable respuesta inmunobiológica debe añadirse el efecto estimulante neurovegetativo del ganglio hipogástrico inferior, situado en las caras lateroprostáticas. Las instilaciones tópicas, la radioterapia antiinflamatoria, dilataciones uretrales para permeabilizar los orificios prostáticos y favorecer la reabsorción y salida de moldes y tapones fibrinoides que ocluyen las inflamadas glándulas prostáticas, las inyecciones intraprostáticas de cortisona, antibióticos, etc., coadyuvan a la desaparición bacteriana y cese de la actividad focal. Las pruebas de reactivación de cultivos, etc., para establecer un criterio diagnóstico de curación.

Testículo

Las estructuras dídimoepididimarias y el conducto deferente, ofrecen dentro de una rareza relativa, algunos problemas de orden inmunobiológico.

Granulomas espermáticos intradidimarios, epididimarios y del deferente, por aglutininas del semen y de la sangre, en ciertos sujetos estériles, han sido demostrados últimamente por varios autores.

CHAUVIN admite la existencia de una epididimitis inespecífica, caracterizada anatomopatológicamente por la presencia de infiltrados eosinófilos. Este tipo de epididimitis suele coincidir en asmáticos, con infiltrado de LOEFFLER, en pulmón, prostatitis granulomatosas y otros fenómenos de alergosis.

GLASSY y MOSTOFI estudiaron sesenta granulomas espermáticos, de los archivos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, parangonándolos con los 26 descritos hasta la fecha en la literatura.

Los tejidos fueron cuidadosamente seleccionados y el único cuerpo extraño imputable fue el esperma. Quedaron excluidos de este estudio aquellos casos en que las bacterias, hongos o parásitos asociados no permitían aducir un proceso inflamatorio. Las edades de los pacientes oscilaban entre 18 y 74 años. El 80 por 100 pertenecían a la cuarentena. La sintomatología clínica databa de un día a 30 años, con tumefacción escrotal y dolor local como signos más destacados. Aproximadamente dos tercios de los nódulos didimarios observados eran «pétreos», y condujeron a sentar los siguientes diagnósticos: «epididimitis», «hidrocele» y «tumor de testículo». La pieza operatoria, en la mayoría de los casos, aparecía de dureza cartilaginosa. La superficie de sección homogénea, de color blanco brillante, ofrecía pequeñas áreas blanco-amarillentas de reblandecimiento. Histológicamente se demostró un granuloma inespecífico, sin caseosis ni fagocitos en la periferia del granuloma (figuras 25 y 26). En cinco de las piezas estudiadas se observaban zonas de calcificación y células gigantes de Langhans. La presencia de esperma fue el distintivo común. El granuloma afectaba la pared y luz de los túbulos epididi-

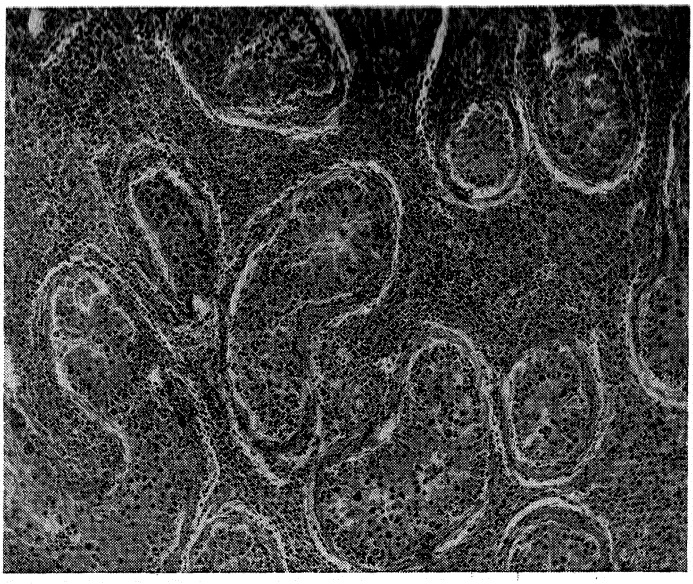


FIG. 25. — Orquitis granulomatosa indeterminada. (× 115).
F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 58-7321.)

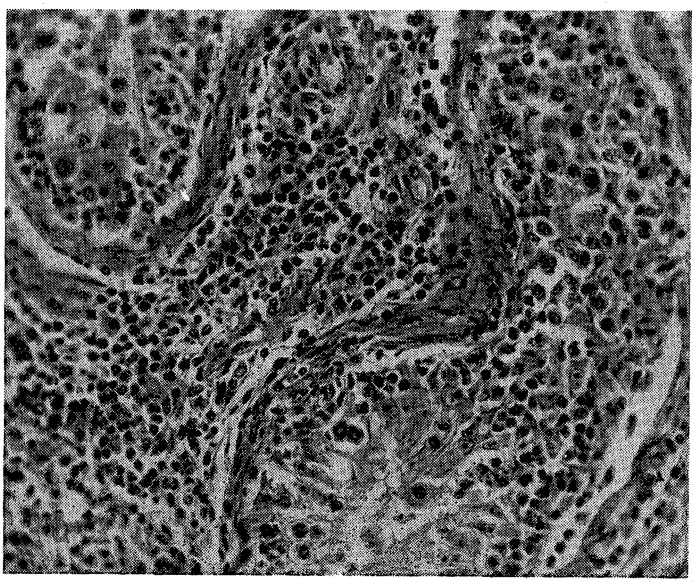


FIG. 26. — Orquitis granulomatosa de etiología no determinada (× 305).
(F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington. N.° 58-7322.)

ıarios, destruyendo su epitelio y englobando el estroma fibromuscular. El ;asudado espermático es invadido posteriormente por histiocitos y células ɔitelioides (fig. 28). La duración del proceso está en proporción inversa l tamaño de los granulomas.

El granuloma espermático se inicia como una epididimitis inflamatoria traumática, pero no necesariamente bacteriana. El esperma infiltra las es-:ucturas tubulares y el estroma dídimo-epididimario. La lesión granulomatosa ;rá substituida por fibrosis; los elementos espermáticos en necrobiosis lo son or fibroblastos. Con el transcurso del tiempo, la hialinización, fibrosis y ci-

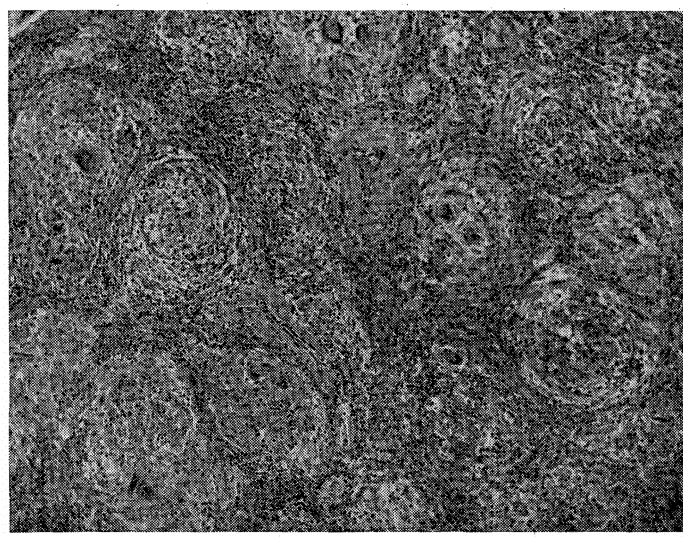


FIG. 27. — Tubérculos pseudosarcoideos en los túbulos testiculares (× 85). (M. RUSSELL y N. FRIEDMAN.)

atrización, llegan a ser las lesiones predominantes. BERG creyó que el esper-ıa liberaba un lípido ácido-resistente, similar al del bacilo tuberculoso, pro-edente de la lenta degeneración del semen. Mientras éste estuviera dentro de os túbulos, la reacción lípida no tendría lugar.

GRAVES y ENGEL produjeron epididimitis experimentales no infectivas, ɔostulando que un aumento de la presión intraabdominal por acción muscular ;oincidente con replección vesical máxima, podría originar el reflujo seminal ɔor hiperpresión y ruptura intraepididimaria. Los autores admiten la infil-ración de esperma como génesis del proceso biológico y no el posible reflujo, ı través del deferente, de orina estéril. La ligadura y sección del vaso defe-ente, tan utilizada en la prostatectomía, determina granulomas del muñón listal; la reabsorción del material de sutura y del granuloma, sería la causa le la permeabilización del conducto deferente y la aparición de epididimitis ardías por infección intracanalicular. El granuloma epididimario puede inter-'erir o impedir el paso del esperma causando esterilidad. La excisión y ıeoanastomosis resuelven el problema.

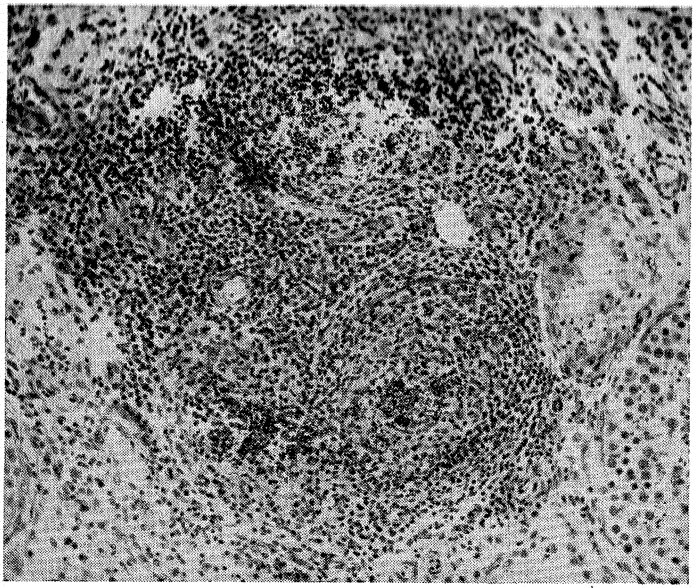


FIG. 28. — Reacción inflamatoria con esperma e histiocitos intratubulares (× 170). (M. RUSSELL y N. FRIEDMAN.)

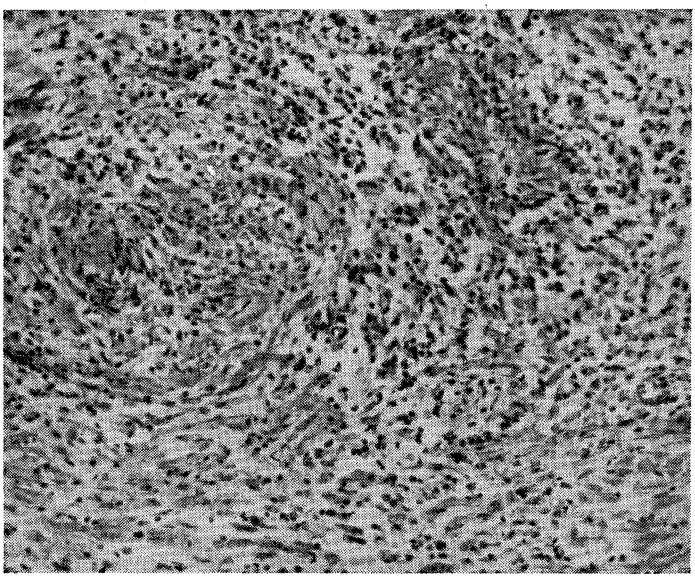


FIG. 29. — Epididimitis granulomatosa (× 180). (F. K. MOSTOFI, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, N.° 283515-3.)

La ligadura de los vasos deferentes, repetimos, tan comúnmente practicado en Urología para evitar infecciones del epidídimo, determina reacciones granulomatosas frecuentes. Sin embargo, la práctica general no acredita el aserto (fig. 29).

Aglutininas y antígenos en el semen y en la sangre humanos

WILSON ha demostrado que alguna esterilidad masculina se debe a que el espermatozoo experimenta fenómenos de autoaglutinación espontánea. El plasma seminal y las aglutininas sanguíneas pueden resultar agresivos contra el esperma del hombre normal. Dos casos han sido observados por este autor. La titulación de anticuerpos en el suero de éstos fueron de 1'80 y 1'20, respectivamente. La diferencia en la capacidad de aglutinación para la cabeza, o la cola, fue observada desde sus estadios más tempranos. La aglutinación de la cola predomina en los acúmulos mayores de espermatozoos. Ésta ocurre solamente en presencia de espermatozoos movibles y no se observa nunca en eyaculados frescos, hasta que la liquefacción empieza, y con ella se inician los movimientos activos del esperma.

Alfred J. WELL, Olga KOTSEVALOV y Leo WILSON inyectan semen humano integral, plasma seminal y espermatozoos lavados a conejos y gallos, obteniendo anticuerpos que muestran el alto grado de especificidad de los líquidos seminales. No se ha podido diferenciar la capacidad antigénica del plasma seminal y de los espermatozoos con las técnicas inmunobiológicas actuales.

El líquido seminal desprovisto de espermatozoos tiene el mismo poder inmunobiológico que el plasma seminal íntegro. Los extractos de testículo degenerado no muestran mayor reacción (cruzada) que otros, lo que prueba que el testículo en sí no es la fuente mayor de antígenos. Probablemente el substrátum antigénico es múltiple. La mayor parte de estos antígenos tiene manifesta especificidad.

Otro hecho de gran significado biológico es el conocido como «rebound phenomenon». Ante el ingreso de cantidades perseverantes de testosterona, la actividad y características del espermiograma sufre alteraciones importantes, en sentido regresivo de los índices de fertilidad. Al cesar la administración de la hormona masculina, el espermiograma, no sólo recupera su nivel anterior, sino que le supera. Se utiliza en clínica con resultados variables para mejorar la capacidad procreadora en el individuo subfértil. El efecto biológico estimulante sobre la espermiogénesis de la liotironina (L-triyodotironina), cortisona, etc., en pequeñas dosis, parece actualmente muy alentador.

Testículo e infecciones generales

Podríamos repetir para el testículo lo ya aducido con respecto a otros órganos, acerca de la significación que, en la evolución de las infecciones que en él asientan, supone el estado reactivo del paciente y, más particularmente del órgano. Unicamente subrayaremos la especial resistencia del dídimo frente a la infección tuberculosa. El epidídimo es más sensible. Aún no está

del todo aclarada esta diferencia de respuesta entre órganos del mismo aparato.

Existen orquialgias de posible etiología alérgica. La periarteritis nudosa, cuya estirpe tuvimos ocasión de señalar en el capítulo dedicado al riñón, provoca igualmente fenómenos de angiitis, resultando alterada la nutrición del parénquima testicular. Las alteraciones subsiguientes pueden conducir a la esterilidad.

La orquitis concomitante de la melitococia, parotiditis epidémica, etc., supone más bien una respuesta biológica ante el proceso infectivo, dada la ausencia de gérmenes en los cultivos y biopsias tisulares, su curso, caracteres histológicos y brillante respuesta a los antihistamínicos y córticosteroides.

Hidrocele idiopático

El acúmulo escrotal de líquido, de características idénticas al plasma, exento de gérmenes y que inyectado en pequeñas cantidades subcutáneamente, origina a veces la reabsorción del total, parece indicar la naturaleza biológica del proceso. Ni los estudios histológicos, ni los histoquímicos o bacteriológicos han permitido identificar con certeza todavía la génesis del exudado vaginal idiopático del testículo sano.

Pene

En las estructuras peneanas aparecen frecuentemente manifestaciones diversas de tipo alérgico. En la piel del pene se dan habones de urticaria, edema, herpes idiopático, eczema, balanoprostitis, dermatitis de contacto, etc. En un caso nuestro de hipersensibilidad a la aspirina, la única zona cutánea que respondía sistemáticamente con edema fue el prepucio. Los trastornos vasculares, el edema angioneurótico, pueden afectar al pene (BIAUSTEIN), vejiga, cuello vesical y próstata, con retenciones urinarias hasta de dieciocho horas de duración. La sensibilización en un caso parecía ser debida a la leche de cabra. También puede aparecer herpes zona y herpes de tipo labialis.

BURKLAND presenta un caso de sensibilización a las gambas y cangrejos. La ingestión de este marisco iba seguida de un gran edema de prepucio; el edema cedía a la inyección de adrenalina. La aplicación cutánea superficial de tintura cantárida en pequeña concentración, persiguiendo efectos «tónicos» en un caso nuestro, determinó lesiones de necrobiosis de tercer grado en la piel del pene y escroto.

En los niños, a veces, el empleo de jabones, talco y productos de higiene, ropa interior y de cama, de materiales diversos: lanas, plástico, etc., origina reacciones dérmicas del pene, escroto y nalgas que cesan al cambiar de material, como en alguno de nuestros casos.

En las estructuras vasculares del pene, cuerpos cavernosos, aparecen granulomas y reacciones fibroplásticas indurativas, cuya génesis, no bien precisa, permite consideraciones de tipo biológico. El «noma» del pene y la gangrena idiopática de la piel que le recubre, han sido descritos en ausencia de

todo signo infectivo. La fibrositis plástica o induración de los cuerpos cavernosos (enfermedad de La Peyronie), es un proceso involutivo de la presenilidad, de etiogenia desconocida. Los hallazgos histológicos la hacen entrar en las granulomatosis disreaccionales (F. DE CASTRO). El efecto de la cortisona, hialuronidasa, hoy imperativo, contribuye a la consolidación de esta teoría.

Uretra

La uretritis de estirpe alérgica es frecuente en la clínica general y urológica.

Así, EISENSTAEDT refiere casos de uretrobalanitis debidos al uso de preservativos de goma. En uno de ellos, la reacción se presentaba sólo con los de mejor calidad; la composición química de la goma o el talco usado para su conservación, son imputables. RATTNER también refiere otro caso similar.

Nosotros hemos observado un paciente (historia privada, 9.855), con historia de alergia que, tras la administración de un extracto desproteinizado de próstata, aquejaba intensa secreción uretral que desaparecía rápidamente tras la administración de hidrocortisona, neohetramina, y suspensión de dicho extracto.

FARRERONS-CÓ publicó un caso en el que la ingestión de zumos de limón y de naranja producían sistemáticamente escozor uretral.

Es interesante reseñar la polaquiuria y nicturia, acompañadas o no de fenómenos irritativos de uretra, que aparecen en ciertos pacientes después de la ingestión de bebidas alcohólicas. La eliminación del alcohol, no solamente por el riñón, sino también por la próstata y glándulas uretrales, impone consideraciones sobre el origen de los fenómenos irritativos, no atribuibles a su escasa concentración. Es de sobra conocido el efecto pernicioso de la ingestión de alcohol en las uretritis específicas e inespecíficas. La explicación de este hecho puede radicar en la respuesta biológica de la mucosa uretral. No podemos descartar la disreacción local más que el discutible influjo tóxico o químico. En el capítulo dedicado a la vejiga citamos un caso de cistalgia exclusiva ante ingestión de vino tinto (DERYCKE), y nosotros tenemos uno igual por ingestión del lúpulo de la cerveza; una «respuesta» privativa a determinada bebida elimina el influjo del alcohol. Esto hablaría en favor de un estado alérgico. Otro tipo de uretritis de estirpe claramente alérgica es la ocasionada por productos (estreptoquinasa) utilizados con fines terapéuticos en instilaciones y lavados, y a los cuales al cabo de un tiempo la uretra se sensibiliza, originando sucesivamente reacciones inflamatorias típicamente disreactivas.

WELSCH describió una uretritis amicrobiana de difícil interpretación clinicoterapéutica. El síndrome clásico descrito por REITER en 1916 comprende una uretritis amicrobiana exudativa, acompañada de fenómenos de inflamación universal de mucosas y serosas (conjuntivitis, poliartritis, etc.). Otros autores han descrito colitis, cistitis, ureteritis, pielonefritis, balanitis, estomatitis y lesiones cutáneas concomitantes. REITER atribuyó el proceso a una espiroqueta que logró aislar en su caso original, lo que no ha sido comprobado posteriormente. En la actualidad, la teoría genética, tan universal como cuestionable, es la virásica. Esta opinión se ve reforzada por la presencia en las lesiones (uretrales, rectales, oftálmicas y articulares) de un

30 a 40 por 100 de los casos de inclusión celulares del tipo «L» pleuroneumonía. Sin embargo no todos los autores aceptan este concepto etiogénico. El fracaso de los antibióticos, de neosalvarsán propugnado por REITER y el influjo benéfico de los estimulantes biológicos: córticosteroides, proteinoterapia, eliminación de focos de sensibilización, etc., aducen datos en pro de un origen «reaccional».

Existe otro tipo de uretritis abacterianas que, repetimos, describió WELSCH. Muchas de ellas encuentran una explicación en la existencia de alteraciones metabólicas del tipo de la diabetes, gota, pelagra, etc., y también la ingestión de irritantes, comidas con muchas especias, dietas ricas en oxalatos, etc.

Tanto en el síndrome de Reiter, como en la uretritis de Welsch, es evidente la existencia de un substratum disreactivo condicional. Las posibilidades terapéuticas asequibles hoy, obligan a dirigir la orientación terapéutica en este sentido.

En la era preantibiótica se concedía gran importancia al estado general del paciente en la gonococia y, como consecuencia, se llevaban a cabo terapéuticas, hoy tenidas por desensibilizantes, que conducían a una favorable reacción humoral orgánica frente al germen invasor (vacunoterapia inespecífica, dietas atóxicas, etc.). La infección gonocócica suscita en el organismo del paciente un estado de sensibilidad frente al germen. Este hecho ha sido utilizado con fines diagnósticos, practicándose, no sólo cutirreacciones (BENOIST), sino desviaciones de complemento (BORDET-GENGOU). Éstas resultan positivas en la fase aguda y se negativizan, o al menos son menos activas, en la fase crónica de la enfermedad, indicando fases de anergia (DELAVERGNE).

El gonococo de Neisser, aparte su escaso poder antigénico, sufre mutaciones evidentes que explican la ineptitud actual para resolver la uretritis crónica residual (gota matinal).

TORREY, LOETTEN y TULLOCK utilizaron la fracción proteínica del germen para el aislamiento de sus razas por medio de la aglutinación. CASPER intentó alcanzar el mismo resultado partiendo de los componentes polisacáridos del mismo. Sin embargo, por ninguno de estos medios lograron aislar razas de gonococos antigénicamente homogéneos, al estilo de las de los neumococos. A pesar de ello, los animales inoculados con un tipo particular de neisserias forman indudablemente anticuerpos específicos frente a aquel tipo determinado. Según LOWSLEY y KIRWIN, la endotoxina gonocócica actúa como antígeno y provoca una reacción específica con formación de anticuerpos en el huésped, pero la realidad clínica es, repetimos, la escasa especificidad antigénica del gonococo.

El advenimiento de los antibióticos ha modificado totalmente el capítulo nosológico de estos problemas. Las características de especificidad del proceso uretral neisseriano son nulas y superponibles a cualquier infección inespecífica de órganos en los que la sepsis gonocócica suele radicar.

La aparición, cada día mayor, de formas del germen resistentes a los antibióticos, hace que haya que atender fundamentalmente al estado biológico general y local.

Por otra parte, repetimos, es nuestro sentir que las uretroprostatovesiculitis residuales de la gonococia aguda que los antibióticos no yugulan, permitirán el establecimiento de un número de croniosepsis (*«focales»* genitales) masculinas, que originan un gran problema en la clínica general y urológica, tratado en el capítulo de patología focal próstatovesicular.

Miscelánea

Fiebres criptogenéticas

Se originan a consecuencia de la reabsorción de heteroalbúminas en las neoplasias del aparato génitourinario y en las reacciones necrotizantes, autólisis o infartos, de testículo, riñón y complejo próstatovesicular.

En ocasiones, un tumor renal, testicular, vesical o prostático, sólo se manifiesta por fiebre persistente, criptogenética e inexpresiva. Por ella, HEMPSTEAD y PRIESTLEY propugnaron la práctica de exploraciones urológicas completas en todo paciente con fiebre persistente criptogenética.

La experiencia comprueba que extirpado el tumor, eliminado el foco de proteólisis, etc., desaparece la fiebre. Indiscutiblemente, en las neoplasias, infecciones, supuración, caseosis, etc., la fiebre es originada por la reabsorción de proteínas extrañas. Las metástasis pueden explicar la persistencia de la fiebre una vez extirpado el tumor. HALLOHAN (1959) explica la alergia tumoral maligna somática que se acompaña de la formación de antígenos tumorales específicos. Una fase de inhibición del tumor y otra de exhaltación seguirían en el proceso. El crecimiento del tumor dependería de la intensidad de producción de anticuerpos neutralizantes. Así se explicarían los casos en que, extirpado el foco original (riñón), las metástasis desaparecen espontáneamente en algunos casos (BUMPUS, CHURCHIT, etc.).

Desaparición de metástasis

La desaparición espontánea de las metástasis pulmonares en los tumores de riñón y de testículo es un hecho que, aunque raro, se observa en la clínica. BUMPUS, de la Clínica Mayo, presentó un caso de metástasis pulmonares de un hipernefroma que desaparecieron espontáneamente sin irradiación ni tratamiento alguno. BEER (1928) y LJUNGGREN y cols. (1959) han aportado casos análogos. MANN (1948) y ARCOMANO y cols. (1958) han descrito la desaparición de metástasis pulmonares tras la nefrectomía. Todo ello, así como el hecho de ser la proteína C reactiva frecuentemente positiva en el hipernefroma, supone, para LJUNGGREN y cols., reacciones antígeno-anticuerpo.

Hialuronidasa y alergia

La hialuronidasa, muy empleada hace años en urolitiasis (BUTT), ofrece el problema de poder sensibilizar el aparato urinario.

Su poder antigénico se demuestra por la presencia de anticuerpos específicos en la sangre del conejo 7 a 10 días después de la inyección intravenosa de una dosis elevada, o cinco a seis semanas de la inyección subcutánea diaria. No se han observado estas reacciones en el hombre, y las antihialuronidasas específicas no deben ser comparadas con los inhibidores no específicos que se observan en la sangre y que son capaces de neutralizar grandes cantidades de la enzima.

GOLDSTEIN observó, en 1950, la destrucción necrobiótica de un uréter por instilación local de hialuronidasa para prevenir la estenosis subsiguiente a una ureterolitectomía, hecho no corroborado por nosotros en una mayor estadística.

Traumatismos abdominales (Síndrome hepatorrenal)

Los grandes traumatizados de abdomen suelen aquejar un cuadro más o menos definido de hiperpirexia, delirio, hepatitis con ictericia, hipotensión, taquicardia, oliguria, anuria, cilindros y albúmina en orina. Las lesiones anatomopatológicas: degeneración hepatorrenal y de la nefrona, recuerda a la de aquellos procesos de estirpe alérgica, por proteínas heterólogas, miolisinas, etc. (síndrome de aplastamiento). La infección, cuando tiene lugar, es secundaria.

Antibióticos y acciones renotóxicas

De toda la gama de antibióticos asequibles hoy, existen algunos, como la polimixina, de evidente acción nefrotóxica.

Sin embargo, la susceptibilidad o hipersensibilidad personal hace que determinados sujetos puedan, incluso, presentar reacciones mortales al ingreso de pequeñísimas cantidades. HABIB vio producirse una angiitis renal y glomérulonefritis por el empleo de penicilina (MILLICZ, 1959).

GALINDO ANTÓN ha recogido un caso de alergia mortal a la Penicilina G. La inyección que desencadenó el shock fue de una cantidad mínima.

No existe duda de que de vez en cuando los antibióticos pueden producir y dan manifestaciones nefrotóxicas y de las mucosas del aparato génitourinario.

La acción nefrotóxica de la Novobiocina resultó evidente en nuestra enferma, historia núm. 10.686.

Accidentes en las exploraciones urográficas del aparato urinario

Urografía endovenosa (U. I. V.)

El ingreso en el torrente circulatorio de medios yodados para radiocontraste del aparato urinario ocasiona, en un pequeño número de casos, manifestaciones, de protesta orgánica, a veces letales. Aunque puedan ser atribuidas a reacciones puramente químicas o tóxicas, una situación de «hipersensibilidad», a veces secundaria, anafiláctica, es la responsable. Los accidentes se presentan, como es lógico, con mayor frecuencia e intensidad cuando se emplea la vía endovenosa. Cuando es retrógrada o instrumental, pueden aparecer fenómenos discretos de intolerancia.

Desde su introducción en 1929 por VON LICHTENBERG y SWICK, la urografía intravenosa ha contribuído, como pocas exploraciones, al avance de los conocimientos médicos, dada su aportación a la investigación experimental y clínica. La opacificación «funcional» de la orina que se logra con ella re-

presenta una fundamental adquisición. Las reacciones consecutivas a su empleo son, en general, transitorias, fugaces (náuseas, vasodilatación, dolor a lo largo de la vena) y la mortalidad es inaparente. Nosotros no hemos tenido aún experiencia directa de este infausto suceso en un número de exploraciones urográficas endovenosas controladas *directamente* (Servicios de urología especial urológica) en estos últimos 10 años, que sobrepasan las 18.000 entre nuestro archivo hospitalario y privado. Sin embargo, en 1944, en una clínica norteamericana nos fue dado a conocer por única vez. Muy recientemente en España se ha dado un deceso por la inyección intravenosa de un producto de la máxima garantía, en un enfermo en el que una exploración similar, llevada a cabo semanas antes, habría despertado un estado de anafilaxia. Con otro, citado por MAZA, son en treinta años y varios centenares de millares de casos estudiados urográficamente, los dos únicos conocidos en España.

TACHOT, de París, presentó en 1935 a la Asociación Francesa de Urología, un caso de muerte por espasmo laríngeo y asfixia. En 1936, CUMMING y CHITTENDEN recogieron cinco casos más de muerte por anuria, o colapso circulatorio (RAVICH, MCDEVITT, MOORE, KEARNS, BELT y DOLAN). En 1939, CRANE publica otro de muerte por edema laríngeo y pulmonar al iniciar la inyección del contraste endovenoso.

PENDERGRASS, CHAMBERLIN y cols., entre 661.800 urografías intravenosas citan 26 decesos, 10 inmediatos. En una segunda encuesta, PENDERGRASS, HODER y cols., entre 1942 y 1952 reúnen 3.813.850 U.I.V., con 31 óbitos, 25 inmediatos. PIZON recoge de la literatura 65 casos de muerte como consecuencia de la U.I.V. Una estimación aproximada entre el número de muertes y el de exploraciones realizadas por algún autor, da como mortalidad el 0,0065 por 100.

RESPUESTA CLÍNICA. — *Signos menores.* Durante la inyección del contraste: tos irritativa, constricción retroesternal, náuseas, temblor de extremidades, vasodilatación generalizada, enrojecimiento de la piel, prurito, urticaria, edema angioneurótico localizado, gusto metálico, lipotimias, etc. El cuadro suele durar un corto lapso de tiempo. La hipotensión, taquicardia, aplanamiento de la onda T y un descenso del espacio ST, pueden ser concomitantes, dependiendo de la intensidad de la reacción.

Signos mayores. — Forma respiratoria: Irritación laríngea (espasmo), disnea, cianosis, respiración acelerada y profunda e hipersecreción mucosa. La muerte por edema aguda de pulmón puede ser inmediata.

Forma nerviosa: Cefalea intensa, convulsiones, vómitos, incontinencia de esfínteres, hemiplejía, hipotermia y coma terminal, en horas.

Forma circulatoria: Palidez, sudor frío, pulso filiforme, hipotensión, colapso, shock irreversible y muerte.

El significado biológico (sensibilidad) del proceso lo revela el que la cantidad de contraste inyectado para suscitar tales manifestaciones no guarde relación con la gravedad de los síntomas. El tiempo de aparición de los accidentes es variable, sucediendo generalmente en los primeros segundos y con cantidades mínimas. También se presentan una vez terminada la inyección.

Un estado de anafilaxia iatrogénica lo suscita el empleo previo de uno u otro producto. El hecho de que el control de muchas lesiones urogenitales (tuberculosis, obstrucciones, funcionalismo renal, etc.) requiera la menos lesiva y dolorosa urografía excretora, hace que la frecuencia de estos cuadros pueda aumentar, por lo cual la indicación debe ser debidamente sopesada.

Cada vez es mayor el número de enfermos que tan sólo a la tercera, cuarta o quinta exploración urográfica — con el mismo producto — reaccionan alarmantemente. En estos últimos meses hemos comprobado una reacción que obligó a hospitalizar a una enferma que sufrió un cuadro gravísimo de colapso cardiocirculatorio al reingreso de 1 c. c. del mismo producto, que dieciséis meses antes no determinara alteración alguna. La suscitación de una «hipersensibilidad» en este caso, reúne las características o exigencias del fenómeno de Richet. Por el contrario, tenemos un paciente (historia 10.501) alérgico a quien la inyección intravenosa de urografín no le produce trastorno alguno.

Las escasas observaciones necrópsicas, comprueban: congestión pulmonar, edema bronquioalveolar difuso, infartos hemorrágicos, congestión vascular; edema cerebromeníngeo, aracnoiditis, hiperemia y hemorragia cerebral; apoplejías viscerales múltiples, hepatitis serosa, glomérulonefritis aguda difusa tipo Reilly y necrosis aguda suprarrenal. Lesiones de angiitis alérgica caracterizadas por una gran alteración de la permeabilidad capilar. Oclusión de las coronarias y ruptura de un aneurisma aórtico han sido hallazgos coincidentales. Las lesiones capilares viscerales son causa de los infartos y necrobiosis, signos, a nuestro juicio, similares a los del síndrome de Waterhouse-Friderischen, de indudable origen disreactivo.

PATOGÉNESIS. — Se puede atribuir el accidente, tanto al complejo químico empleado, como a la introducción en el torrente circulatorio de un cuerpo extraño, o a la especial «idiosincrasia» del enfermo.

Es hecho bien conocido la muerte brusca después de inyecciones intravenosas de sustancias diversas (calcio, arsenicales, yoduros, etc.), sin que las pequeñas cantidades de metal ingresado puedan ser imputadas. Las reacciones de HERXHEIMER en el tratamiento de la lúes eran explicadas por la lisis de grandes cantidades de espiroquetas, y la sensibilización a las proteínas, toxinas o alérgenos liberados durante el tratamiento.

El hecho de que los accidentes sucedan en sujetos «predispuestos» avala la alergogénesis. PENDERGRASS aduce una «atopia» o alergia hereditaria o natural. La anafilaxia o disreacción provocada, es digna de consideración. El concepto de LANDSTEINER permite aducir que el contraste se fija a una proteína, semiantígeno o hapteno, para formar un complejo alergizante. Ante un reingreso del mismo producto, tendría lugar la crisis. MACINTOSH, PATON y otros autores, han demostrado cuán numerosos son los cuerpos no proteínicos que liberan histamina y substancias H contenidas en piel, músculos, etc.

Otras teorías que aducen un estado de alergia, son las siguientes:

PIZON sostiene el concepto de «irritación neurovegetativa» (REILLY), o sea, respuesta «condicionada» por un estímulo supranormal del sistema autónomo.

El contraste actuaría como simple irritante. El estudio clínico y anatomopatológico confirma que estos cuadros entran en el síndrome general de «irritación grave» descrito por TARDIEU. El punto de partida del reflejo serían las terminaciones nerviosas de las paredes vasculares.

Las experiencias de FINEL y SANTENAIRE del reflejo oculocardíaco y las de RIVALIER (PIZON) (irritación del esplácnico) indican que por mecanismos puramente neurógenos se logra reproducir las crisis hemoclásicas de Widal: trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, disminución del número de polinucleares y descenso de la coagulabilidad sanguínea.

La capacidad irritativa parece residir en el cuerpo químico inyectado. El elemento específicamente irritante aún no parece bien determinado. La estructura química de los contrastes yodados orgánicos es tal, que no permite pensar que el yodo pueda ser liberado y actuar por sí mismo. Los preparados de núcleo bencénico actualmente empleados son los más estables. GAUTOT atribuye a la etanolamina de la solución, los accidentes que considera de estirpe alérgica.

El hecho de que los individuos con antecedentes alérgicos presenten mayor aptitud para sufrir accidentes en los estudios urográficos quedaría explicado por su hiperlabilidad neurovegetativa; la irritación del endotelio de la vena del brazo o de los capilares pulmonares desencadena una serie de reflejos «cortos» y «largos», de trascendencia.

PROFILAXIS. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ORGÁNICA. — CHEVASSU propuso la administración previa de 4 gramos de yoduro potásico por vía oral. Sin embargo, no existe relación entre la sensibilidad a los yoduros y al yodo orgánico y respuestas como las citadas. En nuestra experiencia, sujetos sensibles al yodo metálico toleran perfectamente una urografía. Aún más, se puede ser sensible al yodo orgánico y no al metálico. GISSEL inyectó cotidianamente durante diez días 10 c. c. de Uroselectán a un sujeto manifiestamente sensible al yodo orgánico, sin aparecer signos de intolerancia en ningún momento. La experiencia común no es contraria a la práctica de varias exploraciones con contraste endovenoso en un mismo enfermo, en plazos relativamente cortos (tres semanas) por imperiosa exigencia clínica. Sin embargo, ante la posibilidad de crear un estado de hipersensibilidad frente al producto, es aconsejable siempre, como ley médica, no ser pródigos en la indicación.

DOLAN propuso depositar sublingualmente 1-2 c. c. de contraste que el paciente retiene unos minutos. En caso de hipersensibilidad, aparecían: hinchazón de lengua y labios y sensación de quemazón y otras parestesias. La inseguridad de los resultados, sin embargo, resta valor a este método. SCHUBERT observó un caso de muerte a la hora de la inyección en un enfermo al que se había practicado la prueba «sublingual» con resultado negativo; SCHEIDZRICH cita otro, y PENDERGRASS, dos más.

ARCHER y HARRIS preconizaron una prueba «conjuntival». Entre 30 segundos y 3 minutos, después de la instilación de una o dos gotas de contraste en el ojo, si existe hispersensibilidad al producto, se desencadenará una fuerte hiperemia de la mucosa. SECRETAN y RAMSEYER recogen 7 casos

mortales después de una respuesta conjuntival negativa, y el hecho incongruente inverso.

NATERMAN y ROBINS propusieron una prueba intradérmica mediante la inyección de 0,05 c. c. del producto a utilizar. La positividad la indicaría la aparición subsiguiente de una pápula con aréola rojiza de 1 cm de diámetro. PENDERGRASS cita dos muertes a pesar de constataciones negativas. Los autores del método aducen un 17 por 100 de resultados falaces.

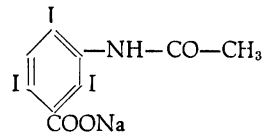
Mayor seguridad ofrece la prueba «intravenosa» de unos milímetros cúbicos, seguida de un tiempo prudente de espera para observar la reacción general.

ZEITEL, LENTINO, JACOBSON y POPPEI afirman que la inyección intravenosa de prueba (2 c. c. de producto comercial de reconocida garantía) produjo una grave reacción en un alérgico; los autores atribuyen el que el accidente no tuviera consecuencias fatales a la exigua cantidad inyectada. Sin embargo, nuestra opinión es que, desde el punto de vista alérgico, la muerte puede suceder con cantidades menores de la substancia. Según PIZON, varias muertes ocurrieron con respuesta intravenosa negativa (DOLAN, ALYEA, PENDERGRASS, TACHOT). MUELLES y HUGHES revisaron 2.000 «tests intravenosos», sacando la conclusión de su escaso valor. LEITEL y cols. lo creen poco útil. Para todos es más eficaz discriminar el fondo alérgico de todo candidato a estudios urográficos.

Nuestra experiencia con varias pruebas simultáneas es decepcionante; no por ello las hemos descartado, ya que son fáciles de llevar a cabo. Tan sólo recogemos cinco reacciones leves a la inyección inicial intravenosa de 1 c. c. en pacientes que habían dado como negativas la ocular y sublingual. PENDERGRASS presenta cinco muertes con «test» conjuntival, dérmico e intravenoso negativos; una, con los conjuntival e intravenoso; dos, con los dérmico y conjuntival, y uno, con los sublingual e intravenoso. NESBIT, en julio de 1959, insiste en la prevención de los accidentes mediante el empleo de antihistamínicos, antialérgicos, previo y sistemático a toda urografía intravenosa.

PREVENCIÓN DE LOS ACCIDENTES. — En los individuos de labilidad neurovegetativa, alérgicos, etc., propensos a reacciones, la abstención de esta exploración cuando puede ser substituida por otros métodos (urogramas retrógrados, pruebas de función renal separadas, bioquímica sanguínea, etc.) debe ser la regla. Ante un enfermo francamente alérgico en el que la exploración se haga imperiosa, ésta sólo debe ser llevada a cabo en un medio hospitalario, con facilidades de quirófano, respiración artificial, etc.

Las pruebas cutánea, ocular, intravenosa, aun cuando de alguna falacidad, deben ser sistemáticamente utilizadas. Es imperioso el empleo de substancias de reconocida solvencia. La más innocua y que ha suprimido considerablemente los signos dolorosos e irritativos locales es la sal sódica del ácido 3-acetilamino-2,4,6-triyodo-benzoico, cuya fórmula es:



Sal sódica del ácido 3–acetilamino–2,4,6–triyodo-benzoico.

TRATAMIENTO. — Nuestra experiencia, ayuna de accidentes serios, graves o mortales, no nos ha liberado ni de instaurar sistemáticamente las pruebas previas: ocular, sublingual, intravenosa inmediata (espera entre las primeras décimas de c. c. y la inyección total), ni de tener siempre un equipo de urgencia consistente en:

OXÍGENO y equipo de reanimación. Un equipo de intubación. Reargón, Levophed y Ouabaína (intravenosa). Adrenalina. Solucortef, 100 mg. Predsinona, Prednisolona (intravenosa). Toxobín. Percortén. ACTH. Pentotal, como antídoto para tratar el espasmo laríngeo. Tónicos cardíacos y periféricos: Kombetín, Cardiazol, Coramina, Veritol, etc. Antihistamínicos: Novohetramine, Sandostén, Alercur, Calcio.

Teléfono de ambulancia para inmediato traslado al centro hospitalario.

21

Enfermedades alérgicas de los órganos digestivos

Por N. HENNING y F. SCHEIFFARTH. ERLANGEN (ALEMANIA)

En medicina clínica adquiere cada vez más cuerpo la idea de que en el origen y curso de las enfermedades internas debe atribuirse a la alergia una importancia fundamental. La investigación sobre alergia ha logrado realizar progresos realmente importantes precisamente en estos últimos años, con toda una serie de resultados impresionantes, por ejemplo, en el terreno de la inmunohematología, de la bioquímica y de la endocrinología. Con todo, la aplicación de semejantes frutos de la investigación al terreno de la clínica es aún problemática en muchos aspectos.

Desde hace decenios, la investigación alérgica se ha preocupado por aclarar la patogenia de las enfermedades de los órganos digestivos. Aunque se han publicado numerosas observaciones valiosas y se han ideado procedimientos técnicos muy interesantes, hay que reconocer que la investigación de las relaciones causales no ha rebasado, precisamente en este sector de los órganos digestivos, en muchos puntos, de un modo esencial, la fase de hipótesis de trabajo. Ante todo, ello debe atribuirse al hecho de haber sido necesario crear aquí métodos muy precisos que permitiesen establecer un diagnóstico exacto y, con ello, las bases de una clínica de las reacciones alérgicas de los órganos digestivos.

La revisión que seguidamente exponemos es tanto una comunicación de los resultados obtenidos, como una toma de posición crítica frente a los problemas que la experiencia clínica ha planteado a la investigación.

I. Patología experimental

Tubo gastrointestinal

El cuadro clásico de la patología experimental, del choque anafiláctico, cursa con toda una serie de manifestaciones que demuestran una afectación simultánea del tubo gastrointestinal. Consisten en vómitos y diarreas, espasmos de la musculatura lisa y hemorragias. En conjunto se origina un cuadro que SCHITTENHELM y WEICHARDT describieron ya en 1910 bajo el nombre de *Enteritis anafiláctica*. La exploración anatómica del estómago e intestino muestra un edema de la mucosa y de la submucosa. Las capas más profundas están infiltradas de una manera difusa por leucocitos eosinófilos. Se encuentran hemorragias extensas y también, eventualmente, ulceraciones.

El choque anafiláctico expresa una claudicación de la regulación circulatoria y de las funciones vegetativas. El tubo gastrointestinal participa aquí en un acontecimiento en el que toman parte también, más o menos claramente, todos los órganos. Además, el hígado presenta alteraciones anatómicas (ver página 553).

La patología experimental se ha esforzado por encontrar disposiciones experimentales que provoquen una lesión orgánica alérgica localizada. En primer lugar, estos ensayos se relacionan con la provocación de un fenómeno de Arthus. Para ello se recurre a preparar debidamente las más distintas especies animales, generalmente cobayas o conejos, con albúminas extrañas, por ejemplo, suero, carne, clara de huevo o leche, administradas, por lo regular, por vía parenteral, es decir, por vía intraperitoneal, intramuscular o intravenosa. En especies animales apropiadas, o sea en herbívoros, se consigue incluso el efecto deseado con la preparación enteral, es decir, la administración pura y simple del antígeno, por ejemplo: carne, por vía oral. También la aplicación rectal de una proteína apropiada conduce a la sensibilización. Asimismo a este respecto tienen interés las investigaciones experimentales en un intestino sensibilizado pasivamente. GRAY, HARTEN y WALZER han comunicado observaciones pertinentes. Tras la práctica de una ileocolostomía y colostomía y de una sensibilización local pasiva de la mucosa con administración oral y local de antígeno, pudieron observar la presencia inmediata de la reacción. Había aparecido al cabo de escasos minutos bajo la forma de edema de la mucosa, hiperemia y abundante secreción de moco. Ya en 1905 GANGHOFNER y LANGER pudieron demostrar, en animales de experimentación, que las moléculas de proteínas pueden atravesar la mucosa intestinal completamente inalteradas como en la administración parenteral.

También puede demostrarse la presencia de anticuerpos circulantes, generalmente precipitantes, frente a la proteína empleada para la preparación sensibilizante. La reaplicación del antígeno se realiza por medio de inyección o de administración por sonda. El efecto sensibilizante puede debilitarse o anularse mediante la preparación previa del antígeno proteico con ácido clorhídrico, pepsina o tripsina, o mediante la desnaturalización por el calor.

Este resultado experimental ha contribuído en gran manera a crear el concepto clínico de que el desarrollo de una alergia alimentaria reside, en gran parte, en alteraciones de la función proteopéxica de los fermentos gastrointestinales. En los casos positivos aparecen en los animales sensibilizados reacciones espasmódicas de la musculatura lisa así como un enrojecimiento local, tumefacción, hemorragia y, finalmente, incluso erosiones y úlceras. El tejido del órgano efector muestra, además de alteraciones de la permeabilidad (edema), estasis y trombosis en el territorio de los pequeños vasos, así como eosinofilia. La secreción gástrica está notablemente aumentada, mostrando un alto grado de acidez. La reacción antígeno-anticuerpo que aparece en tales pruebas experimentales reside, según nuestros conocimientos actuales, en la liberación de histamina. Las investigaciones experimentales con la administración prolongada y repetida de histamina, dieron lugar a las mismas alteraciones hísticas.

La experiencia clínica enseña precisamente, de acuerdo con la experimentación animal, que junto a la predilecta participación de un órgano pueden aparecer también con gran frecuencia manifestaciones alérgicas en otros territorios orgánicos. No obstante, todas las disposiciones experimentales en conjunto sólo explican de una manera incompleta uno de los problemas más importantes de la clínica, el desarrollo de una reacción alérgica circunscrita.

Con el fin de obtener una localización orgánica de la reacción hiperérgica, algunos autores han provocado, antes de la aplicación del antígeno, una lesión orgánica local mediante estímulos físicos, químicos, hormonales o nerviosos. Al final, estos ensayos acaban determinando una alteración más o menos grave de la regulación vegetativa en el territorio de la circulación terminal. Las investigaciones experimentales más allá del problema de la alergia, tal como han sido establecidas por otros investigadores, demuestran que la perturbación de la inervación vegetativa, en nuestro caso del esplácnico en primer lugar, desempeña un papel decisivo para la localización de cualquiera de estos procesos inflamatorios y, con ello, de la reacción hiperérgica.

Hígado

Los mismos problemas se plantean en el terreno de la patología experimental de las reacciones anafilácticas o alérgicas del hígado. En el shock anafiláctico interviene el hígado tanto participando en el mismo, como con una acción reguladora. Desempeña aquí funciones en parte reguladoras de la circulación y en parte quimiorreguladoras, lo que fue reconocido ya por MANWARING. Pues si desconectamos el hígado de la circulación portal por medio de una fístula de Eck antes de la reinyección intravenosa del antígeno, entonces el shock queda debilitado o totalmente abolido. Este efecto depende del momento de la aplicación de la fístula. Cuanto más pronto se aplica tanto más claramente se percibe la amortiguación del shock. La función hepática predominantemente reguladora de la circulación se manifiesta también, en primer lugar, por el notable aumento de volumen del órgano y, en parte, por la oliguria propia del trastorno del metabolismo acuoso general que cursa paralelamente con el mismo. Estas alteraciones fueron atribuidas, entre otras causas, a un mecanismo de cierre de las venas hepáticas, mecanismo que, por otra parte, sólo pudo demostrarse en determinadas especies animales. Los ensayos con una fístula de Eck invertida, con lo que toda la sangre venosa de la mitad inferior del cuerpo es encaminada a través de la vena porta, demuestran, por otro lado, que el hígado tiene, además de su función reguladora de la circulación, un papel quimiorregulador durante el shock. Si la reinyección del antígeno tiene lugar desde la mitad inferior del cuerpo resulta el shock más intenso que cuando la reinyección se practica en el aflujo venoso hacia la cava superior. En el último caso se soslaya el hígado; en el otro caso se libera, al parecer, en grandes cantidades una substancia activa decisiva para la realización del shock. El factor químico en cuestión es la histamina. Las cantidades de histamina aumentan, por consiguiente, cuando al reinyectar el antígeno se hace pasar por el hígado toda la sangre venosa de la mitad inferior del cuerpo.

Las alteraciones funcionales y morfológicas que el shock provoca en el hígado demuestran que el propio órgano se ha convertido en compañero de aquél. Aparece un empobrecimiento en glucógeno y cesa la secreción biliar.

Desde el punto de vista morfológico se han observado edema, estasis capilar, necrosis lobulillar central, infiltrados de células redondas y también activación de fibroblastos en los espacios periportales. Las mismas alteraciones pueden ser obtenidas mediante la administración frecuente y prolongada de histamina. El concepto de la hepatitis serosa surgido de estos resultados experimentales debe ser, sin embargo, objeto de revisión. Se basaba en una dilatación de los llamados espacios de Disse, un substrato morfológico que, según las nuevas investigaciones con el microscopio electrónico, parece haber perdido su validez.

Por lo demás, los datos recogidos en el propio hígado durante el shock anafiláctico nada dicen sobre el problema de la hepatitis alérgica. Con todo, tienen su paralelo clínico en las reacciones de shock serogenéticas o postvacunales (véase pág. 566). Quizá puedan ser consideradas también momentáneamente como fundamento experimental de alteraciones hepáticas dentro del marco de reacciones alérgicas o infectoalérgicas de todo el organismo.

La reacción orgánica aislada del hígado, que también ha sido provocada experimentalmente mediante la reinyección local en la vena mesentérica, la vena porta, la cavidad peritoneal y en el parénquima, corresponde como modelo experimental sólo muy de lejos a lo que la clínica podía imaginarse bajo el concepto de una hepatitis alérgica. Las medidas de sensibilización prolongadas hacen que la reacción vascular pase a segundo término. En lugar de ello aparecen reacciones del retículoendotelio que guardan una cierta semejanza con los resultados descritos en patología humana en el curso de infecciones crónicas o reacciones infectoalérgicas (véase pág. 566). Por lo tanto, merecen atención especial aquellas investigaciones experimentales cuya finalidad consiste en obtener una reacción orgánica alérgica aislada mediante el empleo de citotoxinas, de manera análoga al principio desarrollado por MASUGI en el riñón, ya que por analogía con la glomérulonefritis experimental vienen a aclarar el problema de la hepatitis alérgica localizada. Semejantes experimentos ya fueron realizados con éxito en fecha muy temprana y desde entonces han sido repetidamente confirmados. Se llevan a cabo empleando bien sea antisueros orgánicos heterólogos o bien antisueros específicos de órgano de la misma especie y acoplados con emulsiones bacterianas. El resultado consiste en la aparición de una hepatopatía aguda o crónica, difusa.

Vesícula biliar

KALLÓS y KALLÓS-DEFFNER pudieron provocar en el cobaya reacciones espasmódicas en la vesícula biliar mediante el contacto de la misma, previamente sensibilizada, con el antígeno correspondiente. WALZER y cols. consiguieron transmitir pasivamente a la vesícula biliar de monos los anticuerpos de enfermos alérgicos y con ello sensibilizarla de un modo pasivo. La reacción que apareció tras la reinyección intravenosa del antígeno (semillas de algodón) consistió en edema, hiperemia y secreción mucosa. Histológicamente se encontró una infiltración parietal de eosinófilos.

Páncreas

También aquí se dan en cierta manera resultados análogos. Los resultados de las investigaciones experimentales en el shock anafiláctico muestran también la presencia de edema pancreático. Pero aquí faltan, sin embargo, por lo pronto, otras demostraciones experimentales de la existencia de una génesis alérgica local de la pancreatitis aguda o crónica

II. Patogenia

Los resultados de la patología experimental indican, en conjunto, la complejidad realmente grande que ofrece la patogenia de las enfermedades alérgicas de los órganos digestivos. Muchos problemas clínicos quedan sin aclarar. Desde el punto de vista clínico resulta evidente que el mecanismo patogénico de las acciones recíprocas entre factores antigénicos y reacción orgánica debe relacionarse con toda una serie de condiciones que sólo encuentran en la comprobación experimental una explicación general limitada.

Para la clínica quedan problemas esenciales pendientes de explicación, como, por ejemplo, cómo un componente de la alimentación natural puede convertirse en un factor antigénico, el porqué lo es siempre únicamente en determinados individuos y cómo se realiza la elección del órgano.

Teóricamente, la conversión de un componente de la alimentación natural en antígeno, como, por ejemplo, las proteínas de la leche, tiene como condición previa que las correspondientes moléculas proteicas penetren en el organismo como un todo, o sea, que resulten «extrañas». Que ello pueda ser realmente así fue ya firmemente establecido hace decenios mediante las oportunas observaciones. En individuos sanos sólo ocurriría con seguridad en el animal recién nacido y en el lactante a quienes se hubiese administrado desde los primeros días del parto leche de vaca. En niños mayores el proceso sólo sería aún posible sobre la base de una lesión general o de una afección intestinal inflamatoria.

Hasta ahora no se ha comprobado de un modo sistemático la frecuencia con que este hecho puede darse también en el adulto en condiciones normales. Sin embargo, opinan algunos autores que el problema consistiría tanto en la cantidad como en la permanencia de los productos en determinados segmentos del tubo gastrointestinal. En favor de este punto de vista hablarían quizá aquellas observaciones circunstanciales demostrativas de que a veces aparece una hipersensibilidad específica inmediatamente después de un exceso alimentario, como, por ejemplo, de huevos.

En las investigaciones experimentales antes citadas y en las observaciones en recién nacidos ha sido posible demostrar, mediante la comprobación de anticuerpos específicos, que la albúmina extraña genuina puede penetrar en el torrente circulatorio. Las reacciones serológicas resultaron positivas en un 70 por 100. En la orina se encontraron también proteínas que no eran idénticas a las albúminas alimenticias ingeridas.

Al parecer, en el adulto no se han realizado todavía, o por lo menos de un modo sistemático, las correspondientes investigaciones serológicas. Las reacciones cutáneas que se practican en su lugar no son, según opinión general, todo lo fidedignas que serían de desear. Las observaciones casuales de la clase antes mencionada podrían hacer verosímil la idea de que tras el consumo de grandes cantidades de determinadas proteínas alimenticias y, quizá también, que a causa de una permanencia demasiado breve en el estómago, le sea posible a la albúmina genuina atravesar ya en el adulto sano la mucosa normal.

Junto al problema de la permeabilidad surge la cuestión de si una insuficiencia fermentativa de las secreciones gástrica, intestinal y pancreática puede contribuir a la aparición de estos trastornos. La importancia del déficit enzimático es defendida por toda una serie de clínicos. Se indica la existencia simultánea de reacciones alérgicas en la anacidez y después de la gastrectomía. La desaparición eventual de los síntomas alérgicos tras la terapéutica substitutiva con fermentos se aduce como prueba complementaria. Ahora bien, si esta opinión de que la carencia de ácido clorhídrico-pepsina o tripsina fuese realmente una condición esencial para el desarrollo de la alergia alimentaria en el tubo gastrointestinal, parecería lógico que tuviesen que ser más frecuentes las co-

rrespondientes consecuencias clínicas. Sobre este hecho insisten también otros autores. El porcentaje de enfermos con anacidez en la alergia no es en modo alguno superior al de los enfermos con normo- o hiperacidez. Lo mismo rige para el papel que desempeñan los fermentos pancreáticos.

A los trastornos de la función hepática se atribuye especial significación causal en el desencadenamiento de reacciones alérgico-alimentarias. El hígado es el órgano central del metabolismo proteico. Desde el punto de vista teórico parece discutible que una lesión parenquimatosa pueda evolucionar juntamente con una pérdida de potencias «proteopéxicas», lo cual debe conducir a las correspondientes repercusiones sobre el organismo en su totalidad y, con ello, a reacciones alérgicas. Desde el punto de vista práctico pareció confirmar esta suposición el hecho de que en el curso de enfermedades hepáticas agudas e incluso crónicas se observe una y otra vez síntomas sospechosos de alergia como la urticaria, por ejemplo. Estas manifestaciones se han relacionado con el influjo ejercido por determinadas proteínas alimentarias tales como carne y pescado. Y, sin embargo, las observaciones clínicas realizadas en un extenso material casuístico indican, ya de buenas a primeras, que el aumento de las lesiones hepáticas no se acompaña en modo alguno de un aumento paralelo de síntomas alérgicos. Pero han sido sobre todo las experiencias clínicas de los últimos años, con una dieta rica en albúmina en las lesiones hepáticas, las que de un modo casi experimental nos han aportado la demostración de que las llamadas potencias proteopéxicas del hígado son prácticamente ilimitadas, incluso cuando existe una grave lesión parenquimatosa.

Vemos, pues, que a través de la experiencia clínica resulta evidente que para la producción de reacciones alérgico-alimentarias no pueden tener una influencia decisiva única ni los trastornos enzimáticos del tubo gastrointestinal ni una debilidad de la función metabólica del hígado sobre las proteínas, y que la hipótesis clínica de la insuficiencia proteopéxica requiere, desde luego, ser revisada.

Hay que admitir, por otro lado, que por lo pronto nada sabemos acerca de cómo se realiza la génesis de las reacciones alérgico-alimentarias. En cambio, está ampliamente aclarado su mecanismo patógeno en los factores químicos, a los que pertenecen los medicamentos y asimismo los productos agregados a los alimentos, como, por ejemplo, las substancias conservadoras. Como puede demostrarse, el desarrollo antigénico es desencadenado por determinados grupos atómicos de una molécula, los llamados factores determinantes, a consecuencia de su afinidad química hacia proteínas del organismo.

Así, podríamos muy bien imaginarnos que las proteínas alimentarias —quizá sólo después de su desintegración— sufren también un destino parecido, y que el desarrollo o conversión de un factor alimenticio en antígeno discurre a través de productos del metabolismo intermediario. La demostración de anticuerpos específicos frente a la albúmina de la leche y de otras proteínas alimentarias no contradice en modo alguno semejante concepción. Se explicaría mediante el principio de los grupos determinantes. De esta manera se comprendería también el hecho de que con frecuencia exista una reacción positiva frente a substancias alimenticias que, de primer momento, no muestran nin-

guna clase de parentesco entre sí. Con todo, en el momento actual, no puede aducirse en favor de tales hipótesis ninguna demostración exacta.

En estrecha relación con el problema del mecanismo patogénico de las reacciones alérgico-alimentarias se halla la cuestión acerca del porqué determinadas manifestaciones patológicas sólo aparecen de un modo aislado y selectivo. Desde luego, son muchos los autores que sostienen que las afecciones gastrointestinales obedecen con mucha mayor frecuencia de lo que generalmente se cree a un determinismo alérgico. Según COCA, hasta un 90 por 100 de la población blanca de los EE. UU. es «food allergic». Y, sin embargo, hechos de experiencia general gastroenterológica hablan en contra de tales opiniones. Pues no hay que olvidar que las enfermedades en cuestión de los órganos digestivos tienen, en la mayoría de los casos, una etiología múltiple.

Sobre este punto los hechos heredobiológicos demuestran que las reacciones alérgicas reconocen a menudo una base constitucional. Esto vale tanto para la predisposición alérgica en general como para la disposición orgánica en particular. Los resultados heredobiológicos no permiten, por cierto, sacar conclusiones demasiado amplias con respecto a la esencia de los factores constitucionales, pero sí permiten reconocer bajo los mismos la estrecha ligazón existente entre la manifestación alérgica y las anomalías del sistema endocrinovegetativo.

A fin de cuentas, las enfermedades alérgicas son enfermedades de la regulación. Residen en una disregulación de un sistema homeostático, que aquí se refiere sobre todo al metabolismo albuminoideo y a su sistema enzimático. En esta disregulación están íntimamente enlazados los factores de origen hereditario y los de origen externo. Las causas exógenas, que en el curso de una vida individual conducen a un trastorno de este sistema homeostático, son estímulos físicos, químicos, hormonales, vegatativos y psíquicos de naturaleza no alérgica. De un modo excepcional o por sumación actúan como noxa patógena. Pero sólo a través de ello quedan, en general, limitadas las condiciones externas de una predisposición para la reacción alérgica, sobre todo, de una alergia de órgano.

Finalmente, surge ante el clínico la cuestión de cómo una misma causa puede dar lugar a una misma manifestación en órganos distintos, o sea, qué es lo decisivo para la elección del órgano. La patología experimental remite al clínico al principio por él bien conocido, el del *locus minoris resistentiae*. Tanto experimental como clínicamente son, con toda seguridad, las lesiones precedentes las que determinan la elección del órgano. El clínico las conoce como noxas activas e inactivas, pudiendo ser activas entre las mismas las infecciones focales, agudas o crónicas, los factores bacterianos, parasitarios y tóxicos y, finalmente, también los traumas psíquicos.

Así, pues, aunque los factores de una lesión previa inespecífica preparen el terreno en el que podrá desarrollarse una reacción orgánica alérgica, queda como núcleo de la cuestión el saber qué importancia debe concederse bajo estas condiciones dadas a la reacción alérgica aislada de un órgano semejante. En otras palabras, esta reacción del órgano no es primariamente alérgica y, la alergia, por lo tanto, secundaria —aunque quizá una causa parcial decisiva

en el curso ulterior de la afección orgánica— ¿o bien representa tan sólo un proceso acompañante sin significación patogénica?

Este problema queda de momento sin solución.

III. Diagnóstico

Anamnesis

Según la opinión de distinguidos alergólogos, una anamnesis cuidadosa constituye una de las condiciones previas más importantes para el esclarecimiento diagnóstico. Se hace constar, sin embargo, con toda razón, que es precisamente en el terreno de la alergia donde surgen causas de error debido a la sugestibilidad de los enfermos. De los puntos de vista expuestos en el capítulo «Patogenia» se desprende que la anamnesis debe tener en cuenta las siguientes indicaciones esenciales.

Factores hereditarios

Los resultados de amplias investigaciones genealógicas (HANHART) demuestran también, por lo que respecta al sector de las afecciones alérgicas de los órganos digestivos, que en los consanguíneos es posible seguir durante varias generaciones manifestaciones patológicas idénticas o equivalentes.

Factores predisponentes

Corresponden aquí las taras corporales o espirituales que deben ser consideradas como trilladoras del camino. A veces es posible establecer relaciones anamnésicas entre una manifestación alérgica única y procesos infectivos o situaciones endocrinas, como, por ejemplo, el ciclo menstrual. Se consideran como sospechosas las indicaciones sobre trastornos de la regulación vegetativa en relación inmediata con factores alimentarios, como, por ejemplo, la súbita aparición de fatiga. Sobre esto insisten de un modo especial los pediatras. No obstante, los trastornos de la regulación vegatativa constituyen síntomas ambiguos en cuanto a su condicionamiento patogénico.

Factores patogenéticos-específicos

El número de los factores antigénicos que entran en consideración es prácticamente ilimitado. Por lo tanto, sólo podremos destacar lo más fundamental. Según su respectiva importancia práctica pueden citarse los siguientes: productos alimenticios, sobre todo a base de proteínas animales, productos químicos agregados a los alimentos, y medicamentos.

De la experiencia de alergólogos de primera línea se desprende que para los efectos de la encuesta anamnésica poseen una importancia patogenética decisiva la cuantía y la duración de la acción nociva, así como también el momento en que se produjo el primer contacto (por ejemplo, leche de vaca en el período de la lactancia). Para la actualidad del antígeno pueden tener una influencia decisiva las diferencias locales y sociales en el orden alimen-

tico. Las clínicas que se ocupan del análisis diferencial de los antígenos emplean cuestionarios muy especificados.

Exploración clínica general

Para un diagnóstico exacto es condición previa indispensable la obtención de aquellos datos objetivos que permiten reconocer la enfermedad fundamental. Esto que parece tan natural necesita ser recordado una y otra vez. El diagnóstico de una gastritis, por ejemplo, no puede establecerse sin más, a la luz de nuestros conocimientos actuales, a base de una conjugación de molestias subjetivas con datos roentgenológicos y los concernientes a la investigación química de la acidez gástrica. La exploración biópsico-histológica del tubo gastrointestinal, tal como se desprende de los recientes trabajos de HENNING, es indispensable en todos los casos y con respecto al estómago es, incluso, decisiva frente a la simple gastroscopia. Cuando no sea posible practicar una exploración biópsica se recurrirá a otras medidas de citodiagnóstico, tal como han sido descritas por HENNING y WITTE. En principio, lo mismo rige para el diagnóstico de una lesión hepática parenquimatosa. En este caso hay que practicar siempre, además de las pruebas funcionales corrientes, una exploración laparoscópico-biópsica, habida cuenta de las oportunas contraindicaciones. En cuanto a los restantes órganos digestivos, como vesícula biliar y páncreas, se carece, por lo pronto, de los correspondientes métodos de exploración.

Dentro del marco de la exploración clínica general merecen atención los hechos siguientes: las infecciones focales, micosis, eczemas y las afecciones acompañantes de aparición temporal tales como urticaria, asma y edema de Quincke. Constituyen síntomas guía de verdadera importancia.

Como síntoma guía debe valorarse también la eosinofilia. Desde antiguo se tiene por un indicio importante de alergia. Las íntimas relaciones entre eosinofilia y reacción alérgica pueden considerarse demostradas tanto clínica como experimentalmente. La eosinofilia de la sangre, de las secreciones, de las excretas y de los tejidos, constituye para la clínica y la morfología, de acuerdo con la experiencia, un indicio importante de que la enfermedad en estudio es de base alérgica, sobre todo cuando otros criterios o datos de exploración hablan también en este sentido.

Así, la eosinofilia puede provocarse también mediante la transmisión pasiva de anticuerpos (BERGERLANG). Y, al contrario, la aparición de la reacción alérgica no va ligada a la presencia de estas células. Las modernas investigaciones hacen verosímil la suposición de que la eosinofilia participe en la activación de la histamina en el organismo. Entre cantidades de histamina y número de eosinófilos existe una relación inversamente proporcional (VAUGHAN). Las hormonas del sistema hipófisis-suprarrenales, cuya acción inhibidora sobre el curso de la reacción alérgica es bien conocida, regulan tanto la desintegración de la histamina como la cifra de los eosinófilos. Con todo, la eosinofilia no tiene porqué ser siempre de origen alérgico. Por lo demás, en los procesos de resorción enteral se observa precisamente la presencia transitoria de eosinófilos en las mucosas sin que sea necesario admitir la existen-

cia de una reacción alérgica (KÄMMERER). Tampoco hay que relacionar con procesos alérgicos la eosinofilia que se aprecia por biopsia gástrica en la gastritis de reconstrucción.

Pruebas de carencia y pruebas de exposición

Entre las posibilidades de exploración diagnóstico-específicas ocupan un lugar preferente las pruebas de carencia. Aquí resultan apropiados los métodos derivados del principio de la dieta de eliminación y del régimen de prueba. Aunque este método de exploración requiere mucho tiempo, tiene, según la experiencia general, una importancia mayor que las pruebas cutáneas, por ejemplo. En esencia se trata, de acuerdo con los principios de la dieta de eliminación, de la supresión brusca de todos los alimentos habituales, en forma sólida y líquida, hasta que desaparezcan los síntomas patológicos. Tras un intervalo de varios días con una tisana indiferente (de hierbas, camomila, etc.) se agrega sistemáticamente azúcar o avena en el transcurso de cuatro semanas, por término medio, hasta que se descubra el alérgeno sospechoso.

De este modo, una parte de las pruebas de eliminación o del régimen de prueba forma la base de la prueba de exposición cuya finalidad consiste en desencadenar los síntomas por medio del alérgeno sospechoso.

Al practicar la prueba de exposición deben tenerse en cuenta ciertas condiciones con el fin de evitar resultados erróneos. Se refieren, en primer lugar, a la cantidad del antígeno en cuestión. Así, HANSEN exige, para la leche (leche cruda), una cantidad mínima de 100 c. c., para los huevos 20 g. Para los alimentos sólidos se dan también cantidades entre 50 y 100 g. Las personas sometidas a examen deben estar en ayunas al tomar el antígeno. El resultado de la prueba de exposición debe ser controlado, al aparecer los esperados signos patológicos, mediante una prueba ciega, es decir, el antígeno sospechoso debe administrarse al enfermo sin que éste se entere. Es notable la sugestibilidad en un caso dado. Así, por ejemplo, las esperadas manifestaciones patológicas pueden aparecer ya tras la administración de agua cuando en la prueba de la sonda se sugiere a la persona objeto de examen la idea del alérgeno por ella conocido (chocolate). El éxito de la prueba de exposición se valora según los criterios siguientes:

Aparecen molestias subjetivas que se conocen por la anamnesis. Simultáneamente aparecen signos patológicos objetivos como, por ejemplo, diarreas. En general no hay que temer los peligros de un shock alimentario. Sin embargo, deben tomarse ciertas precauciones (tener preparados analépticos, antihistamínicos, prednisona, posición echada durante la prueba).

Para la comprobación de los síntomas objetivos se han descrito toda una serie de otros métodos.

Vigilancia continuada de la cifra de leucocitos y trombocitos

Al igual que en el shock experimental, aparece también eventualmente leucopenia tras la aplicación del antígeno. El índice de leucopenia aconsejado por VAUGHAN sirve, por lo general, de seguro criterio objetivo. El recuento de leucocitos se practica según la técnica

corriente antes y 20, 40, 60 y 90 minutos después de la administración del antígeno. Con el descenso de los neutrófilos en el hemograma diferencial o en la sangre venosa puede observarse un aumento de los eosinófilos.

Con su índice de trombopenia, STORCK, HOIGNÉ y KOLLER idearon otra prueba paralela al índice de leucopenia. Los intervalos de las respectivas vigilancias antes y después de la aplicación del antígeno son los mismos que en la prueba de Vaughan. Los trombocitos se cuentan en el microscopio de contraste de fases. Es significativo el descenso de un 15 por 100 por lo menos —por término medio un 26 por 100— en relación con la cifra inicial.

En contra de la prueba de Vaughan se ha objetado que en muchos casos seguros no aparece leucopenia alguna y que, por lo tanto, carece de una verdadera fuerza demostrativa. El índice de trombopenia, de técnica difícil, no es apropiado por ahora, según sus autores, para la práctica diaria.

Vigilancia del pulso, según COCA

Como método de exploración simple y valioso para fines diagnósticos prácticos se aconseja el llamado control pulso-dieta, ideado por COCA, bajo la aplicación del antígeno. El aumento de la frecuencia del pulso que se espera aquí debe sobrepasar claramente a la cuantía de la taquicardia que aparece también en el individuo normal tras la toma de alimentos (por término medio un aumento de 10 latidos por minuto). En los alérgicos vale como demostrativo en los casos positivos un aumento de 16 latidos por minuto. Se aconsejan vigilancias a intervalos de media hora tras la administración del antígeno. GRONEMAYER no considera este método como muy seguro.

Métodos de registro clínico-fisiológicos bajo la exposición al antígeno

Mucho más diferenciada, aunque menos apropiada como método sistemático a causa del complicado instrumental necesario, es la prueba de la exposición bajo el empleo de la «prueba metabólica», según SCHLEINZER, o el registro continuado de diversas magnitudes circulatorias, según MATHES.

El principio del método ideado por SCHLEINZER consiste en medir la saturación de oxígeno de la sangre arterial. El antígeno se aplica mediante un aparato de aerosol. El criterio estimativo del efecto antigénico se basa en que la saturación de oxígeno de la sangre desciende claramente. Esta investigación puede completarse mediante la neumometría, la espirometría y el neumotacograma.

El método ideado por MATTHES permite analizar el complicado curso de la reacción del shock —que, por cierto, puede modificarse de tal manera mediante la dosificación del antígeno que se evitan los peligros de una reacción anafiláctica— mediante la respectiva determinación de la respiración, de la saturación de O_2, del volumen hemático, de la presión sanguínea y de la frecuencia del pulso.

La vigilancia de la motilidad intestinal por medio de la sonda balón también permite sacar conclusiones diagnósticas. Mediante el empleo de la sonda de Miller-Abbot pueden registrarse quimográficamente modificaciones de la tensión que aparecen tras la administración del antígeno por aumento del tono y de la motilidad en diversos segmentos intestinales. Con todo, el fallo de los resultados depende de otros muchos factores. Depende del eventual estado vegetativo inicial y se modifica bajo el influjo de enfermedades concomitantes del hígado y del páncreas.

Exploraciones endoscópicas

Entre los métodos de exploración clínicos ya mencionados (véase pág. 559) ocupa la gastroscopia una posición especial toda vez que resulta también apropiada para la prueba de la exposición. Durante la reacción provocada con alimentos o fármacos aparece edema e hiperemia. Se observan preferentemente en el ángulo del estómago. Como substrato morfológico de alteraciones alérgicas de la mucosa se han descrito también manchas urticáricas de un blanco de porcelana en la región del cardias, erosiones, depósitos membranosos y aftas. Al enjuiciar la «gastritis» alérgica, basándose exclusivamente en los datos endoscó-

picos, deben tenerse prudentemente en cuenta las recientes observaciones realizadas por HENNING, HEINKEL y ELSTER.

Las investigaciones comparativas entre resultados gastroscópicos y biópsico-histológicos demuestran que los datos macroscópicos no permiten muchas veces sentar el diagnóstico de «gastritis». Por lo tanto, incluso para el enjuiciamiento de la gastritis alérgica será preciso esperar nuevas indicaciones. Según las investigaciones de HENNING y cols., es notable la relativa frecuencia de la eosinofilia en los hallazgos gastrobiópsicos, sobre todo en las fases tardías de la gastritis, y sin que pudiesen encontrarse puntos de apoyo clínicos o anamnésicos en favor de la génesis alérgica. Con respecto al citodiagnóstico del tubo gastrointestinal y a la exploración endoscópico-biópsica del hígado, puede consultarse lo ya dicho y los correspondientes capítulos de la parte clínica.

Diagnóstico roentgenológico

El diagnóstico roentgenológico ha adquirido una considerable importancia para el enjuiciamiento de las reacciones alérgicas del tubo digestivo bajo el contacto antigénico. La exploración bajo exposición al antígeno sólo debe emprenderse tras un breve período de eliminación, por término medio después de ocho días, pero en un caso dado también ya al cabo de 24 horas. HANSEN concede importancia a una exploración inicial realizada con un medio de contraste exento con seguridad de antígeno (sin adición de leche, chocolate u otros correctores del sabor). En el día de la exposición se administra al enfermo en ayunas, desde, por lo menos, 8 horas antes, una bebida de la siguiente composición:

120 c. c. de papilla de bario, 60 g de substancia antigénica, agua hasta completar 240 c. c. de líquido en total. A ser posible el enfermo debe ignorar que se ha agregado el antígeno. La exploración roentgenológica debe practicarse inmediatamente después de la aplicación del antígeno. Los controles se realizan al cabo de 1, 2, 3 y 6 horas. Además de la simple radioscopia gástrica y de las correspondientes radiografías en serie, HANSEN aconseja la quimografía prolongada para el mejor enjuiciamiento de las anomalías del tono. Los trastornos del tono y de la motilidad constituyen los datos más esenciales de las reacciones que se esperan bajo la exposición al antígeno.

En el estómago y duodeno aparecen reacciones edematosas difusas o circunscritas. Si descartamos un nicho ulceroso verdadero, el edema local puede simular la imagen de un nicho ulceroso o de un defecto de repleción carcinomatoso. En las tumefacciones difusas de la mucosa, la presencia de pliegues anchos y rígidos simula la imagen de una seudogastritis. Al mismo tiempo se inician anomalías secretoras. La motilidad puede estar alterada tanto en el sentido de hipotonía como de hipertonía, en cuyo caso puede observarse, junto a la atonía gástrica, un peristaltismo retrógrado. Las bruscas arritmias de tono se consideran como características (HANSEN). Eventualmente se ha descrito una estenosis duodenal consecutiva al edema.

Las alteraciones que se observan en el intestino delgado después del contacto con el antígeno recuerdan las imágenes de graves procesos inflamatorios de otra naturaleza. Junto al edema circunscrito y también difuso de los pliegues, se observa en el íleon un contenido anormal en gases y líquidos. Las anomalías del tono se manifiestan por imágenes que cambian en pocos minutos y van desde repleciones de asas «gruesas como un antebrazo» a una

luz intestinal «delgada como la mina de un lápiz» o como «un rosario». Debido al aumento de las secreciones aparecen imágenes grises y desvaídas «como café con leche» o, incluso, «como copos de nieve». El tránsito está a menudo extraordinariamente acelerado, de forma que el medio de contraste alcanza ya a los pocos minutos el intestino grueso. En otros casos está retardado, de suerte que la papilla permanece todo un día en el intestino delgado.

También pueden aparecer alteraciones fundamentalmente análogas en el intestino grueso, sobre todo en los cólicos mucosos. Se describen como repleción incompleta, espasmos y líneas exteriores de penumbra a causa del edema de la mucosa.

En otro lugar se informa sobre otras alteraciones radiológicas en el tubo digestivo observadas en las afecciones intestinales sospechosas de alergia, así como en la ileítis terminal o en la colitis ulcerosa.

La exploración roentgenológica de la vesícula biliar bajo el contacto con el antígeno revela la presencia de signos diversos, tales como la estasis hipertónica (espasmo del cístico), impregnación anormalmente persistente del conducto colédoco y reflujo del medio de contraste hacia el conducto hepático (espasmo o edema del esfínter de Oddi). Se habla asimismo de una «evacuación acelerada» y de «una estasis hipotónica».

Estas alteraciones son tan impresionantes que no pasaremos ante ellas sin vacilar. Las mismas imágenes podemos encontrarlas también en casos de alergia no digestiva, como, por ejemplo, en el asma y en la jaqueca. Alteraciones análogas las observamos también en neurasténicos con el simple empleo de sulfato de bario, e incluso en niños sanos. Desempeñarían aquí un papel esencial, no sólo el estado vegetativo inicial del sujeto explorado, sino también las peculiaridades fisicoquímicas de los productos alimenticios agregados a la papilla de bario. Así, FRAZER y cols. han comprobado que ya la simple adición de soluciones hipertónicas, de mezclas de ácidos grasos y de cambios en el pH, puede provocar tales anomalías del tono y de la motilidad, las cuales se valoran en sentido positivo en la prueba de la exposición al antígeno. Finalmente, los resultados de la experimentación hasta ahora publicados, pierden en parte su valor también por el hecho de que la comparación de los datos objetivos tomados antes y después del contacto antigénico muestra claramente que desde el punto de vista anatómico no corresponden siempre a las mismas zonas del estómago o del intestino delgado.

Por los motivos citados se comprende la necesidad de comprobar debidamente el valor de la exploración roentgenológica bajo la exposición al antígeno mediante exploraciones en serie en un extenso material de comparación.

Diagnóstico cutáneo

Según HANSEN, las pruebas cutáneas representan una exploración básica a la que no debe renunciarse en ningún caso.

Podemos prescindir de una exposición detallada de las particularidades técnicas. Entran en consideración la prueba intracutánea y la prueba epicutánea. La prueba intradérmica ofrece las ventanas de que es mínima la lesión mecánica de la piel (en oposición a la prueba con escarificación) y de que es posible dosificar el antígeno con exactitud, en oposición a lo que

ocurre con la mayoría de los restantes métodos cutáneos. Por otro lado, pueden probarse al mismo tiempo varios antígenos y diluciones de antígenos. La prueba epicutánea puede practicarse bajo la forma de prueba con parche o en pomada. Es apropiada, por ejemplo, para la comprobación de determinados antígenos alimentarios (hojas de plantas que se aplican en su totalidad). Puede emplearse también la oftalmorreacción (por ejemplo, ante una sospecha de alergia medicamentosa). En todo caso es «conditio sine qua non» el operar con la más rigurosa asepsia.

El resultado consiste en las reacciones precoces y las tardías. Entre ambos tipos de reacción existen diferencias esenciales.

La reacción precoz es un fenómeno funcional condicionado por trastornos de la permeabilidad. De ahí que curse predominantemente con reacciones exudativas. La reacción tardía (la llamada «delayed test» de tipo tuberculínico), que aparece sólo al cabo de 8 a 24 horas, se desarrolla a partir de una reacción edematosa inicial que se convierte en una inflamación granulomatosa. La reacción precoz se considera un fenómeno puramente alérgico. Se puede demostrar la presencia de reaginas circulantes (reacción de Prausnitz-Küstner positiva). La reacción tardía tendría por base la existencia de anticuerpos fijados a los tejidos, sin reaginas circulantes, y ya sería expresión de una cierta inmunidad. En la reacción intradérmica y con el fin de mejorar los resultados se aconsejan las modificaciones siguientes: la adición de suero de prueba a la «solución test» y la digestión de la «solución test» mediante jugo gástrico o secreción duodenal. En el último caso se supone que la reacción alérgico-alimentaria se dirige, más que a la propia proteína, a un producto del desdoblamiento.

Sin embargo, es precisamente en la alergia alimentaria o gastrointestinal donde se discute el valor del diagnóstico cutáneo. Son muchos los autores que lo consideran impreciso e inseguro. La objeción de que la deficiente experiencia técnica sea la causa de los resultados incorrectos queda desvirtuada por la concordancia de las experiencias publicadas. Existen observaciones demostrativas de que en casos de alergia indudable se obtuvieron resultados negativos y, al revés, resultados positivos en sujetos evidentemente sanos. También se han comunicado resultados positivos en casos en los que después otra substancia se reveló como antígeno, y viceversa. Los defensores del método suponen que los resultados incorrectos pueden depender del proceso de desnaturalización durante la cocción de las soluciones o bien por los desplazamientos del pH. Hay que contar también con la posibilidad de que en una alergia de órgano la piel no reaccione de un modo alérgico, ya que no posee anticuerpos, y quizá también porque sólo existan anticuerpos incompletos.

Más segura parece en todo caso la reacción de Prausnitz-Küstner. Su principio consiste en que con el suero del sujeto que se examina se transmiten los anticuerpos circulantes a la piel de la persona sana que sirve de testigo. La reacción antígeno-anticuerpo tiene lugar por disparo lejano. El antígeno puede ser incorporado también a la persona testigo de un modo natural. Tras su resorción desencadena una reacción precoz que en el 80 por 100 de los casos tiene que resultar positiva. Se consigue también después de la aplicación rectal del antígeno.

Una modificación de este procedimiento consiste en la inhalación del antígeno empleando un aparato de aerosoles. Eventualmente puede emplearse también el procedimiento de Königstein-Urbach. En lugar del suero problema se transmite aquí de un modo pasivo a una persona testigo sana el contenido acelular de una vesícula de cantáridas obtenido por punción. La reacción antígeno-anticuerpo se desencadena al cabo de 24 horas mediante la aplicación intradérmica del antígeno en el sitio donde se inyectaron los anticuerpos. En este caso aparece una reacción tardía. En principio se transmite aquí, en lugar de anticuerpos circulantes, anticuerpos fijados a los tejidos. Este método tiene que resultar apropiado para la demostración de anticuerpos en la alergia medicamentosa.

Diagnóstico serológico

Dado que la reacción de Prausnitz-Küstner no resulta tampoco siempre positiva, sobre todo en los antígenos medicamentosos, debería recurrirse por fin, en todos los casos, junto al diagnóstico cutáneo, a los métodos serológicos. Entran en consideración las técnicas siguientes:

Métodos de precipitación. Pueden practicarse de un modo simple según la técnica de UHLENHUTH (prueba del anillo). Resulta también apropiado el procedimiento de Agar-gel de OUDIN o de DUCHTERLONY. Renunciamos aquí a exponer detalles de técnica, por lo que remitimos al lector a la literatura oportuna. Asimismo merece ser citado el método de la inmunoelectroforesis de GRABAR, es decir, la combinación de la técnica del gel y de la electroforesis. No obstante, es más apropiada para resolver problemas científicos que de orden diagnóstico práctico. Los métodos citados presuponen la existencia de un anticuerpo precipitable. Además, el anticuerpo tiene que haber alcanzado en la sangre una concentración relativamente elevada. Hasta este momento se han demostrado anticuerpos precipitables en la mayoría de todos los factores antigénicos que entran en consideración. En alergia alimentaria sólo han sido pediatras los que han demostrado la existencia de precipitinas contra la leche de vaca. En la alergia medicamentosa entran en consideración diversos métodos serológicos. Las reacciones de precipitación también están indicadas en la demostración de alérgenos bacterianos y parasitarios.

En la alergia alimentaria MOGENA aconsejó, entre los métodos de aglutinación, la técnica del colodión de Cannon y Marshall. Nosotros mismos disponemos de una experiencia cuantiosa sobre esta técnica, pero nos parece poco apropiada para los inexpertos a causa de las numerosas causas de error posible de que adolece. Más simple y segura es la reacción de hemoaglutinación de Boyden.

Las investigaciones comparativas con ambos métodos nos han demostrado la superioridad de este último método. Esta reacción presupone que el antígeno existe en forma apropiada, es decir, en estado susceptible de absorción, a fin de que pueda ser fijado en la superficie del sistema portador (eritrocitos). En opinión de MOGENA, tiene la ventaja de que así también pueden demostrarse anticuerpos incompletos. Lo hemos empleado con éxito para la demostración de anticuerpos contra antígenos alimentarios y medicamentosos.

En la alergia medicamentosa, que cursa con leucopenia, puede intentarse también una explicación patogenética mediante la aglutinación leucocitaria (con respecto a los detalles de técnica, consúltense los trabajos de MIESCHER y MOESCHLIN). Finalmente, para la demostración de factores antigénicos-medicamentosos, HOIGNÉ y cols. han empleado el principio de la medición del enturbiamiento. Este método ya había sido empleado para la demostración de anticuerpos contra antígenos alimentarios (KRAINICK). Las reaginas específicas del suero del alérgico deben experimentar al contacto con extractos antigénicos acuosos «in vitro» reacciones de enturbiamiento medibles por medios nefelométricos. El mecanismo de reacción se relaciona con numerosos factores séricos.

Para la demostración de antígenos bacterianos, KAEMMERER y cols. aconsejan la determinación de una antitriptasa específica dirigida contra triptasas bacterianas.

En las alergias alimentarias debe resultar apropiada la demostración de una proteína específica en la orina bajo el empleo de una modificación del procedimiento de ABDERHALDEN con micrométodo.

IV. Clínica

1) La participación del tubo gastrointestinal en el shock anafiláctico generalizado y en los procesos hiperérgicos

Según nos demuestra la experiencia, las reacciones alérgicas agudas son desencadenadas por un gran número de factores antigénicos, animados e inanimados. Estos factores pueden mostrarse activos por diversas vías, parenteral y enteral. Entre los antígenos activos por vía parenteral desempeñan un papel de primer orden los sueros, las vacunas y las proteohormonas (ACTH e insulina).

El cuadro clínico de la reacción serogenética y postvacunal es el shock anafiláctico, en el que el tracto digestivo, junto con otros muchos órganos, actúa de participante. Además de náuseas y diarreas, a veces aparecen reacciones edematosas y hemorragias difusas. La cuantía y la gravedad de la reacción de shock incipiente dependen de otros factores, como, por ejemplo, de una infección latente. Tanto RÖSSLE, como HANSEN, comunican las consecuencias letales que aparecen tras una vacunación antitífica precedente, poco antes o poco después de haber tenido lugar la infección tífica. Las reacciones hemorrágicas que aparecen en estos casos en el tubo gastrointestinal se designan bajo el nombre de fenómeno de Sanarelli-Schwartzmann.

Entre las enfermedades generales desencadenadas por vía infectoalérgica, y en las que participan estómago e intestino, merece citarse la púrpura hemorrágica. Algunos autores han hecho verosímil la alergia alimentaria en el caso de la púrpura hemorrágica con sintomatología intestinal. Otros autores citan como causas los alérgenos medicamentosos y parasitarios (gusanos).

El cuadro clínico cursa con hemorragias en medio de síntomas intestinales amenazantes y dramáticos (abdomen agudo). La exploración endoscópica permite reconocer una diátesis hemorrágica de la mucosa gástrica e intestinal.

Aunque excepcionalmente, la periarteritis nudosa y el lupus eritematoideo desempeñan un papel etiológico significativo. Este grupo de enfermedades es con frecuencia larvado. Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer también en primer plano como signo de una afección de la vesícula biliar o del páncreas. Las náuseas y los síntomas abdominales agudos con íleo son a veces las manifestaciones predominantes del cuadro clínico. En ocasiones, la enfermedad se manifiesta bajo el cuadro de un ulcus péptico. Se ha descrito también una enteritis hemorrágica y una colitis ulcerosa.

Finalmente, se describen reacciones alérgicas alimentarias y medicamentosas que, de vez en cuando, discurren bajo el cuadro del gran shock anafiláctico, acompañado de manifestaciones por parte del tubo gastrointestinal. De estas diversas formas de aparición de procesos desencadenados por vía hematógena o condicionados por una afección mesenquimatosa generalizada y en los que la participación de los órganos digestivos debe considerarse como expresión parcial de los mismos, hay que separar aquellas reacciones alérgicas que se manifiestan bajo la forma de enfermedades aisladas del estó-

mago o de segmentos aislados del intestino. También aquí aparecen fragmentos de shock, tales como urticaria o edema de Quincke, junto a la genuina afección gástrica o intestinal, y reina la noción de que aquí se trata de la expresión conjunta de una acción antigénica hematógena. Pero tales manifestaciones son entonces más bien síntomas guías que pueden servir de indicios valiosos para diagnosticar una enfermedad de los órganos digestivos, cuya patogenia se nos aparecía poco clara.

Finalmente, SIEGAL describe una peritonitis paroxística benigna de etiología alérgica. El cuadro clínico consiste en manifestaciones generales abdominales, tales como eructos, mareos, náuseas, tensión abdominal, dolor abdominal y sensibilidad a la presión. Existe reacción febril y retención de heces. En la laparatomía aparecen inyectados los vasos subserosos del peritoneo visceral. Como señal de alergia existe eosinofilia sanguínea. Pero fuera de esto no ha sido posible aportar pruebas exactas de alergia.

2) Clínica de las enfermedades alérgicas primarias del tubo gastrointestinal

La existencia de alteraciones circunscritas y extensas en la mucosa de todo el tubo digestivo, de origen alérgico, se tiene por segura a la luz de numerosas observaciones aisladas. Los síntomas patológicos que se observan aquí ofrecen generalmente el cuadro de una inflamación que, según la causa, puede evolucionar de un modo agudo, recidivante o crónico. Si descontamos determinadas peculiaridades morfológicas en un caso dado, como, por ejemplo, reacción edematosa y eosinofilia, las manifestaciones patológicas no suelen presentar detalle alguno que hable en favor de su origen alérgico. Sólo una comprobación diagnóstica cuidadosa nos conducirá, en la mayoría de tales casos, hacia una aclaración de su patogenia.

Cavidad bucal

Como causas de reacciones alérgicas de la cavidad bucal, URBACH ha mencionado, sobre todo, además de los factores alimentarios, los antígenos por contacto, como cosméticos (lápiz de labios, pasta dentífrica), y los productos utilizados para el cuidado de los dientes. También SPRENG ha insistido de un modo especial sobre la gran importancia de los cosméticos, productos dentífricos y para la limpieza de las prótesis dentales y del material de prótesis odontológicas, amalgamas y otras aleaciones metálicas, materiales sintéticos como Akrylat. GUTMANN comunica la alergia por fresas con participación de la faringe. HANSEN llama la atención sobre los huevos y la carne de pollo como factores alérgicos. Además de los alimentos entran también en consideración los medicamentos. SIDI y CASALIS inculpan a diversos medicamentos (barbitúricos, derivados de la pirazolona y sulfamidas).

Se discute también sobre una posible alergia al frío de la cavidad bucal (tras el consumo de helados). En tales casos encontramos edemas angioneuróticos de la mucosa bucal. Como manifestaciones clínicas aparecen cuadros diversos. Subjetivamente se aqueja picor, prurito o quemazón y a veces

también náuseas y alteraciones del gusto. Las alteraciones objetivas han sido agrupadas por URBACH bajo el nombre de Stomatopathia allergica. Se trata aquí de cuadros diversos de una gingivitis, queilitis, glositis y faringitis. La «lengua alérgica» se observaría, sobre todo en los niños, como manifestación precoz de una hipersensibilidad. Al principio muestra una rubicundez a modo de guirnalda en los bordes y, después, el cuadro de la llamada lengua cartográfica. En los casos agudos existe las más de las veces edema, tumefacción de labios y lengua. Se describen también reacciones vesiculares, herpes labial y aftas. En las reacciones alérgicas por contacto predominantemente crónicas, como las descritas por SPRENG, en relación causal con aleaciones metálicas y productos artificiales, aparecen, junto a rugosidades circunscritas del tipo del «canker sores» y de la «coated tongue», inflamaciones granulomatosas y eritemas.

Desde el punto de vista diagnóstico, se aconsejan principalmente la dieta de eliminación y la prueba de la exposición al alérgeno. El análisis de los antígenos por medio de las pruebas cutáneas resulta enojoso y complicado a causa de la multiplicidad de posibles factores antigénicos. Junto a las pruebas cutáneas se aconsejan las correspondientes pruebas en la mucosa.

Parótida

El contacto con productos medicamentosos y también alimentarios se aduce también como causa de una parotiditis alérgica. SWINNY publica 25 casos de parotiditis alérgica en los que una de las causa fue el trigo. Clínicamente se encuentra el cuadro de un edema de la parótica, o sea, en cierta manera, un edema de Quincke localizado. Eventualmente aparecen recidivas por la misma causa, lo cual sirve al mismo tiempo de indicación sobre la naturaleza alérgica de la enfermedad.

Como pruebas diagnósticas sirven, además de la eosinofilia de la secreción parotídea, que eventualmente es muy intensa, la prueba de la exposición y la dieta de eliminación. Las cutirreacciones pueden emplearse también en los casos positivos para asegurar la especial condición patogenética de semejantes formas de parotiditis.

Esófago

Son numerosas las causas que pueden provocar una esofagitis. Ésta aparece a menudo tras determinadas enfermedades infecciosas, como escarlatina y neumonía. Es verosímil que en tales casos intervengan etiológicamente reacciones infectoalérgicas. Es también muy posible que la infección haya actuado de guía para una noxa de acción alérgica a través de un fármaco o de un alimento. En las observaciones publicadas se inculpan a productos alimenticios, tales como leche, huevos y yemas de huevo, carne de pollo, ostras y fresas. Las molestias subjetivas son, por lo general, poco acusadas o se expresan como un hormigueo o quemazón retrosternal. El cuadro clínico corresponde en esencia al de una enurticaria o un edema de Quincke. Como forma especial de la esofagitis alérgica se describe la esofagitis aftosa. En otros

casos puede predominar el edema alérgico y dar lugar a una estenosis completa. También el cardiospasmo obedecería eventualmente a factores alérgicos.

Para el diagnóstico sirve lo dicho anteriormente.

El hecho de que las cutirreacciones fuesen negativas indicaría que los anticuerpos estarían fijados en los tejidos enfermos y no se hallarían en la piel.

Estómago

Bajo la denominación de gastropatía alérgica se comprende toda una serie de manifestaciones patológicas gástricas, heterogéneas en cuanto a su esencia y modalidad evolutiva, y se hace referencia a una génesis unitaria. RICHET ya opinaba que la alergia alimentaria era una causa de enfermedades gastrointestinales mucho más frecuente de lo que se creía generalmente posible. De hecho, autores como ROWE consideran su proporción como muy elevada. Según HANSEN, el 30 por 100 de todas las enfermedades gástricas deben atribuirse a una génesis alérgica. Desde el punto de vista gastroenterológico esta proporción parece ser muy elevada. Sin embargo, no existe un material abundante de investigaciones sistemáticas con seguridad estadística.

Entre las causas de la gastropatía alérgica, ADELSBERGER y MUNTER, así como URBACH, mencionan los alimentos, productos farmacéuticos, bacterias, hongos y gusanos.

Aun cuando se insiste una y otra vez en que la alergia alimentaria no siempre es idéntica a la alergia gastrointestinal, no deja de ser curioso que las afecciones alérgicas del estómago, como las del resto del aparato digestivo, se relacionan las más de las veces con antígenos alimentarios. Tanto KÄMMERER, como MOGENA, hacen hincapié sobre la importancia patogenética que tienen también los antígenos polínicos en las afecciones gástricas agudas.

Entre los antígenos alimentarios, en la infancia, predominan la leche y el cacao, así como la albúmina de huevo. Se indican también como antígenos los hidratos de carbono, las grasas de origen animal, las proteínas vegetales, la fruta y las verduras, aunque otros autores se muestran ascépticos a este respecto. En los adultos, el espectro etiológico de los antígenos alimentarios es esencialmente más amplio, habida cuenta de la general variabilidad de su manera de alimentarse. Junto a diversas clases de carne y de pescado, cereales, trigo y legumbres, los medicamentos desempeñan un papel importante. Las infecciones intestinales, así como las afecciones parasitarias (ascárides) desempeñarían un papel como guías de una reacción alérgicoalimentaria. Pueden actuar también primariamente como factores alérgicos. Sobre la importancia de los factores bacterianos, se hace mención oportunamente en otro lugar.

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Entre las molestias subjetivas destacan, sobre todo en la fase aguda, además de una sensación de opresión y plenitud, los dolores y la pirosis. El dolor es expresión de los trastornos del tono y de la motilidad descritos en la introducción (véase pág. 552). Se percibe como un espasmo. En la infancia predominaría el pilorospasmo.

En las afecciones predominantemente crónicas el dolor pasa, con frecuencia, a segundo término. Las molestias son indeterminadas y corresponden, en cierta manera, al complejo sintomático del distónico vegetativo. El

alérgico gástrico crónico aparece, por lo tanto, como un neurótico, sobre todo cuando su diagnóstico permanece confuso y fracasa su tratamiento. El estómago nervioso tendría, en gran parte, un origen alérgico alimentario. Los vómitos periódicos constituyen un síntoma guía. Las afecciones gástricas de curso explosivo y aparición estacional deben ser sospechosas de alergia. A veces se observa una hemorragia gástrica aguda como signo de una reacción alérgica de la mucosa. Según HURST, la alergia farmacológica parece tener una cierta importancia. Nosotros mismos (*) pudimos observar una hemorragia mortal en una enferma que durante un año había tomado diariamente antibióticos por vía oral. En la autopsia pudo descartarse el origen orgánico de la hemorragia.

Se describen varias formas de gastropatía alérgica.

El edema agudo de la mucosa puede aparecer en forma difusa o focal. Corresponde, por tanto, a un edema angioneurótico con localización preferente en el ángulo gástrico y en el antro.

La gastritis aftosa se presenta como una manifestación de una alergia alimentaria, hecho considerado como verosímil por diversos autores. Se acompaña a menudo de estomatitis y esofagitis aftosas. La gastritis membranosa fue descrita por KORBSCH y también por HANSEN como expresión de una reacción alérgica en relación con urticaria y otros síntomas alérgicos.

Bajo la denominación de gastritis eosinófila, SWARTS y YOUNG describen algunas observaciones propias y discuten la literatura concerniente. Entre las molestias subjetivas destacan la acuidad y la remisión espontánea. En algunos casos se observan recidivas. Objetivamente se encuentra eosinofilia marcada en la submucosa, sobre todo en los alrededores de los vasos. En la sangre puede llegar la eosinofilia hasta un 63 por 100. En el diagnóstico diferencial insisten los autores en que no existe relación alguna con el granuloma llamado eosinófilo del estómago; se descartan también formas tumorales linfogranulomatosas, así como otras que cursan con eosinofilia. No se encontraron parásitos. En ninguno de los casos se pudo demostrar la presencia de verdaderos factores alérgicos. En un caso, URBACH cita el tabaco como posible antígeno para el desencadenamiento de una gastritis eosinófila. Como forma especial de la gastritis alérgica describe también en la actualidad una gastritis de forma variólica. El cuadro de esta gastritis es idéntico al de la gastritis erosiva descrito mucho antes por HENNING y SCHATZKY. Es dudoso hasta qué punto debe considerarse aquí a la alergia como causa fundamental. Para este cuadro, al igual que para todas las otras formas de aparición, rige la norma de que los simples datos morfológicos no permiten sacar conclusión patogenética alguna.

Finalmente, se estudian otros tres cuadros patológicos relativamente excepcionales, la linitis plástica, el granuloma gástrico nodular eosinófilo y la hipertrofia pilórica con infiltración eosinófila, como formas de aparición de una reacción alérgica primaria del estómago. Pero aquí conviene ser precavidos, ya que el simple hallazgo de eosinofilia no debe ser interpretado, en

(*) Referata de la II Sesión de la Dtsch. Ges. f. Allergie u. Asthmaforschung. Dresden (1956).

modo alguno, como indicio seguro de alergia. Entre los trastornos predominantemente funcionales que afectan a la motilidad gástrica, aparecen en la reacción alérgica alimentaria aguda, sobre todo, espasmos. Tanto en la infancia, como en la edad adulta, el pilorospasmo desempeña un papel predominante entre los trastornos funcionales del estómago de origen alérgico. Hemos de hacer constar, finalmente, que en las enfermedades difusas de la pared gástrica faltan casi por completo las comprobaciones biópsico-histológicas.

La proporción de la alergia en la etiología del ulcus gástrico y duodenal se valora muy diversamente. Mientras que algunos autores dan porcentajes relativamente elevados, de un 30-40 por 100, otros consideran que su proporción es insignificante. La literatura correspondiente hace referencia tan sólo a algunas observaciones aisladas que insinúan como probable la etiología alérgica de los casos correspondientes.

La aparición de signos alérgicos generales en los ulcerosos (eosinofilia, urticaria, aumento del contenido histamínico) la estiman algunos autores en un 10 por 100, otros en un 86 por 100. La diversidad de tales resultados demuestra que la valoración del porcentaje de las manifestaciones alérgicas depende tanto de la composición del material casuístico como del campo visual momentáneo del autor.

Como causas del ulcus alérgico se inculpan a los mismos factores que para la etiología de la gastritis. Los factores alimenticios (leche, huevos, carne, pescado, legumbres) desempeñan el papel principal. También se discute una etiología infectoalérgica del ulcus. No obstante, siempre será preciso tomar en consideración la coincidencia de varios factores endógenos. Entre los mismos también cabe citar el estudio de los anticuerpos.

Como detalle característico del cuadro clínico del ulcus alérgico se considera la acuidad de su evolución. HANSEN hace observar la identidad existente entre semejante «ulcus accesional» y la modalidad evolutiva de un ulcus provocado experimentalmente. La rápida tendencia a la curación parece ser también un signo distintivo de esta forma de ulcus.

Con respecto al diagnóstico y esclarecimiento de las afecciones gástricas de origen alérgico desempeña ya la anamnesis un papel importante. En los casos de gastritis y ulcus gastroduodenal permite reconocer a menudo la existencia de una alergia alimentaria o medicamentosa desde mucho tiempo antes. Un interrogatorio cuidadoso permite descubrir también factores heredofamiliares que son esenciales en la enfermedad ulcerosa.

Entre los datos objetivos se concede una cierta importancia a la eosinofilia hística existente en los bordes de viejas úlceras. Pero lo decisivo para el esclarecimiento patogenético sigue siendo el diagnóstico específico, las pruebas cutáneas, la prueba de la exposición al alérgeno, los controles roentgenológicos y los dietéticos. Pero el valor de las cutirreacciones se considera precisamente aquí, tal como se dijo anteriormente, como dudoso. Las pruebas de exposición bajo control roentgenológico sólo descubren en esencia anomalías en el funcionamiento de la motilidad gástrica. La comprobación de un ulcus roentgenológicamente, al igual que la restante sintomatología ulcerosa, no

demuestra una etiología específica. Los valores de acidez tienen asimismo un significado puramente inespecífico. El control dietético ofrece resultados más fidedignos, sobre todo la dieta de eliminación, para el esclarecimiento patogenético de una afección ulcerosa. Se insiste finalmente en que la naturaleza alérgica de una enfermedad gastrointestinal adquiere muchas veces una mayor verosimilitud cuando concurren otros indicios alérgicos, como urticaria y jaqueca.

Intestino delgado

El intestino es el órgano de la desintegración proteica fermentativa y de la resorción albuminoidea. Esto haría comprensible su papel como órgano de choque en el contacto antigénico. Se halla sometido al influjo inmediato de las proteínas y de sus productos de desintegración. Pero es digno de mención que el duodeno se afecta de un modo relativamente excepcional bajo el contacto antigénico.

Como causas de enfermedades alérgicas del duodeno entran en consideración, según HANSEN y UTHGENANNT, los mismos factores alimenticios que conducen a las correspondientes afecciones gástricas.

Las manifestaciones clínicas son esencialmente las mismas que las observadas en el estómago. En los casos agudos aparecen reacciones edematosas. Pueden provocar estenosis. Con frecuencia son manifestaciones parciales de un edema de Quincke múltiple que aparece en el territorio de todo el tubo digestivo.

El complejo sintomático del ulcus duodenal alérgico se revelaría, a veces, con la seguridad de un experimento mediante la correspondiente demostración del antígeno.

HANSEN publica un caso de alergia monovalente a la leche en el ulcus duodenal. En favor de la peculiaridad patogenética hablaban aquí las pruebas de exposición y de eliminación, e incluso el diagnóstico cutáneo. Por lo demás, admite el autor que un ulcus duodenal crónico puede desarrollarse a partir de otro primariamente alérgico. El curso ulterior no debe relacionarse siempre con la causa primaria. De esta manera se explica quizá el fracaso de la desensibilización específica.

Como reacción alérgica del yeyuno se discute también en la literatura médica actual el síndrome de Dumping.

En la introducción se hizo referencia a la importancia del estómago operado para el desarrollo de reacciones alérgicas en el tubo gastrointestinal (véase pág. 555). En la sintomatología de las manifestaciones generales después de la resección gástrica, el síndrome del Dumping constituye un especial complejo sintomático. Su patogenia no está, en modo alguno, aclarada. Sin embargo, algunos autores creen en la importancia de los factores alérgico-alimentarios.

Las manifestaciones clínicas consisten en sudoración, descenso de la tensión arterial y taquicardia. Como síntomas subjetivos aparecen vértigo, náuseas, dolor epigástrico y cefalea.

En favor de la etiología alérgica podría ser demostrativo la aparición de fragmentos de shock, tales como urticaria, así como el influjo de la terapéutica antialérgica sobre el síndrome y sus manifestaciones acompañantes.

La enteritis alérgica aguda se observa prácticamente desde la infancia hasta la vejez. Según la opinión de autores clínicos, especialmente de pediatras, desempeña un gran papel entre las enfermedades intestinales. Como causas entran, en consideración sobre todo, los factores alimentarios, es decir, las proteínas de la alimentación (leche de vaca, distintas clases de queso, albúmina de huevo, levadura de cerveza, legumbres, naranjas, pescados, cangrejos, langostas, ostras y caracoles). Las infecciones intestinales pueden ser desencadenantes. Pero con frecuencia la etiología resulta completamente oscura y sólo por el camino de la intervención quirúrgica, que aparece necesaria, se llega a obtener una pista a través del examen histológico.

El cuadro clínico corresponde a veces al shock anafiláctico. Existe un síndrome de colapso con fiebre y manifestaciones abdominales agudas. La clínica francesa conoce también el cuadro agudo como «grande anaphylaxie alimentaire». Los signos del íleo dinámico destacan en primer lugar. La agudeza de los síntomas clínicos hacen pensar en un íleo, una trombosis de las venas mesentéricas con infarto, en una apendicitis o en una ileítis terminal aguda. De ahí que en caso de duda sea imprescindible la intervención quirúrgica. Entonces en la laparotomía se encuentra, a veces, un líquido seroso hemorrágico, así como hemorragias en la mucosa. Microscópicamente existe un edema subseroso vítreo y una marcada eosinofilia. M. J. GUTMANN comunica el caso de un enfermo que sufrió 7 recidivas de «íleo sine materia» y que fue sometido cada vez a la correspondiente laparotomía. Como causa pudo demostrarse una hipersensibilidad frente a la levadura de cerveza. R. GUTMANN comunica el caso de una enferma que sufría unas crisis de dolor, súbitas e intensas, y en la que aparecían síntomas abdominales por los que fue operada sucesivamente cuatro veces de los anejos, del apéndice y de la vesícula biliar, hasta que finalmente pudo ser liberada de sus molestias accesionales mediante un tratamiento desensibilizante con peptona. Otros autores comunican observaciones análogas. Sin embargo, pueden faltar también las manifestaciones de irritación peritoneal.

VAN DAMME y SNOEKS publican un caso de enteritis alérgica aguda de curso fatal tras el consumo de caracoles. En la autopsia se encontraron varias úlceras yeyunales recientes.

La alergia del intestino delgado desempeña un papel importante en pediatría. Según la opinión de los autores, los factores alimentarios adquieren aquí actividad alérgica, porque el intestino de los niños de corta edad no dispone todavía de una suficiente actividad fermentativa y porque en este momento sigue siendo fisiológica una mayor permeabilidad.

El cuadro clínico está caracterizado por la dispepsia del lactante, los dolores periumbilicales y la celiaquía. El cólico umbilical es un síntoma polietiológico, cuya génesis nutritivo-alérgica representa tan sólo un caso especial, como hacen resaltar KUNDRATITZ y también otros autores. En cambio, la causa de la celiaquía se estudia de nuevo desde el punto de vista alérgico-alimentario.

Además de la albúmina de la leche, se consideran fundamentalmente como agentes patógenos los almidones de trigo y centeno. Pero las investigaciones recientes han hecho verosímil la idea de que el almidón puro de trigo sea inofensivo. Se tiene más bien por seguro que la gliadina, un componente del gluten en la albúmina del trigo, despliega actividades nocivas. Según FRAZER, así como KRAINICK, dichos síntomas corresponden en realidad a reacciones alérgicas. Según la opinión de otros autores, no está claro si la alergia demostrada en tales casos es causa o consecuencia de la celiaquía.

El cuadro clínico de la celiaquía lo damos por sabido. La demostración diagnóstica se lleva a cabo de la manera habitual mediante las pruebas de exposición y de eliminación. Tanto FRAZER como KRAINICK pudieron desencadenar a manera de crisis el síndrome celiaquía mediante la adición de gliadina a la dieta exenta de antígeno. DICKE, WEIJERS y VAN DE KRAINICK indican la importancia de la dieta de eliminación. Para el esclarecimiento patogenético KRAINICK emplea la técnica serológica de Hoigne (véase pág. 561).

Como forma especial de la enteritis alérgica aguda algunos autores también describen, por fin, la enteritis necroticans.

El cuadro clínico muestra un comienzo explosivo con síntomas de shock, vómitos y meteorismo con diarreas hemorrágicoacuosas. El hallazgo de una eosinofilia en las heces y además la imagen morfológica de una tumefacción de la mucosa con edema hemorrágico de la submucosa, hinchazón fibrinoide y eosinofilia junto a necrosis, perforación y peritonitis, hace verosímil, según la opinión de los autores citados, que se trate de una etiología alérgica al observar una cierta analogía con los cuadros anteriormente descritos. Pero hay que tener bien presente que semejante suposición carece de pruebas convincentes.

Entre las enfermedades inflamatorias de curso crónico del intestino delgado figura la enteritis regional terminal, cuyas relaciones patogenéticas con la alergia son objeto de discusión. La etiología de esta enfermedad no está aclarada. No se ha demostrado la presencia de factores infecciosos.

Su aparición hereditariofamiliar hace suponer que en el desarrollo de la enfermedad intervienen momentos constitucionales. HANSEN llama la atención sobre observaciones aisladas que podrían hablar en favor de que ciertos alérgenos alimentarios, como la leche, pueden contribuir etiológicamente al mantenimiento del proceso. Sin embargo, hace hincapié en que la etiología alérgica no ha podido ser demostrada de un modo seguro en ninguno de los casos hasta ahora investigados.

El cuadro clínico con brotes y recidivas, la aparición de equivalentes del shock, la comprobación de tumefacciones en la mucosa con reacción eosinófila del tejido y presencia de eosinófilos en las heces y en la sangre constituyen otros tantos indicios en favor de una etiología alérgica, tal como ha sido seriamente considerado por toda una serie de autores. También el cuadro morfológico, que hace pensar en una afección primaria inflamatoria de tipo granulomatoso del tejido linfático, insinúa, según RACHET y BUSSON, la posibilidad de que se trate de una reacción alérgica. Faltan, sin embargo, las demostraciones correspondientes en apoyo de semejante interpretación.

Intestino grueso

Como enfermedad alérgica clásica del colon tenemos a la colitis mucosa. STRUMPELL la bautizó ya precozmente con el nombre de asma intestinal. La enfermedad afecta predominantemente al sexo femenino en la edad media de la vida. No obstante, también se observa en la infancia. También aquí parece verosímil su etiología alérgica predominante. En la mayoría de los casos se trata de personas neuróticas.

Entre las causas de la colitis mucosa se encuentran, con cierta regularidad, además de factores psicosomáticos, puntos de referencia para sostener una degeneración constitucional, sobre todo una diátesis alérgica heredofamiliar. El asma, la urticaria y otras manifestaciones análogas se encuentran en la misma progenie. No siempre es posible separar la etiología neurótica de la enfermedad de la alérgica. Entre los factores alérgicos hay que mencionar los alimentarios, bacterianos y parasitarios. Como alérgenos alimentarios se citan la leche, los huevos, el trigo, el chocolate, las patatas, los tomates, las espinacas y el ruibarbo. Algunos autores señalan la importancia etiológica de los endoalérgenos, es decir, de bacterias y lombrices.

También aquí se encuentran analogías con el asma bronquial, en el que las noxas bacterianas y de otra clase preparan el terreno para una afección alérgica. Se comunican casos aislados de alergia por contacto al usar el lápiz de labios (bromofluoresceína).

El cuadro clínico tiene, al igual que el asma bronquial, un carácter de acceso. Las molestias subjetivas llevan la marca del cólico. Duran minutos, horas o días. Son con frecuencia ligeras, pero a veces amenazadoras. Se observan reacciones de colapso. Los datos clínicos generales son insignificantes y atípicos. No existe ni fiebre ni aceleración de la hemosedimentación. El cuadro hemático muestra tan sólo eosinofilia. Son características las deposiciones mucosas o seudomembranosas.

Para el diagnóstico entran en consideración las mismas medidas que fueron descritas en capítulos anteriores. Se aconseja, sobre todo, la investigación de parásitos intestinales y la exclusión de noxas bacterianas y de infecciones focales.

La rectoscopia permite reconocer la presencia de una mucosa roja clara recubierta de acúmulos de moco. Faltan las hemorragias. El examen microscópico permite descubrir en las masas de moco la presencia de abundantes eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. La exploración radiológica descubre espasmos e irritación de la mucosa durante la crisis aguda.

Frente a la colitis mucosa, generalmente benigna, se alza la colitis ulcerosa como una enfermedad con destino fatal. Por lo regular se origina en una edad comprendida entre los 20 y los 40 años. Con notable frecuencia —al igual que la colitis mucosa y la ileítis terminal — es una afección familiar, sobre todo en parientes de 1.° y 2.° grado. Se ha observado aisladamente en mellizos y cuatrillizos. La enfermedad se presenta alternando o también conjuntamente con la ileítis terminal. Al igual que la colitis mucosa, tiene la colitis ulcerosa estrechas relaciones con los trastornos psicosomáticos. Su pa-

togenia no está totalmente aclarada. Pero entre sus posibles causas se discute también la etiología alérgica. Así, por ejemplo, ROWE sostiene la opinión de que en la etiología de la colitis ulcerosa, lo primario es una alergia alimentaria y, lo secundario, una infección. En cambio, BOCKUS opina que a través de una colitis ulcerosa, cuya génesis primaria no es en modo alguno alérgica, se crean las condiciones para la acción antigénica de factores alimentarios, y que quizá por ello, es decir, secundariamente, surjan las premisas necesarias para el curso crónico de la enfermedad. Desde luego estamos de acuerdo con MASSION en que no parece probable que la patogenia alérgica sea la única existente.

Entre los factores alérgicos se consideran de nuevo las proteínas alimentarias, sobre todo la leche, carne y pescado. Con todo, hay que tener en cuenta que los factores alimentarios no pueden actuar aquí inmediatamente como alérgenos por contacto, ya que las proteínas ingeridas con los alimentos han sido previamente absorbidas o, por lo menos, ampliamente degradadas antes de llegar al intestino grueso. Habría que admitir, pues, con HANSEN una acción hematógena de los antígenos alimentarios. Por otro lado, es admisible teóricamente que en la colitis ulcerosa tiene lugar una alergización secundaria. El órgano inflamado elimina grandes cantidades de albúmina disuelta. Uniéndose a toxinas bacterianas pueden mostrarse activas bajo la forma de complejos antigénicos en el sentido de endoalérgenos, lo cual es tenido por probable por parte de algunos autores.

También aquí se dan analogías con conocidas alergosis de órganos, tales como el asma bronquial y quizá también con procesos infeccioso-alérgicos, como la glomerulonefritis. La afectación local demostrable en el 20 por 100 de los casos recuerda ciertas formas de eczema. En favor del carácter infeccioso-alérgico hablaría también la eventual aparición de fragmentos de shock, tales como eritema nudoso, iridociclitis y poliartritis.

El cuadro clínico debe considerarse como sabido en su conjunto. Entre los síntomas clínicos generales es también notable la eosinofilia del tejido enfermo.

Para el diagnóstico de la alergia específica se aconseja en esencia el limitarse a una dieta de prueba. Las cutirreacciones suelen fracasar. Algunos autores consideran el influjo beneficioso que sobre la colitis ulcerosa ejercen la ACTH y la cortisona como una prueba parcial demostrativa de su etiología alérgica. Desde el punto de vista diferencial hay que separar de la colitis ulcerosa aquellos casos de enteropatía alérgica que cursan con ulceraciones, pero que representan un proceso agudo y transitorio.

Diversos autores consideran también a la apendicitis aguda como enfermedad alérgica. Como factores causales se mencionan los alérgenos alimentarios y bacterianos.

El cuadro clínico no ofrece puntos de apoyo de ninguna clase sobre los cuales basar una posible etiología alérgica. Con todo, pretenden algunos autores que su substrato morfológico a base de edema, aumento de los centros germinativos de los nódulos linfáticos y una eosinofilia eventual, permite afirmar que se trata de una reacción alérgica.

Según BUSINCO, de 100 casos operados, 50 presentaron en este sentido signos morfológicos de una inflamación alérgica. JAFFE ha descrito la apendicitis eosinófila como substrato de una reacción probablemente infecciosoalérgica. Pero clínicamente apenas es posible obtener exactas demostraciones diagnósticas. En el diagnóstico diferencial hay que separar de tales casos diversas observaciones de cuadros semejantes a la apendicitis en la alergia medicamentosa y en la fiebre del heno.

Como reacciones alérgicas se consideran también, finalmente, algunas observaciones aisladas de proctitis, eczema anal y prurito anal. Como factores etiológicos entran aquí en consideración los alérgenos parasitarios (gusanos), sobre todo oxiuros, y también muy especialmente los alérgenos de hongos. Asimismo desempeñarían un cierto papel los factores alimentarios, como huevos, por ejemplo. Sin embargo, son muchos los casos cuya patogenia permanece obscura, aunque llame la atención el efecto terapéutico de los antihistamínicos en el prurito de ano.

En el cuadro clínico de la proctitis aguda llama la atención, junto a un edema perianal, sobre todo en la rectoscopia, el edema y eritema de la mucosa. Mediante frotis o por medio de biopsia se consigue demostrar la presencia de eosinofilia. En el moco se encuentran, además de eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden.

Desde el punto de vista diagnóstico debería buscarse en primer lugar, en los casos correspondientes, la presencia de lombrices.

Después se encuentra también una cutirreacción positiva para un antígeno de grupo (antígeno de nematodos).

Hígado, vesícula biliar y páncreas

La experimentación animal permite sacar la conclusión de que el hígado influye decisivamente sobre el curso del shock anafiláctico, tanto por medio de mecanismos reguladores de la circulación, como a través de factores bioquímicos. También resulta probable que el propio hígado sea el órgano efector de las acciones del shock como asimismo de factores antigénicos de acción órganotropa directa. Con todo, ofrece dificultades el traspaso a la clínica humana de estos resultados de la experimentación. Con excepción de determinadas reacciones del shock, la experiencia clínica no permite reconocer relaciones patogenéticas seguras entre factores alérgicos y una reacción orgánica del hígado de naturaleza alérgica primaria.

Como manifestaciones clínicas paralelas a los procesos que se desarrollan en el shock anafiláctico experimental, en patología humana hay que mencionar primeramente a las reacciones serogenéticas y postvacunales. En las observaciones mencionadas se ha tratado de reacciones de shock letales tras el empleo único y repetido de suero antitetánico. Se han descrito asimismo reacciones de shock en el hígado tras inyecciones de insulina y la inyección de extracto hepático.

Las manifestaciones clínicas por parte del hígado lesionado no son de esperar en las reacciones dramáticas del shock y de curso breve y fatal.

El substrato morfológico de las reacciones del shock en el hígado se caracteriza por alteraciones hísticas dependientes del sistema vascular, edema y necrosis, sobre todo por necrosis lobulillar central. Se han observado alteraciones análogas de evolución fatal tras una doble vacunación con TAB. Además de necrosis se encuentran signos de una activación del mesénquima bajo la forma de los llamados nodulillos tíficos. Con todo, RÖSSLE considera como dudosa la etiología alérgica de dichos nodulillos. Oportunamente insistiremos de nuevo sobre el problema relacionado con semejantes resultados (véase página 581).

Se debate, sobre todo, la cuestión de si, en resumidas cuentas, cabe admitir una clínica de la hepatopatía alérgica primaria.

La hepatitis como reacción alérgico-alimentaria

La literatura pertinente, salvo contadas excepciones, no proporciona base alguna para admitir la existencia de lesiones hepáticas de origen alérgico-alimentario.

El concepto de reacción alérgica se nos aparece algo confuso cuando se define, por ejemplo, el influjo de factores alimentarios como sensibilización para una infección vírica. En otros casos resulta evidente la errónea relación entre una hepatitis y unos supuestos factores alérgico-alimentarios. Así, por ejemplo, se presenta un caso de autoobservación. El autor analiza una alergia alimentaria como causa de su hepatitis. Y, sin embargo, la descripción del curso evolutivo, de los pródromos y de los datos clínicos hace dudar seriamente del diagnóstico de hepatitis alérgica. Es mucho más verosímil que se haya tratado de una hepatitis vírica. El alérgeno inculpado habría sido una comida de carne, ingerida en fase todavía preictérica. El autor cree, en consecuencia, en una «falta dietética», una explicación para la cual no aporta demostración alguna. No obstante, esta concepción es notable por su actualidad. Los últimos años han aportado a este respecto valiosas experiencias y conocimientos.

El tratamiento protector de las lesiones hepáticas agudas y crónicas, hoy corrientemente empleado, a base de una dieta rica en proteínas, tiene la importancia de un experimento practicado en gran escala. Demuestra que el hígado, incluso gravemente lesionado, dispone de ilimitadas potencias proteopéxicas. Sin embargo, en la literatura han aparecido algunas observaciones sobre hepatitis, atribuída a alérgenos alimentarios, que no aportan una demostración segura de las relaciones patogenéticas. Quizá las proteínas ingeridas con los alimentos sólo adquieren propiedades antigénicas después de pasar por los productos intermediarios del metabolismo.

Como alérgenos alimentarios se indican aquí las espinacas y las hojas de coliflor, el pescado y la carne de ternera.

El cuadro clínico corresponde al de la hepatitis aguda eventualmente recidivante, considerándose como causa al mismo factor alimentario. En un caso se llegó a la atrofia hepática amarilla aguda mortal. Basándose en las suposiciones expuestas, los autores consideran como improbable la etiología alérgica.

CORELLI considera como sospechosa de alergia, en tales casos, a la urticaria que aparece en el curso de una hepatitis. Como es bien sabido, en la fase prodrómica y en el curso ulterior de la hepatitis aguda aparecen con frecuencia urticaria, edema de Quincke, artralgias y reumatoides, es decir, síntomas sospechosos de alergia. De ahí que la etiología alérgica de la hepatitis aguda haya caído de vez en cuando en el campo visual de las especulaciones patogenéticas. Ha sido, sobre todo, CORELLI quien, basándose en tales observaciones, construyó la hipótesis de una etiología alérgica de la ictericia simple. Aunque debe admitirse que la Clínica se encuentra actualmente muy impresionada por la etiología vírica de la hepatitis aguda, debe aceptarse también como verosímil que, en la mayoría de las observaciones antes citadas, se trataría de infecciones víricas, hecho sobre el que también insiste BECMANN.

Entre las causas posibles de una etiología alérgica de algunas lesiones hepáticas parenquimatosas agudas y crónicas se incluyen, además, factores quimioterapéuticos e infecciosoalérgicos.

La hepatitis como reacción alérgico-medicamentosa

De hecho, el papel del hígado entre las consecuencias alérgico-medicamentosas adquiere en estos últimos años una importancia cada vez mayor. La probabilidad de que existan relaciones patogenéticas entre la aplicación medicamentosa y la hepatitis es admitida incluso por un clínico tan responsable como BOCKUS. Entre las causas que entran en consideración figuran, en primer lugar los barbitúricos, las sulfonamidas, los tuberculostáticos (tiosemicarbazona, ácido paraminosalicílico y ácido isonicotínico), así como los antibióticos, especialmente la penicilina.

Una terapéutica con penicilina o penicilina-depósito se acompaña con frecuencia de un shock anafiláctico. Como causa actúa aquí las más de las veces la novocaína, componente del preparado. Existe con frecuencia una alergia de grupo frente al grupo NH libre en el resto fenílico. Tratándose aquí de reacciones anafilácticas, el hígado no es más que un participante del shock. Las lesiones que aparecen no deben valorarse, por lo tanto, como una hepatitis alérgica primaria.

Las substancias quimioterápicas citadas también darían lugar, sin embargo, a una reacción hepática alérgica primaria cuando se administran por vía oral o parenteral. Con todo, esta concepción no ha pasado, sin duda, de la fase de hipótesis, comprobación que BECKMANN ha valorado como un punto débil de la teoría alérgica de semejantes hepatopatías. Así, insiste también GRONEMEYER en que muchas veces, en un caso dado, resulta difícil aislar los componentes alérgicos de otros factores etiológicos. El ejemplo más impresionante lo proporciona la ictericia salvarsánica, en cuya etiología hay que contar, junto a factores alérgico-medicamentosos, en el caso de una lúes con una reacción de Herxheimer, la posibilidad constante de una inoculación vírica parenteral.

El cuadro clínico de la hepatopatía alérgico-medicamentosa en nada se distingue de otras formas agudas ictéricas o anictéricas. Sólo mediante una

demostración patogenética se podría establecer en un caso dado una separación clara y terminante.

Para el diagnóstico puede recurrirse a los diversos métodos de las pruebas cutáneas, así como a las reacciones serológicas (véase pág. 563). De todos modos, se podría situar de esta manera, bajo una luz apropiada, el problema de la proporción de la alergia en la patogenia de semejantes enfermedades. Las simples conclusiones por analogía que no vayan valoradas por dichas demostraciones, carecerán de toda importancia en la explicación patogenética del problema.

La hepatitis como reacción alérgico-infecciosa

No está todavía aclarado hasta qué punto le corresponde una importancia etiológica al mecanismo patógeno de la reacción antígeno-anticuerpo en el curso de los procesos infecciosos que se desarrollan en el hígado, sobre todo en la aparición de recidivas y en el tránsito de las hepatopatías agudas a las fases crónicas. Parece probable, sin embargo, que el curso de una hepatitis vírica, así como el de una infección hepática bacteriana y parasitaria, sea influido hasta un cierto punto por las acciones recíprocas que tienen lugar entre las noxas infecciosas y las reacciones defensivas del organismo. Semejantes factores infecciosos y las correspondientes reacciones alérgicoinfecciosas se hacen especialmente responsables del origen de lesiones hepáticas parenquimatosas crónicas. Esto vale, sobre todo, para las infecciones estreptocócicas y las reacciones mesenquimatosas consiguientes en el sentido del reumatismo. Lo mismo se aplica también a las infestaciones por protozoos, como los plasmodios del paludismo y las lamblias, así como por helmintos y nematodos. WIGAND insiste en que la investigación alérgica se halla todavía en sus comienzos por lo que respecta a este terreno. La simple demostración de anticuerpos no puede aclarar todavía el problema siguiente: la lesión hepática parenquimatosa comprobada en un caso dado, ¿hasta qué punto obedece a causas tóxicas primarias o alérgicas? Sin embargo, algunos autores toman decididamente partido en favor de la importancia de un mecanismo patógeno primario infecciosoalérgico de tales lesiones hepáticas parenquimatosas. El cuadro clínico corresponde predominantemente al de la hepatopatía crónica. Está caracterizado por pruebas funcionales patológicas y por determinados datos de exploración laparoscópico-biópsicos. Las pruebas de labilidad y los desplazamientos de las proteínas séricas demostrables mediante electroforesis nada dicen acerca de la peculiaridad patogenética del proceso patológico. No obstante, llama la atención que las mismas alteraciones de las proteínas plasmáticas se encuentren unas veces como expresión de una reacción inmunológica y otras como síntoma de la lesión crónica del hígado.

Para la demostración diagnóstico-específica se realza el valor de las pruebas cutáneas y de los métodos serológicos. Revelan, en una caso dado, una enfermedad parasitaria y, con ello, quizá también, la causa alérgicoinfecciosa de una lesión hepática parenquimatosa. Dado que las infecciones focales intervienen también como factores primarios o secundarios en el mecanismo de las reacciones alérgicas, deberán ser tenidos asimismo en cuenta en la hepa-

litis crónica. La vesícula biliar tiene aquí como foco infeccioso un papel digno de consideración.

Entre los factores serológicos demostrables en las lesiones hepáticas parenquimatosas crónicas han adquirido especial importancia en estos últimos años los autoanticuerpos. Se pueden demostrar en determinadas fases del proceso patológico. El hecho de que aparezcan en el curso de afecciones hepáticas perenquimatosas crónicas y en la cirrosis hepática ha dado lugar a especulaciones sobre su significación patogénica. Sin embargo, faltan comprobaciones sobre la posible actividad de los autoanticuerpos como factores patógenos. Es probable que se trate tan sólo de indicadores serológicos, es decir, de manifestaciones humorales concomitantes de la enfermedad, análogamente a las transaminasas.

Se discute también la importancia de los substratos morfológicos demostrables mediante el examen laparoscópico-biópsico. Con una cierta regularidad se encuentran en la hepatitis crónica determinados hallazgos histológicos. Se encuentran también en enfermedades generales reumáticas crónicas, en la endocarditis lenta y en el síndrome de Felty. Se han observado asimismo en toda una serie de otras enfermedades infecciosas crónicas, en la tuberculosis, en el sarcoide de Boeck, en la lepra, en las brucelosis e infecciones por salmonellas e incluso en infecciones bacterianas y en enfermedades por virus, hongos y protozoos. En el fondo existe aquí, las más de las veces, una lesión hepática parenquimatosa. Sólo las pruebas de labilidad y las proteínas plasmáticas orientan en el sentido antes citado hacia una participación hepática.

Además de infiltraciones celulares en el mesénquima periportal y necrosis parenquimatosas más o menos extensas, se encuentran con una cierta regularidad acumulaciones nodulares de elementos del retículoendotelio, granulomas o nódulos retoteliales. RÖSSLE llamó hace mucho tiempo la atención sobre la flebitis hepática, considerándola como el substrato morfológico del reumatismo visceral. Pero algunos autores valoran estos nodulillos en el sentido de una reacción alérgica del hígado, de forma que, por así decirlo, resulta incluida sinópticamente toda la constelación clínica y se habla de reacciones que aparecerían «en procesos puramente alérgicos o que discurren según el principio de la alergia». No obstante, la mayoría de los autores consideran estas alteraciones como el substrato de una hepatitis vírica o de su fase de curación. Se argumenta en el sentido de que se trata de la expresión de una activación del retículo por la infección vírica.

Queda por decidir si en todos y cada uno de los casos aquí observados existía realmente una infección vírica activada, en cuyo caso debería valorarse ésta como un proceso acompañante de otra enfermedad infecciosa. A todo eso, semejante hepatitis discurre clínicamente de una forma latente las más de las veces.

Los argumentos de aquellos que defienden la etiología alérgica son rechazados por los enemigos de la teoría alérgica por insuficientes. En ambas concepciones se trata de un problema de puntos de vista. La idea de que las alteraciones morfológicas son expresión de una activación hiperérgica del mesénquima tiene en su favor algunos datos que apoyan la sospecha de aler-

gia, especialmente con la inclusión de manifestaciones clínicas generales en el sentido descrito en la introducción.

Mientras no existan demostraciones virológicas y serológicas exactas de que estos substratos morfológicos son realmente expresión de una infección vírica crónica clínicamente latente, queda indecisa la discusión sobre su significado.

Y, con todo, hay que estar de acuerdo con HANSEN y también con aquellos autores que aconsejan prudencia contra un empleo precipitado del principio de la alergia en el sector de las enfermedades hepáticas. Sobre la base de todas las experiencias clínicas existentes en la actualidad, no deberíamos admitir como segura ni una alergia de órgano primaria ni una alergia de acompañamiento, en el terreno de las enfermedades hepáticas. Sin embargo, hay que reconocer plenamente a la investigación sobre alergia el haber planteado a la clínica ideas interesantes y a la investigación patogenética problemas nuevos en el terreno de la patología hepática.

La colecistopatía alérgica

GRUBER ha hablado de una colecistitis en la periarteritis nudosa. Sobre la base de observaciones experimentales (véase pág. 554), se ha discutido también la génesis alérgica de las afecciones vesiculares. Como factores etiológicos se citan los alérgenos alimentarios, tales como huevos, carne de cerdo, pescado, trigo, así como factores endógenos y, sobre todo, bacterianos.

En este último caso, se parte de la idea de que las toxinas bacterianas se convierten secundariamente en alérgenos en la vesícula biliar o en otros focos infecciosos, por ejemplo, las amígdalas. Se cuenta, pues, de antemano con toda una diversidad de factores patogenéticos y con sus actividades conjuntas. También una infección intestinal precedente podría desplegar un efecto alérgico; la disentería, por ejemplo. FODOR y KUNOS creen haber comprobado una etiología alérgica en 41 casos de colecistitis.

El cuadro clínico no se diferencia, por lo demás, en absoluto de las formas corrientes de colecistitis aguda y crónica. Como síntomas subjetivos se describen el cólico, las náuseas y las artralgias. Otros síntomas consisten en urticaria y jaqueca. En la revisión quirúrgica se encontraron con extraordinaria frecuencia vesículas normales. De vez en cuando, se encuentra hidrops vesicularis, así como edema y espasmo del esfínter de Oddi.

Un hecho de experiencia clínica corriente nos enseña que con la eliminación de una vesícula biliar infectada desaparecen súbitamente las manifestaciones alérgicas concomitantes que se observan no rara vez en las colecistopatías crónicas. Esto se toma muy generalmente como demostración de la importancia de la afección vesicular como foco alérgico.

La pancreatitis alérgica

Dadas las estrechas relaciones anatómicas y funcionales existentes entre el hígado, la vesícula biliar y el páncreas, parece verosímil suponer que la pancreatitis pueda tener también una etiología alérgica. Las bases experimen-

tales sobre las que descansa la clínica ya fueron consideradas (véase pág. 554). La pancreatitis se ha observado realmente en la enfermedad del suero. También se conoce la participación del páncreas en la periarteritis nudosa. Entre los factores etiológicos se citan, además de los alimentos, a las substancias farmacológicas. La experiencia clínica enseña que los influjos bacterianos por parte de la vesícula biliar tienen una gran importancia. Con todo, en cada caso queda siempre pendiente la cuestión fundamental de si se trata en realidad de factores tóxicos focales o alérgicos.

El cuadro clínico se caracterizaría por la acuidad de los síntomas y por su carácter periódico. KATSCH y GULZOV hacen observar que en los asmáticos se aprecian períodos de agravación de un síndrome pancreático de dolor e insuficiencia. En las enfermedades alérgicas no se han practicado investigaciones sistemáticas de la posible participación del páncreas en las mismas. En los casos dudosos los métodos serológicos podrían proporcionar una base diagnóstica.

22

Diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria

Por O. R. WITHERS. KANSAS CITY (MISOURI)

Cualquier médico, cuyo privilegio y responsabilidad sea tratar a los pacientes alérgicos, sabe por la experiencia clínica que los alimentos son un alérgeno común. Pueden actuar como ofensor principal o como una complicación en casi todos los estados alérgicos. La frecuencia de la alergia alimentaria es objeto de controversias y varía según los diferentes investigadores dependiendo de su interés, conocimientos y experiencia de esta fase de sensibilización.

Algunos médicos creen que la alergia alimentaria es sólo clínicamente importante en los niños, e insisten en que raramente es responsable de los síntomas alérgicos en el adulto. En el otro extremo están aquellos que insisten en que la alergia alimentaria es una causa principal y frecuentemente desconocida de los síntomas clínicos en el adulto, así como también en los niños. Algunos médicos atribuyen a la alergia alimentaria síntomas alérgicos tan reconocidos como el asma, la rinitis y algunos trastornos cutáneos y gastrointestinales, pero, además, consideran a muchas molestias vagas subjetivas como un resultado probable de la reacción alérgica a los alimentos. A la alergia alimentaria se reconoce por lo general importancia clínica en algunos pacientes y también existe un acuerdo unánime en que durante la infancia la reacción alérgica a los alimentos es de capital importancia y a menudo la única causa de los síntomas. Sin embargo, también existe la creencia entre algunos médicos de que con la edad aparece una disminución progresiva en la frecuencia y en la importancia de los alimentos como causa de reacciones alérgicas. En efecto, algunos investigadores consideran a la alergia alimentaria como inexistente en los adultos y de acuerdo con ello no dan importancia a los alérgenos alimentarios como posibles causas de los síntomas. Esta actitud extrema no está justificada y puede dar lugar a errores de diagnóstico, debido a prejuicios, de la misma forma que la influencia de las opiniones inexactas de otros puede llevar a innecesarias y a veces nocivas eliminaciones de alimentos.

El autor ha observado que la sensibilidad a los alimentos puede aparecer en cualquier edad. Se observa con gran frecuencia en los niños, pero probablemente tanto como en los adultos. TUFT estuvo indudablemente acertado cuando dijo: *La idea de que la alergia alimentaria no es importante en los adultos prevalece todavía en muchas partes. La falsedad de esta suposición puede descubrirse fácilmente por la aplicación apropiada de un método diagnóstico a pacientes en continua experiencia con ellos.*

En ocasiones, los síntomas de tal alergia aparecerán súbitamente y serán tan intensos que el paciente reconoce la causa y el efecto. Sin embargo, por lo

general, los síntomas son más sutiles y retardados pero son tan claros como los de tipo agudo y pueden ser reconocidos fácilmente por el paciente si ha aprendido a observarse. Prescindiendo de la frecuencia de la alergia alimentaria, los síntomas son el resultado de alérgenos desconocidos. Por esto, cualquier individuo *atópico* es potencialmente sensible a los alimentos hasta que no se demuestre lo contrario clínicamente. Los alimentos pueden ser un factor principal o pequeño en la alergia respiratoria, aunque estos pacientes son raramente sensibles a los alimentos solos. Estos alérgenos pueden asumir una importancia capital y a veces la recuperación depende en gran manera del diagnóstico y de la eliminación de los alimentos ofensores. Esto es especialmente cierto para aquellos que continúan experimentando síntomas después de un adecuado control de los factores inhalados. Por esto, incumbe al médico tener presente en todo momento la alergia alimentaria.

Los factores hereditarios son tan importantes en ésta como en las otras formas de las llamadas enfermedades *atópicas*. En ocasiones dos o tres generaciones de toda la familia serán sensibles al mismo alimento, aunque esto es raro. Por lo general, el paciente hereda la tendencia a llegar a ser sensible y la sensibilización actual puede ocurrir no sólo por la ingestión repetida o excesiva de ciertos alimentos, sino también por otros métodos menos conocidos. La sensibilidad alimentaria adquirida es también una posibilidad pero ocurre con menos frecuencia y es más transitoria que el tipo heredado. Se han señalado ejemplos de este tipo en adultos que, en ausencia de antecedentes hereditarios, adquieren temporalmente manifestaciones alérgicas clínicas a un alimento a causa de excesos en los alimentos comúnmente ingeridos, tales como pescados, mariscos, nueces, fresas, miel y setas.

Algunos médicos creen que los niños pueden adquirir la sensibilidad alimentaria en el útero. En la discusión de los modos de adquisición de la alergia alimentaria, RATNER dijo que no es extraño que algunos hayan sido tentados a llegar a la conclusión de que la hipersensibilidad del recién nacido sea debida por completo a los factores constitucionales, en ausencia de pruebas que demuestren que el primer contacto puede tener lugar en el útero después de la germinación y antes del nacimiento. RATNER ha demostrado que puede sensibilizarse activa y pasivamente al feto del cobaya, primero inyectado a la hembra antígenos durante el embarazo, y en segundo lugar, alimentando a las cobayas embarazadas con proteínas extrañas a su dieta. La hipersensibilidad así adquirida en el útero, ha sido designada como alergia congénita. Es adquirida por el feto durante la vida intrauterina y no es el resultado de algún carácter apostado por el plasma germinal. Por ello, concluye diciendo que debe distinguirse cuidadosamente de la herencia cromosomática. Este investigador demostró que el feto humano puede estar realmente sensibilizado a los alimentos proteicos injeridos por la mujer normal durante el embarazo, y que el feto humano puede sensibilizarse pasivamente en el útero a través de los anticuerpos presentes en la sangre de una madre alérgica. Se cree que esto explicaría algunos casos de niños que manifiestan síntomas alérgicos después de tomar alimentos por primera vez. RATNER recalca *algunos*, porque desea aclarar que en ningún momento propone que todos los casos de alergia puedan atribuirse a la

sensibilización adquirida en el útero, sino más bien que en este momento, pueden sensibilizarse ciertos individuos cuando se cumplen determinadas condiciones.

La sensibilización puede también originarse a través de la transmisión de pequeñas cantidades de alérgenos sensibilizantes por la leche materna (medicamentos y alimentos). Debe recordarse que, aunque el empleo de substancias químicas, en los clientes, que en grandes cantidades son venenosas y deletéreas, pueden ser innocuas cuando se usan en pequeñas cantidades, sin embargo, éstos y otros muchos contaminantes de los alimentos comunes pueden dar lugar a reacciones de tipo alérgico en pacientes que se han sensibilizado a ellos. La penicilina y otros antibióticos, las sulfamidas y otras drogas se emplean en alimentos frescos o preparados como contaminantes químicos.

La alergia alimentaria puede afectar a cualquiera, prescindiendo de si existe una predisposición hereditaria. Casi todos los alimentos pueden producir una reacción alérgica en prácticamente cualquier tejido del organismo. Aunque existen diferencias de opinión con respecto a qué alimentos causan con más frecuencia síntomas, por lo general existe acuerdo en que los alimentos que se usan más a menudo en la dieta son, sobre todo, los ofensores más comunes. Estos son los básicos, o sea el trigo, leche, patatas, alubias, tomates y chocolate. Estos alimentos básicos varían hasta cierto punto dependiendo de la edad del paciente, de su nacionalidad y localización geográfica, así como también de la frecuencia con que se coma un alimento determinado. En algunos casos, pocos comparativamente, la hipersensibilidad alimentaria puede dar lugar a síntomas a causa de los olores de ciertos alimentos o por el polvo de alimentos tales como los cereales, nueces, café, té, especies, malta, lúpulo, etcéta. También en ciertos casos, raros pero importantes, pueden aparecer reacciones alérgicas por el contacto directo y por la absorción de alimentos excitantes a través de la piel intacta. Sin embargo, en una gran mayoría de casos, los alimentos actúan como alérgenos por la ingestión y los estados descritos en este capítulo son el resultado de los alimentos ingeridos.

Valor clínico de las pruebas cutáneas

El mecanismo de la alergia alimentaria es un problema sin resolver. La influencia de la herencia y la demostración de reaginas atópicas en la sangre son factores reconocidos generalmente, pero hasta ahora se desconoce hasta qué punto el proceso de la digestión, la absorción intestinal o la función hepática influyen en los alérgenos ingeridos antes de que pasen a la corriente sanguínea. La química de los extractos alimentarios es desconocida. A lo mejor son imperfectos y poco dignos de confianza y todavía nos falta mucho para conocer sus propiedades fisioquímicas e inmunológicas. Los alergistas están generalmente de acuerdo en que cuanto más completamente retenga el antígeno en forma de extracto las características que posee en estado natural, las pruebas cutáneas serán más exactas y precisas. En efecto, si fuera posible, lo ideal sería practicar las pruebas con antígenos en su estado natural u original.

En general, las pruebas cutáneas con inhalantes son de utilidad, mientras

que con alimentos dan tantas reacciones *falso-negativas* y *falso-positivas* que no pueden correlacionarse con los síntomas clínicos, que algunos médicos han llegado a la conclusión de que estas pruebas son de un valor escaso o nulo. La inconsistencia de las pruebas puede explicarse por las alteraciones que sufre el antígeno durante la preparación del material a probar, o por la cocción del alimento o después de la ingestión, cuando tienen lugar ciertos procesos metabólicos y de la digestión de forma que no alcanzan, a través de la corriente sanguínea, el órgano de choque, cantidades apreciables de antígeno activo.

Sin embargo, a pesar de sus ventajas e inconvenientes, las pruebas cutáneas son el método diagnóstico más importante y más ampliamente empleado en las enfermedades alérgicas. TUFT y HECK dicen correctamente que, aunque existan diferencias en la aplicación o en la técnica, la mayoría de pacientes alérgicos han sido sometidos a pruebas cutáneas como parte del estudio diagnóstico. Siempre que sea posible, se intenta determinar si las reacciones positivas tienen importancia clínica (una positividad clínica) ya sea correlacionándolas con la historia clínica del paciente o con alguna prueba clínica. Prescindiendo de las diferencias de opinión expresadas por muchos médicos en cuanto a la necesidad o interés en practicar pruebas cutáneas, especialmente en pacientes con manifestaciones clínicas de alergia alimentaria, estas pruebas pueden ser, y a menudo lo son, una ayuda considerable en el tratamiento de los pacientes alérgicos y se emplean profusamente con estos propósitos. Estos autores han mostrado, por medio de una revisión crítica de la literatura, que existen opiniones divididas en cuanto a si las reacciones de las pruebas cutáneas cambian y en cuanto a las razones de tales modificaciones. Como resultado de su estudio, creen que están justificadas las siguientes conclusiones: 1.°, los pacientes pueden adquirir sensibilizaciones a nuevos alérgenos alimentarios. Esta tendencia se realza con el contacto continuo o prolongado con estos agentes, pues la sensibilización, como lo indican las pruebas cutáneas positivas, aparece más frecuentemente en relación con los alimentos ingeridos con mayor frecuencia que con los menos comunes en la dieta; 2.°, una vez aparecida la sensibilización cutánea, como se observa por la específica reacción cutánea positiva, cambia muy poco ya sea a causa de la eliminación del alérgeno o del tratamiento. Así, pues, la eliminación del alimento por períodos variables de tiempo, así como también de la terapéutica polínica específica, produce cambios pequeños o sin importancia, excepto, como en el caso del polen, después de un tratamiento muy largo (cinco o más años). Por esto no debería confiarse en la disminución de las reacciones cutáneas como señal de una mejoría en la tolerancia, para permitir de nuevo la ingesta de un alimento determinado, ni como guía para la terapéutica polínica; 3.°, las reacciones de las pruebas cutáneas pueden cambiar con la edad avanzada, especialmente después de los cincuenta años, como consecuencia de la disminución de la actividad cutánea. Estos autores sugieren que, como que la frecuencia de reacciones cutáneas positivas a los alimentos que se comen con poca asiduidad es muy baja, sería aconsejable su eliminación de las listas ordinarias, ya que esto ayudaría a aumentar el valor de nuestros métodos de pruebas. También acortaría esencialmente el procedimiento.

El autor ha observado que a veces aparecen reacciones positivas a ciertos alimentos, las cuales pueden probarse clínicamente, pero es igualmente probable que aparezcan reacciones negativas y positivas que no tienen nada que ver con los síntomas presentes. La alergia alimentaria, como otras formas, es un proceso localizado y por lo general no todos los órganos de choque (DOERR) están afectados al mismo tiempo. Por esto, un paciente con alergia nasal crónica puede tener una mucosa nasal hipersensible debido a los alimentos, mientras que la piel no está afectada y, en estas circunstancias, no aparecerá una reacción cutánea positiva.

Las pruebas cutáneas deben practicarse como pruebas simples y no con un grupo de extractos. Este último método no se aprueba por lo general pues, si da una reación positiva deben practicarse, a continuación, pruebas separadas con cada uno de los componentes del grupo. Además, pueden aparecer reacciones negativas ya que, empleando un grupo de extractos, las concentraciones de cada una de las substancias componentes son más bajas de lo que serían si éstas se usaran separadamente. De acuerdo con PESHKIN, desde un punto de vista práctico, no es necesario preocuparse del efecto de los medicamentos sobre las pruebas cutáneas. Con el empleo sistemático de hidrocloruro de adrenalina o de drogas del tipo de la adrenalina y también con cualquier antihistamínico, puede producirse una ligera reducción en el grado de una reacción cutánea positiva y también puede hacerse negativa una prueba de escarificación ligerísimamente positiva (clasificada como, más-menos) pero en el caso de substancias-prueba potentes, las reacciones cutáneas positivas se demuestran siempre a pesar de que se emplean medicamentos. Así mismo, la cortisona y la córticotropina (ACTH) no influyen sobre las reacciones.

También se ha demostrado que las diluciones seriadas empleadas por algunos médicos y alergistas como un hecho científico establecido en la determinación de la sensibilización cutánea local y orgánica, no descansan en pruebas fundamentales y científicas. Tales pruebas sólo sirven para añadir confusiones e inexactitudes. Además, el grado y la intensidad de una reacción positiva a un alérgeno, ya sea alimento o inhalado, no determinan su importancia en la etiología.

Debería explicarse a cada paciente que las pruebas cutáneas se practican al comienzo de una investigación alérgica pero que el diagnóstico no finaliza con este procedimiento. Las pruebas cutáneas no dan brevedad al diagnóstico y en manos de aquellos que esperan mucho de ellas, a menudo les conducen a errores. Una prueba cutánea positiva puede demostrar la presencia de un mecanismo antígeno-anticuerpo pero no va necesariamente asociada con los síntomas en todos los casos en que se halla presente. Las pruebas cutáneas no son, de ningún modo, infalibles. Las pruebas positivas, para tener importancia, deben estar de acuerdo con la realidad de las molestias alérgicas. Las pruebas negativas no significan necesariamente que el paciente no sea alérgico; todavía pueden existir alergias alimentarias o medicamentosas. Como que por lo general se reconoce que las pruebas cutáneas para los alimentos no siempre son tan concluyentes como fuera de desear, se idearon otros métodos indirectos en un intento de establecer un diagnóstico etiológico específico del alimento causal.

Se han sugerido varios métodos indirectos por diferentes investigadores. VAUGHN sugirió la aplicación de la clasificación genética de los alimentos y el índice leucopénico. EYERMAN empleó la dieta de alimentos y síntomas. ROWE ha empleado y recalcado la importancia de la dieta de eliminación, y COCA ha sugerido el método de la velocidad del pulso para el diagnóstico de la sensibilidad alimentaria y de la llamada alergia alimentaria no reagínica familiar. Todos estos esfuerzos son un paso en la dirección apropiada pero permanece un hecho y es que debe admitirse la limitación de todas estas pruebas prescindiendo de si son positivas o negativas. El diagnóstico de la alergia alimentaria y de cada alimento etiológico específico queda como un problema clínico y puede determinarse sólo por pruebas clínicas individuales. En algunos círculos científicos no se da mucho valor al término «prueba clínica» desde que ciertos investigadores opinaron que este método de investigación de los hechos clínicos es inexacto y sujeto a las impresiones y prejuicios del observador y posiblemente del observado. Sin embargo, como demostraron JENNER, WITHERING, LORD LISTER y otros autores, la mayoría de descubrimientos médicos importantes en el pasado fueron de naturaleza clínica.

Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en las pruebas clínicas. Consiste en varios métodos y procedimientos clínicos para determinar los factores causales. El diagnóstico etiológico específico puede hacerse con bastante exactitud cuando los datos obtenidos se basan en una buena historia, en un conocimiento completo de las características clínicas de la alergia alimentaria y también en una apreciación del valor relativo de las pruebas cutáneas y de los otros procedimientos de laboratorio. Como sugirió RANDOLPH, el diagnóstico específico de la alergia alimentaria exige el poder de observación del médico y del paciente. Por esto es obvio que el diagnóstico de los alimentos etiológicos específicos es un esfuerzo colectivo y como tal debe emprenderse con el paciente más que sobre el paciente. Los objetivos en el diagnóstico de la alergia alimentaria son: 1.°, determinar hasta qué punto está complicada la dieta en el proceso alérgico actual y, 2.°, determinar el grado de sensibilidad existente a los alimentos en particular.

Historia

Una historia detallada y cronológica es un definido prerrequisito para este importante procedimiento diagnóstico. A veces se descubren importantes pistas para sensibilidades alimentarias diversas. Ciertamente, debería presentarse al paciente un cuestionario detallado con el dato de que los alimentos pueden ser un factor real en la producción de sus molestias. Una historia de alergia alimentaria específica deberá contener los siguientes términos. Primero, los alimentos que se conocen o se sospecha que son causa de los síntomas, incluyendo las pruebas de tal opinión. Segundo, valoración de los factores de la dieta infantil en relación con la enfermedad alérgica. Tercero, influencia sobre los

síntomas alérgicos del paciente debidos a las variaciones previas en la dieta, de cualquier tipo y por cualquier razón, por ejemplo, enfermedades, estancias en hospitales, dietas reducidas, etc. Cuarto, y probablemente el más importante la historia cuantitativa de los alimentos ingeridos, la cual debe incluir el número de veces por día o por semana en que se toman los principales alérgenos alimentarios en la dieta.

Características clínicas de la alergia alimentaria

Los síntomas alérgicos básicos son los mismos para cada individuo. Desde luego deben diferenciarse de los estados orgánicos o funcionales. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de cualquier enfermedad alérgica son claras y aparecen constantemente bajo condiciones similares, prescindiendo de la etiología. Por ejemplo, cada asmático carraspea, tose y jadea, pero la característica distintiva de cada paciente no se encuentra en estos síntomas, pues son comunes a todos y por esto no se diferencia un paciente asmático de otro. Sin embargo, la diferenciación está en que el carácter o la calidad de los síntomas es un factor variable. Aunque los síntomas sean los mismos, varían en su aparición, en el tiempo de reacción, en la duración de la reacción y también en el grado e intensidad de dicha reacción (tolerancia). Entonces, los paroxismos resultantes producen un tipo de síntomas regularmente irregulares que son más o menos característicos de cada paciente. Esta irregularidad o variación en los síntomas depende del número y naturaleza de las substancias (ingeridas e inhaladas) a las cuales el paciente es sensible, y del momento en que se inhalan o ingieren.

Las pruebas clínicas de la alergia alimentaria se consiguen relacionando la calidad variable y las características de los síntomas con los factores causales posibles. En otras palabras, las causas y los efectos no pueden demostrarse premeditadamente hasta que se conozcan las causas. Durante el período del diagnóstico etiológico el problema debe investigarse desde el punto de vista de los efectos (los síntomas), los cuales son claros (y conocidos por el paciente) relacionándolos con los posibles factores causales (los alimentos), los cuales son factores indeterminados. Las siguientes características clínicas sólo son unos pocos de los muchos hechos que deben tenerse en cuenta al investigar la alergia alimentaria.

Tiempo de reacción. — El tiempo de reacción es el intervalo entre la ingestión del alimento y el comienzo de los síntomas resultantes. Este intervalo viene determinado por la rapidez con que el antígeno alimentario alcanza las células sensibilizadas en cantidad suficiente para producir una reacción. Las reacciones retardadas aparecen con más frecuencia con los alimentos y con los medicamentos que con los otros alérgenos. Por lo general, el tiempo de reacción tiene la misma duración para el mismo alimento, en el mismo paciente y bajo condiciones similares. Varía con los alimentos diferentes en el mismo paciente y también varía en los diferentes pacientes con el mismo alimento. Es importante reconocer y emplear este factor clínicamente previniendo la repetición de los mismos síntomas en el mismo individuo, bajo las mismas condiciones y con

un intervalo más o menos igual, cuando las pruebas clínicas son con el mismo alimento.

Duración de la reacción. — La reacción (síntomas) puede durar tanto tiempo como la substancia alergénica específica esté presente en la corriente sanguínea o en los tejidos celulares. Por esto, los síntomas debidos a la sensibilización alimentaria pueden durar desde unos pocos minutos a unas pocas horas, raramente 48 ó 72 horas o más. Este intervalo, como el del tiempo de reacción, es variable. Esto es también un factor importante a tener en cuenta y a recordar durante la investigación clínica de la alergia alimentaria, pues cuando se vuelve a probar el mismo alimento reaccionará con un intervalo más o menos igual de tiempo.

Grado de sensibilidad (tolerancia). — El grado de sensibilidad o de tolerancia es otra condición clínica variable y estas variaciones dependen de muchos factores. La influencia de la herencia, la naturaleza y el número de alimentos (y otras substancias) a los cuales el paciente es sensible, así como también la frecuencia con que se ingieren estos alimentos, son de indudable importancia para determinar la tolerancia alimentaria. La tendencia natural de la alergia alimentaria se dirige hacia una recuperación gradual, pues el paciente aumenta gradualmente su tolerancia para ciertos alimentos. Hace unos años, el médico, para designar este fenómeno, decía que el paciente «crece más aprisa que su alergia».

El grado de sensibilidad (o tolerancia) puede variar en gran manera para el mismo alimento en pacientes diferentes. También variará para alimentos diferentes en los mismos pacientes. Por lo general, un enfermo clínicamente sensible a un cierto número de alimentos, es más sensible a unos y más moderadamente a otros. Este hecho, cuando se aplica propiamente en la clínica, tiene importancia en el tratamiento, pues permitirá la ingestión limitada a diferentes intervalos de algunos alimentos sin producir síntomas en los pacientes medianamente sensibles. En aquellos extremadamente sensibles se excluyen por completo las más pequeñas cantidades de alimento durante varios meses o años.

El tiempo requerido para perder la sensibilización depende del número y de la naturaleza de los alimentos a los cuales es sensible el enfermo y a la completa supresión de estos alimentos, así como también del adecuado control de las substancias señaladas. La tendencia general de la alergia alimentaria es desaparecer espontáneamente, pero puede persistir y convertirse en un factor asociado o principal de varias enfermedades alérgicas.

Otras características clínicas de la alergia alimentaria, importantes en el establecimiento de la alergia alimentaria específica que deben recordarse, son las siguientes:

Las sensibilidades múltiples son un factor variable. — Aunque algunos pacientes pueden ser sensibles a un solo alimento, la gran mayoría lo son en diferentes grados a un número variable de ellos.

Lugares múltiples de reacción. — No son infrecuentes múltiples lugares de reacción. A veces sólo está afectado un órgano, como en la alergia nasal, cuan-

do el punto de reacción está localizado en la membrana mucosa de la nariz. Sin embargo, frecuentemente coexisten dos o más estados alérgicos o alternan de uno al otro. En general, aparecen diferentes lugares de reacción a medida que el individuo crece, esto es, de la infancia a la adolescencia, que es cuando existen cambios más frecuentes en la dieta y en el medio ambiente.

Variaciones en el estado del paciente. — Un paciente clínicamente sensible a un alimento específico puede quedar libre de síntomas durante un período variable, debido a un número de factores inespecíficos, tales como la temperatura alta, a causa de una neumonía, resfriados o escarlatina y también las fiebres artificiales, como las conseguidas con el empleo endovenoso de la vacuna tifoidea. Asimismo, la absorción de sangre, linfa o pus del trauma de una intervención o de una lesión, puede actuar como un factor inespecífico. La administración parenteral de varias medicaciones terapéuticas o profilácticas (difteria, antitoxina, insulina, etc.), pueden influir el curso de las enfermedades alérgicas hasta el punto de que sean inciertas las pruebas clínicas inmediatas para la alergia alimentaria. Parece ser que estos factores inespecíficos desunen temporalmente el mecanismo alérgico, eliminando los síntomas alérgicos por un período variable de tiempo. La investigación clínica de la alergia alimentaria sólo debe reanudarse después de reaparecidos los síntomas alérgicos.

Variaciones según las estaciones y el lugar. — No es infrecuente observar que pacientes sensibles a ciertos alimentos mejoran durante los meses calurosos del verano, pero, en cambio, experimentan una exacerbación de los síntomas durante los meses de otoño y de invierno. Esto puede observarse en casos moderados de eczema flexural cuando ciertos alimentos son el factor específico en casos dados de dermatitis atópica; entonces puede demostrarse que alimentos bien tolerados en verano, provocan síntomas durante los meses invernales.

ROWE, hace muchos años, afirmaba que los cambios en la localización geográfica pueden influir en la alergia alimentaria. Se ha observado especialmente — dijo— que muchos de los pacientes alérgicos alimentarios estrictos se beneficiaban del traslado desde el litoral a regiones del interior, secas, bajas y cálidas. Los síntomas reaparecen dentro de las veinticuatro horas de haber vuelto al litoral. Desde luego, no tuvo en cuenta la mejoría por la eliminación de ciertos alérgenos inhalados a los cuales los pacientes son específicamente sensibles.

Interacción de los alimentos y otros factores alergénicos. — No es infrecuente observar pacientes que reaccionan clínicamente a los alimentos sólo en el momento en que son activos otros factores alergénicos, tales como el polen, polvo u otras substancias inhaladas. VAUGHAN fue el primero en publicar esta característica en un paciente que era clínicamente sensible a los alimentos sólo durante la época de polinización. Cuando se omitieron los alimentos causales de la dieta, desaparecieron los síntomas sin necesidad de practicar una terapéutica polínica. Los mismos alimentos fueron bien tolerados en otras épocas sin producir ningún síntoma.

Variaciones en los alimentos. — Es bien conocido el hecho clínico de que casi cualquier alimento puede producir síntomas cuando se toma crudo y en-

tonces no lo hará cuando cocido, o viceversa. Las manzanas, las cebollas y la col son los alimentos más conocidos que producen síntomas cuando se toman crudos. Los métodos de refrigeración para preparar alimentos, tan extensamente usados en la actualidad, no afectan aparentemente a los alimentos en una forma u otra.

Variaciones en la cantidad y en el contenido de los alimentos. — La alergia alimentaria puede ser el resultado de la ingestión de cantidades excesivas de alimentos, prescindiendo de si la alergia es adquirida o heredada. Las variaciones en el contenido de los alimentos también producen síntomas, tal como se ha demostrado por la aparente sensibilidad a la leche, la cual se debe realmente a otros alérgenos que han pasado a la leche, tales como la alfalfa, ambrosía y otros alimentos de la vaca. Se ha demostrado clínicamente que tanto la leche humana como la de vaca, pueden contaminarse por varios alérgenos. Se ha señalado que en la leche aparecen no sólo los antibióticos y las sulfamidas, sino que también se ha observado que el favismo que aparece en la infancia, a causa de los antígenos de la haba, proviene de la leche de la madre o de cabra. Numerosas otras substancias, productos químicos y alimentos, incluidas en la dieta de las vacas o en la leche de las madres lactantes, han provocado reacciones alérgicas.

Los alimentos pueden ser un factor predisponente a los esfuerzos físicos. URBACH cita un caso de un niño de dos años de edad en el que aparecían ronchas de urticaria en las zonas descubiertas de su piel, cuando tomaba el sol, pero sólo después de haber tomado ciertos alimentos y no en otro momento.

Pruebas clínicas:

Las pruebas clínicas, entre otras cosas, consisten en el empleo de diversas dietas de prueba. Una de las primeras ideas que se les ocurren a algunos individuos alérgicos es un posible cambio de dieta. A veces este razonamiento se aplica a situaciones en las que la dieta no tiene ninguna importancia o muy poca. En ciertos estados elérgicos hay pruebas de que los alimentos pueden tener una importancia considerable. Es entonces de la incumbencia del especialista el determinar más exactamente el posible papel de los alimentos como factores etiológicos.

DIETAS DE PRUEBA. — La dieta seleccionada originalmente vendrá determinada, hasta cierto punto, por la edad del paciente, por la intensidad y duración de la enfermedad presente, así como también por el estado nutritivo del paciente. En muchos casos es necesario cambiar el tipo de dieta, dependiendo de los progresos clínicos que se estén haciendo. El objeto de la dieta prescrita es, primero, liberar al paciente de sus síntomas o reducirlos, o cambiar el tipo de sus síntomas por medio de alguna manipulación en los alimentos por un período de tiempo dado y, segundo, intentar descubrir los factores causales, probando clínicamente los alimentos sospechosos que fueron eliminados, añadiéndolos a la dieta. Prescindiendo de la dieta empleada, no debe omitirse ningún alimento durante un período largo de tiempo, a menos que se haya probado clínicamente que es el factor causal. Entre tanto, deberá instruirse al paciente

para que tome una cantidad suficiente de los alimentos prescritos a fin de que no pierda peso o se encuentre cansado debido a la falta de alimentación. Posiblemente lo mejor es empezar con la dieta general simple, continuando luego con una dieta de prueba o eliminación, como se ha indicado. No existe una regla fija

Dieta general. — Por lo general es un buen plan, antes de prescribir una dieta, hacer una ficha de todos los alimentos que el paciente toma generalmente A veces tal registro nos descubre que el paciente está empleando una dieta desequilibrada, aun cuando los alimentos no sean un factor en la alergia. En ocasiones, los síntomas alérgicos del paciente, que aparecen intermitentemente con períodos de calma de unos pocos días o semanas, pueden mejorar grandemente omitiendo unos pocos alimentos alergénicos observados en la dieta general. Si continúan los síntomas y se sospecha de los alimentos, debe considerarse más cuidadosamente el problema de la dieta.

Dieta de prueba. — Cuando la historia, las pruebas cutáneas o el curso clínico de la enfermedad sugieren que los alimentos pueden ser el factor responsable, puede emplearse la dieta de prueba. Consiste en una lista de alimentos que deben evitarse y que puede presentarse al paciente de varias formas. Según la respuesta clínica del paciente, pueden añadirse nuevos alimentos u omitirse otros de vez en cuando. Si, después de una investigación clínica adecuada durante varias semanas o meses, los síntomas no se han modificado, debe recurrirse a la dieta de eliminación.

Dieta de eliminación. — Aquí, los alimentos que se usan en la dieta varían en gran manera según la edad del paciente, la intensidad de la enfermedad y el estado de nutrición. Esta dieta, como la de prueba, puede variar grandemente en la forma de presentarla al paciente. Por lo general, se consignan sólo los alimentos específicos que pueden usarse. Normalmente existen dos tipos:

1. Dieta individual. — Se aconseja, basándose en la historia de las sensibilidades alimentarias conocidas o sospechadas, en las pruebas cutáneas y en un conocimiento de la clasificación botánica de los alimentos.

2. Dieta de eliminación patrón. — En ésta se fijan más o menos los alimentos básicos, como en la dieta de eliminación de Rowe.

PRUEBAS CON LOS ALIMENTOS SOSPECHADOS. — Los síntomas varían en cada paciente de acuerdo con las sensibilidades características. Unos pocos son tan sensibles que las más pequeñas cantidades de alimento pueden dar lugar a reacciones intensas y súbitas, de tal forma que el paciente se da cuenta de lo que provoca sus síntomas. En el otro extremo están aquellos cuya sensibilidad es tan ligera que no existe ningún método conocido para detectar los factores causales subclínicos. Las sensibilidades alimentarias de este grupo pueden reducirse o tolerarse cuando se evitan o vigilan otros alérgenos ingeridos o inhalados. Finalmente, existe un gran grupo medio de pacientes que son sensibles a los alimentos de forma moderada. Por lo general, existen sensibilidades múltiples, en grado variable, desde cuatro a diez alimentos. Los síntomas que

experimenten son más sutiles y retardados, pero no menos claros que los de aquellos más extremadamente sensibles. Cuando se instruye apropiadamente a estos pacientes, son capaces de observar, detectar y vigilar sus sensibilidades. En efecto, son los pacientes de este grupo quienes obtienen mayores beneficios de la investigación de los alimentos. En algunos casos, los alimentos causales pueden descubrirse fácil y rápidamente, mientras que en otros se requieren procedimientos más detallados y persistentes. No existe una regla fija. Cada paciente es un problema clínico individual y debe considerarse como a tal.

Una vez el paciente queda libre de síntomas o mejora francamente durante unos cinco a siete días, es necesario instruirle en el método de determinar el estado alergénico de los alimentos excluidos. Debe recibir instrucciones explícitas para proceder como sigue:

1) Se continúa con la dieta prescrita que produjo la mejoría, añadiendo cada alimento sospechoso y probándolos separadamente. Los alimentos a probar deben darse en la comida de la mañana o del mediodía con el estómago vacío por lo menos desde cuatro horas antes, y debe tomarse de veinte a treinta minutos antes de la comida corriente, compuesta con los alimentos que se empleen en la dieta en aquel momento.

2) Si aparecen los síntomas después de la primera ingestión del alimento probado, se debe interrumpir su administración y observar si esto produce mejoría o no. Si desaparecen los síntomas puede volverse a probar el mismo alimento, o puede probarse el siguiente después de estar sin síntomas de 24 a 48 horas. Si aparecen los síntomas, pero no desaparecen dentro de las 24 ó 48 horas después de la ingestión, es posible, pero no probable, que estos síntomas sean producidos por el alimento probado. (Véase «Duración de la reacción».)

3) Si no aparecen síntomas de los 15 minutos a las 2 ó 4 horas después de ingerido el alimento, éste debe volverse a probar por lo menos cuatro horas después o en la comida del mediodía, tomando el alimento de la misma forma o bajo las mismas condiciones que anteriormente. Si aparecen los síntomas al mediodía, debe interrumpirse la toma de dicho alimento y se vuelve a probar cuando el paciente está sin síntomas desde 24 horas antes.

4) Si al mediodía, después de la segunda prueba del alimento, no aparecen síntomas, debe volverse a probar en la comida de la tarde y se observa cuidadosamente al paciente para ver si se presentan síntomas o no por la noche o a la mañana siguiente, al levantarse. Si aparecen los síntomas, se interrumpe el alimento prueba y, si desaparecen, vuelve a probarse el mismo alimento una vez que el paciente ha mejorado o ha quedado libre de síntomas durante 24 horas o más.

5) Si no aparecen síntomas durante la noche o a la mañana siguiente, antes o después de levantarse, se continúa empleando el mismo alimento dos a tres veces al día en cantidades moderadas hasta un total de tres días sucesivos. Esto determinará, por lo general, si el alimento probado es o no es un factor clínico.

A continuación damos unas reglas adicionales que deben emplearse cuando se prueban alimentos clínicamente.

Nunca debe probarse un alimento nuevo a menos que el paciente esté sin síntomas o por lo menos haya demostrado repetidamente una clara mejoría con la dieta prescrita.

Nunca debe probarse un alimento nuevo por primera vez en un mismo día cuando el paciente está recibiendo extractos alérgicos u otros tratamientos profilácticos o terapéuticos.

Nunca debe probarse un nuevo alimento en los niños a menos que puedan colocarse en un medio ambiente inmediato bajo condiciones más o menos constantes para la observación de los síntomas.

Nunca se debe probar ningún alimento nuevo si se han empleado medicamentos poco tiempo antes.

Nunca debe probarse un alimento a menos que estén razonablemente controlados los factores inespecíficos y secundarios. Por ejemplo, los alimentos no deben probarse en presencia de fiebre alta o durante una crisis emocional.

Nunca deben probarse dos alimentos al mismo tiempo.

NOTA: Si al probar el mismo alimento en diferentes ocasiones, aparecen los mismos síntomas más o menos al mismo tiempo y bajo condiciones prácticamente iguales, *entonces y sólo entonces* puede llegarse a la conclusión de que el alimento probado tiene importancia clínica y debe aliminarse de la dieta por un tiempo indefinido (véase «El grado de sensibilidad-tolerancia»).

Síntomas

Los síntomas que aparecen a causa de la alergia alimentaria pueden clasificarse groseramente, según el tiempo de aparición, en: 1. Inmediatos. 2. Inmediatos-retardados y, 3. Retardados. El tipo dependerá del tiempo de reacción del alimento probado.

1) Los síntomas inmediatos aparecen más probablemente desde los quince minutos a las dos o cuatro horas después de la ingestión. Probablemente la mayor parte de reacciones clínicas tienen lugar en este período. El tipo de reacción (esto es, los síntomas), así como su intensidad y duración, pueden observarse con exactitud por comparación cuando posteriormente vuelve a probarse el mismo alimento.

2) Los síntomas inmediatos-retardados son aquellos que aparecen durante la noche o al levantarse a la mañana siguiente, después de una o más ingestiones de una cantidad moderada del alimento probado a intervalos regulares durante el primer día de las pruebas. A veces, alimentos tomados una sola vez durante el día, se siguen de síntomas durante la noche o a la mañana siguiente. Los síntomas que aparecen por los alimentos ingeridos no son infrecuentes a estas horas, especialmente en la alergia respiratoria. Como regla, los síntomas matinales mejoran después de una hora a dos de levantarse, en ocasiones reaparecen por la tarde o en cualquier otro momento durante un período de veinticuatro horas.

3) Los síntomas retardados son aquellos que sólo aparecen después de que el alimento prueba se ha empleado en la dieta dos o tres veces diarias durante unos dos o tres días sucesivos o más. Tales reacciones son, por lo general, moderadas o más graduales en su comienzo. Son mucho menos frecuentes

que los otros tipos. Las reacciones retardadas indican una sensibilidad de pequeño grado y este hecho debe tenerse en cuenta al prescribir la dieta. (Véase «El grado de sensibilidad. Tolerancia», pág. 592).

Aspectos psicosomáticos de la alergia alimentaria

KAUFMAN revisó sus experiencias clínicas con 600 pacientes y analizó algunas de las razones por las que los enfermos alérgicos a alimentos específicos, comprobado por pruebas clínicas, comen deliberadamente tales alimentos, creando de este modo una enfermedad alérgica inducida y provocada por ellos mismos. Dice este autor que un tipo de individuos que eligen y comen alimentos llegan a ser, desde el punto de vista psicológico, intensamente estructurados a las reacciones condicionales. Los alimentos tienen valores emocionales para el individuo aparte de la capacidad que presentan de satisfacer el hambre. Algunos alimentos son «alimentos agradables al gusto», «alimentos de asociación agradable», «alimentos seguros», «alimentos premio», «alimentos fetiches», etc. La necesidad apremiante del paciente para comer los alimentos antes mencionados en los momentos de «stress», puede ser tan grande que el complejo emocional derivado de su ingestión compensa las consecuencias de la enfermedad alérgica inducida e infringida por ellos mismos. A veces, el paciente olvida realmente que no le está permitido comer el alimento alergénico; otras veces, después de un período de abstinencia de un alimento determinado, tiene meramente curiosidad para ver si comiendo dicho alimento se provoca su enfermedad. En ocasiones, las sugestiones por parte de la familia, amigos u otros médicos valen más que las recomendaciones del alergista. También un paciente que tenga un sentimiento de culpabilidad apreciable o que esté deprimido o que quiera una atención especial o bien unos privilegios especiales, puede experimentar fuertes impulsos para comer los alimentos alergénicos hasta que está completamente enfermo.

Se ha ofrecido un intento de explicación al aumento de la intensidad de las reacciones alérgicas inducidas por ellos mismos en individuos que han experimentado un episodio agudo de ira o resentimiento reprimidos en el momento de la ingestión de los alimentos alergénicos. Esta explicación se nos da en términos de lo que se conoce acerca de la fisiología de este tipo de reacciones psicosomáticas y en términos de la reacción celular antígeno-anticuerpo. Indudablemente la situación es más compleja que la indicada por esta explicación inicial.

El alergista, comprendiendo que las modificaciones en los hábitos de la comida constituyen una dislocación de la forma corriente de vida del paciente, puede ayudar a éste por medio de una psicoterapia reconstructiva y de apoyo y, de esta forma, se ayuda al enfermo a una mejor adaptación a los esfuerzos de su vida y a las necesidades del tratamiento alérgico. El médico debe ver a su paciente a intervalos frecuentes para darle la aprobación que desea y reiterar las sugestiones terapéuticas acerca del tratamiento alérgico. KAUFMAN dice también que el especialista debería indicar el momento de volver a probar la tolerancia del paciente para los alimentos alérgicos, ya que esto reduce la curiosidad del enfermo para probar de comer el alimento siempre que lo de-

ser. Si el paciente admite que ha tomado un alimento ofensor, el especialista debe ser amable pero, al mismo tiempo, debe insistir para que el paciente siga el programa terapéutico.

GRAHAM y sus colaboradores señalan un caso interesante e indican que las observaciones hechas en esta ocasión recalcan la necesidad de ser cautos en el diagnóstico de los alimentos como factores etiológicos. Este enfermo era capaz de explicar con precisión los síntomas que experimentaba al ingerir aún cantidades mínimas de un alimento supuestamente nocivo. Un simple experimento demostró cuán impredecibles eran las relaciones; la reacción aparentemente dependía más de lo que veía, olía y oía de la gente, que de su naturaleza química y física. Este estudio se hizo en una mujer de 39 años que, desde hacía unos tres meses, se quejaba de disnea, lagrimeo y destilaciones nasales, urticaria, en seguida después de la ingestión de la leche. Las pruebas cutáneas fueron positivas para la leche y para el pescado. Se colocó un balón en el estómago y, después de un período de vigilancia durante el cual se observó la motilidad de dicha víscera, se introdujeron 50 c.c. de leche. A la paciente se le dijo que el líquido introducido era agua. Entonces se le dijo que se tenían que tomar unas muestras de la secreción gástrica, pero en realidad no se sacó nada. Su mucosa nasal fue examinada antes y después de la administración de la leche y se observó que había una menor congestión y secreción después de la toma de leche que antes de ella. No tuvo estornudos.

Estos investigadores han demostrado que, alimentos ingeridos bajo unas condiciones determinadas, dan lugar a reacciones violentas, las cuales no existen cuando las mismas substancias se ingieren bajo otras condiciones. Por ello, dicen que al probar la sensibilidad tisular de un individuo para ciertas agresiones, incluyendo la ingestión de alimentos, es necesario apreciar sus efectos considerando el estado ambiental y emocional bajo el que han sido administrados. Sin tal apreciación no puede definirse con exactitud la naturaleza de la reacción. Dicen que es obvio que la suma de los efectos de varios factores es a menudo muy importante y para conseguir una efectividad terapéutica óptima deben descubrirse y emplearse aquellos que sean más importantes.

Registro de la dieta y de los síntomas

Mientras se lleva a cabo una investigación clínica de los alimentos es necesario el registro de la dieta y de los síntomas. En efecto, el diario nos proporciona a menudo más información que cualquier otro procedimiento. Se requiere al paciente para que lleve una cuenta exacta de todas las substancias que ha ingerido durante el día (alimentos, medicamentos y bebidas), así como también de los síntomas alérgicos que puedan aparecer. Por lo general, las gráficas están hechas de tal forma que pueden catalogarse en orden cronológico todas las substancias ingeridas y también los síntomas resultantes.

Actualmente existen muchas gráficas en uso. Todas ellas están hechas para el mismo propósito, pero difieren hasta cierto punto en la forma de registrar la dieta y los síntomas. Es preferible seleccionar una gráfica que no sea ni demasiado complicada ni demasiado detallada, ya que el paciente no puede, o no podrá, seguir un procedimiento con tantos requisitos. Además, raramente

son necesarios tantos detalles para la solución del problema de la alergia alimentaria, tal como se presenta en la mayoría de pacientes. Estos registros contienen una información mucho más exacta después que el paciente los ha empleado durante un período de tiempo.

Con la posible excepción de la diabetes, no existe enfermedad o estado que requiera instrucciones más detalladas y claras para el paciente que la alergia alimentaria. El éxito en el tratamiento de la alergia alimentaria depende en gran manera del conocimiento que tenga el paciente de su enfermedad. Es esencial que el médico eduque a sus pacientes. Cuando el enfermo comprende las causas comunes y también la importancia clínica de los síntomas resultantes, así como los pormenores de la dieta, se da un importante paso para el éxito del tratamiento. En igualdad de condiciones, el paciente mejor instruido obtiene, por lo general, los mejores resultados.

Alergia y reumatismo

Por K. FELLINGER y H. BRAUNSTEINER. VIENA

Bosquejo histórico

La relación entre alergia y reumatismo ya fue entrevista muy pronto por CHVOSTEK, PIRQUET y asimismo por MENZER. En 1912, WEINTRAUB sentó la hipótesis de que el reumatismo representaba una reacción anafiláctica frente a tóxicos bacterianos y, en 1913, FRIEDBERGER pudo provocar una artritis inyectando suero de caballo en las articulaciones de conejos sensibilizados. Estos hechos fueron ampliados y comprobados debidamente por medio de las fundamentales investigaciones de KLINGE. Sensibilizó a conejas inyectándoles también suero de caballo, pero a las tres-seis semanas, cuando la fase de sensibilización llegaba a su punto culminante, les administraba una sola inyección en la articulación y obtenía así una inflamación anafiláctica aguda a la manera de un fenómeno de Arthus. Pero si, por otro lado, tras de varias inyecciones sensibilizantes se practicaba a los animales dichas inyecciones intraarticulares cuando habían transcurrido ya dos o tres meses, entonces se producía una inflamación subcrónica. Al mismo tiempo aparecían alteraciones musculares, tendinosas y valvulares. Cuando se empleaban cantidades muy pequeñas de suero se producían proliferaciones granulomatosas a la manera de nódulos de Aschoff. Estos hechos experimentales, en los que según las dosis podían reproducirse todos los cuadros de reumatismo agudo y crónico, han dado una gran solidez a la teoría del origen alérgico del reumatismo, si bien se han aducido objeciones sobre la ilegitimidad de trasladar directamente dichos hechos a la patología humana. Las investigaciones de KLINGE fueron ampliadas y confirmadas a continuación por RICH y GREGORY, entre otros autores. En ulteriores investigaciones, KLINGE ha demostrado que en conejos ya sensibilizados con suero se podía reavivar el proceso articular mediante alérgenos fundamentalmente distintos, como, por ejemplo, con estreptococos, sin que aún al cabo de 24 horas fuese posible descubrir agente patógeno alguno de un modo directo. Admite, por ello, que ante todo son los «tóxicos alérgicos» y no las bacterias en sí los que conducen al reumatismo. A análogas conclusiones llegaron también BIELING y BERGER, los cuales piensan en una sensibilización original por estreptococos, pero también por bacilos tuberculosos o sus productos de desintegración.

A partir de estas observaciones, las restantes investigaciones inmuniológicas han ampliado considerablemente los conocimientos sobre los fenómenos fundamentales de la alergia, de forma que, al estudiar la patogenia alérgica del reumatismo, hay que distinguir actualmente, en principio, dos formas fundamentales.

Reacciones fundamentales alérgicas en el reumatismo

En primer lugar, conocemos un grupo de manifestaciones reumáticas que discurren predominantemente en las articulaciones, en las que la reacción es provocada por alérgenos exógenos o en las que su evolución recuerda en gran manera el fenómeno de Arthus (reacción anafiláctica).

En esta reacción anafiláctica existen anticuerpos circulantes que se pueden demostrar en el suero y pueden transmitirse pasivamente por medio del mismo. En la prueba intracutánea se produce una reacción precoz o inmediata, como la que se conoce por fenómeno de Arthus. Estas manifestaciones no obedecen de un modo esencial a la cortisona, pero en muchos casos se influyen por los antihistamínicos, razón por la cual se admite que la liberación de histamina en el órgano efector desempeña un papel decisivo. Las características alteraciones hísticas parece que consisten, predominantemente, en un espasmo de la musculatura lisa y en la producción de necrosis. En el hombre, el ejemplo clásico de esta reacción está constituido por la artropatía que aparece en el curso de la enfermedad sérica o en el shock anafiláctico. De ahí que las manifestaciones reumáticas se denominen oportunamente *fragmentos de shock*.

Esta forma de reacción de tipo anafiláctico se opone a la llamada *alergia de tipo retardado*. Se trata aquí de un fenómeno que evoluciona de un modo muy complicado y cuyos detalles todavía no están completamente aclarados.

Tenemos, en primer lugar, que, por lo general, no se trata de un alérgeno simple, sino de un complejo alérgeno bacteriano. Como indicaremos de nuevo más adelante, pueden actuar como alérgenos no sólo las bacterias, sino también los productos por ellas formados, así como también, al parecer, los productos de desintegración de la albúmina propia. El aporte de este alérgeno no se realiza generalmente en una dosis única y mensurable como, por ejemplo, en el desencadenamiento de la enfermedad del suero, sino que puede desarrollarse paulatinamente, en pequeños brotes crónicos, a partir de un foco.

El prototipo de semejante reacción alérgica de tipo retardado lo constituye, como es sabido, la alergia tuberculínica. En oposición a la anafilaxia, fenómeno de origen esencialmente exógeno, representa en cierta manera un proceso natural, endógeno. En el suero no se encuentran anticuerpos y, por lo tanto, la alergia no puede ser transmitida pasivamente mediante transfusión de plasma a la manera de una prueba de Prausnitz-Küstner. Las substancias defensivas activas, sobre cuya naturaleza todavía no estamos muy bien informados, están generalmente unidas a las células y sólo pueden transmitirse pasivamente por intermedio de las mismas. Como lo ha demostrado la prueba modelo de la reacción tuberculínica, esta transmisión sólo puede tener lugar, ante todo, por intermedio de linfocitos. (LAWRENCE). En nuestra clínica pudo demostrarse que estos linfocitos se transforman en células epitelioides y células gigantes en el sitio de la inflamación, que estos elementos representan asimismo los portadores de la alergia de tipo retardado y que la reacción pueden transmitirla también pasivamente (BRAUNSTEINER).

La *reacción hística* que se produce por fijación del alérgeno a través de estas substancias defensivas se desarrolla sólo de un *modo retardado* en el trans-

curso de 24-48 horas. Este cuadro histológico se distingue fundamentalmente del que encontramos en la reacción anafiláctica. Se trata de un típico tejido granulomatoso con células redondas, epitelioides y gigantes. La liberación de histamina no parece desempeñar ningún papel esencial en esta clase de reacción histica que no es influida por los antihistamínicos. En cambio, la cortisona parece influir notoriamente sobre la reacción local. Sin embargo, la cortisona no puede inhibir la formación de las substancias una vez se ha producido ya la alergización (LAWRENCE).

La reacción alérgica de tipo retardado parece tener una mayor importancia que la reacción anafiláctica en las formas reumáticas habituales. Según SWIFT, LONG, FISCHEL, WAKSMAN y también LAWRENCE, a la reacción de tipo retardado pueden adscribirse la *poliartritis aguda,* la fiebre reumática, así como, posiblemente también, la *poliartritis crónica.* En favor de ello hablan toda una serie de hechos sobre los que volveremos más tarde al estudiar cada uno de estos grupos patológicos. Sin embargo, sería seguramente prematuro el querer atribuir dichos cuadros patológicos exclusivamente a la reacción de tipo retardada. Con excepción de la artropatía de la enfermedad sérica y síndromes afines, la etiología alérgica del reumatismo en el hombre parece consistir casi siempre en una mezcla de ambas reacciones alérgicas fundamentales. También aquí disponemos ya de algunos hechos experimentales.

Si alergizamos animales con albúmina extraña, con lo que se produce normalmente una reacción anafiláctica, y procedemos de tal manera que inyectamos el alérgeno por vía subcutánea en dosis extremadamente pequeñas o bien en lesiones granulomatosas preexistentes (por ejemplo, en un tubérculo), puede obtenerse una forma mixta de ambos tipos de reacción, como es corriente observar en patología humana (LAWRENCE). Este resultado es extraordinariamente importante, ya que precisamente en el hombre parece variar la vía de entrada del alérgeno de un caso a otro o bien existir junto al alérgeno una serie de productos de desintegración exógenos y endógenos. Esto aclararía también el gran número de reacciones defensivas y de anticuerpos que surgen ulteriormente y sobre las que volveremos después.

Procesos articulares con modalidad reactiva pura o predominantemente anafiláctica

1) Participación articular en la enfermedad del suero

La primera descripción de una artropatía en la enfermedad sérica tras la inyección de suero anafiláctico se remonta a CHVOSTEK (1895). La incidencia de semejantes manifestaciones articulares, que pueden ir desde dolores sin alteraciones visibles, pasando por una hidartrosis con edema periarticular, hasta una grave artritis, se calcula en un 10 a 20 por 100 (SCHMIDT). Se afectan generalmente varias articulaciones, sobre todo las de los dedos y de las manos, de forma que inicialmente resulta difícil diferenciar el cuadro clínico del de una poliartritis aguda. También se afectan los tendones, músculos y bolsas sinoviales.

Desde el punto de vista anatomopatológico, existe una *sinovitis serosa;* si

se produce un exudado articular manifiesto, éste puede contener abundantes leucocitos. Las manifestaciones articulares suelen aparecer, por lo regular, de una a tres semanas después de la inyección de suero y evolucionan generalmente junto con otras manifestaciones clínicas como urticaria, edema de Quincke, exantema multiforme, etc. Sin embargo, en algunos casos, el exantema puede preceder a la artropatía. Por lo general existe fiebre moderada.

El curso de la enfermedad, tras del comienzo aparentemente peligroso, es tan bueno como benigno. Ya al cabo de algunos días remiten las molestias articulares y musculares e incluso las graves alteraciones artríticas desaparecen completamente en el término de unas seis semanas. Sin embargo, se observan recidivas asimismo benignas y de breve duración.

Desde el punto de vista etiológico es interesante que en el exudado articular se encuentran precipitinas como anticuerpos libres, otra indicación de que aquí se trata de una reacción articular puramente anafiláctica en el sentido de un fragmento de shock en una anafilaxia sérica general. Experimentalmente considerado, se trataría de la prueba fundamental de Klinge con sensibilización única y una sola inyección intraarticular.

2) Manifestaciones articulares provocadas por otros alérgenos exógenos

Se han descrito artropatías como reacción a alérgenos exógenos tras la administración de una gran cantidad de substancias. Por lo que atañe a las alergias medicamentosas, casi todo fármaco puede convertirse en un alérgeno productor de artropatías, siendo especialmente conocidos la penicilina, estreptomicina, sulfonamidas y los preparados de arsénico y mercurio. Las molestias articulares se manifiestan preferentemente bajo la forma de artralgia sin derrame articular. Sin embargo, en los casos graves también cursan con hídrops. El número de articulaciones afectadas suele ser limitado, observándose no rara vez una simetría.

El diagnóstico diferencial frente a la poliartritis aguda puede ser, naturalmente, difícil al principio, pero pronto se aclara al observar el curso intermitente de la enfermedad según sea el aporte alergénico, así como por la ausencia de graves alteraciones inflamatorias (velocidad de sedimentación). También hay que establecer de nuevo un pronóstico absolutamente favorable; las manifestaciones desaparecen con la eliminación del alérgeno. Puede ser un indicio diagnóstico realmente importante la coincidencia con otras manifestaciones alérgicas, como, por ejemplo, rinitis, urticaria, dermatitis, etc. No obstante, hay que tener en cuenta que también se dan sobre todo formas estrictamente limitadas a las articulaciones. Es curioso que las artralgias, tal como indicaremos de nuevo más adelante, nunca coinciden con los prototipos de las afecciones alérgicas, o sea, con el asma y la fiebre del heno.

En el grupo de las artropatías de origen exógeno también se incluyen las artritis recidivantes tras el consumo de determinados alimentos, descritos sobre todo por GUDZENT. Como alérgenos desencadenantes entran sobre todo en consideración los huevos, la carne, los cangrejos, la leche y las frutas (bayas). El cuadro clínico de esta artropatía es muy semejante al anteriormente descrito. También en este caso desaparecen rápidamente las manifestaciones tras la su-

presión del alérgeno. No obstante, GUDZENT y también TURNBULL comunican que en un alto porcentaje de artríticos crónicos existe una sensibilidad cutánea frente a diversos alimentos. Es muy dudoso si esta sensibilidad debe considerarse como específica, ya que TRAUT pudo demostrar la presencia de «manifestaciones alérgicas» en más del 60 por 100 de artríticos. Según nuestra experiencia personal, son exageradas ambas apreciaciones, las cuales dependen, con seguridad, de las peculiaridades locales y de otra naturaleza del material investigado.

3) Reumatismo palindrómico e hidartrosis intermitente

Bajo el nombre de reumatismo palindrómico, HENCH y ROSENBERG han descrito un síndrome interesante que han intentado establecer como una forma especial de reumatismo alérgico. KAHLMETER ha descrito también casos muy parecidos de reumatismo alérgico. Se trata de derrames articulares de aparición periódica, o de tumefacciones articulares que, sin embargo, sólo son apreciables durante algunas horas o todo lo más durante algunos días. En la mayoría de los casos sólo estaba afectada una articulación, aunque pueden afectarse también, simultánea y alternativamente, varias articulaciones. Aunque éstas son muy dolorosas y su actividad funcional está muy limitada durante el acceso, la restitución es siempre completa. Entre los distintos accesos pueden transcurrir eventualmente largos intervalos, y a veces se producen también otras manifestaciones alérgicas como urticaria o similares. Los alérgenos o anticuerpos no han sido hallados en este cuadro patológico, cuya personalidad no ha sido reconocida por todos los investigadores.

En este grupo hay que incluir sin duda la *hidartrosis intermitente*, de frecuente aparición. También aquí se trata de una tumefacción articular con derrame recidivante que evoluciona completamente, por lo regular, en el transcurso de algunos días. Los primeros casos ya fueron descritos en el siglo pasado. Las nuevas investigaciones (ROPES) hacen muy verosímil que en la hidartrosis intermitente pueda tratarse de *dos cuadros patológicos*. En uno de ellos, la forma llamada idiopática, parece existir una génesis puramente alérgica; en el otro, la forma sintomática, existe una estrecha relación con la artritis crónica. Ambas formas tienen en común que las tumefacciones articulares se inician súbitamente, que se afectan generalmente las rodillas y que todo desaparece en el transcurso de algunos días. La movilidad articular está muy restringida, la propia articulación está tensa y dolorosa, si bien no se observan verdaderos signos de inflamación, de forma que sólo se aprecia una tumefacción pálida. Las recidivas son muy frecuentes y las manifestaciones patológicas pueden prolongarse durante años. Se observan siempre nuevos casos en los que, tras frecuentes recidivas, se producen finalmente alteraciones irreversibles en la articulación, las cuales no determinan, sin embargo, un grado muy pronunciado de invalidez. En las llamadas formas sintomáticas, hemos tenido la impresión de que el acceso ha podido ser provocado por una sobrecarga intensa precedente de la articulación correspondiente.

Histológicamente puede diferenciarse ya el cuadro de la hidartrosis intermitente de las formas puramente anafilácticas por el hecho de que en las fases

tardías, sobre todo, puede tener lugar una infiltración de células redondas en la sinovial. Terapéuticamente nos ha dado buenos resultados la cortisona por vía intraarticular (FELLINGER y SCHMID).

Afecciones articulares con aparición simultánea de manifestaciones anafilácticas y fenómenos alérgicos de tipo retardado

En la introducción hemos indicado la diferenciación teórica fundamental entre la reacción anafiláctica y la reacción alérgica de tipo retardado, pero recalcando al mismo tiempo que esta clasificación, referida a la clínica, aparece muy esquemática y debe considerarse, sobre todo, como hipótesis de trabajo. Precisamente en las artritis dentro del marco de las enfermedades infecciosas, así como en la poliartritis aguda y crónica, intervienen tantos factores distintos que incluso parece difícil el adscribir los procesos a uno de los dos tipos predominantes. Estos factores se desprenden en primer lugar de la infección en sí, con todas sus consecuencias clínicas y serológicas, de la complicada estructura del antígeno, del aporte retardado de éste y de la relativa inespecificidad del mismo en las fases tardías de la enfermedad y, finalmente, de los momentos neurales muy importantes. En lo que sigue sólo podemos tratar de un modo sucinto estos distintos componentes, por lo que forzosamente tiene que resultar un ángulo visual algo estrecho y esquematizante desde un punto de vista alérgico.

1) Reumatismo en el marco de las enfermedades infecciosas; el llamado reumatoide

Todo clínico conoce los característicos reumatoides que aparecen en toda una serie de enfermedades infecciosas como, por ejemplo, disentería, escarlatina, brucelosis, etc. En oposición a las artritis bacterianas, metastatizantes, calificamos a los *reumatoides* de artropatías agudas, subagudas, aunque también, sin embargo, de curso recidivante, abacterianas, que aparecen tras de afecciones articulares. En estos reumatoides se trata, por lo tanto, según la definición, de *postenfermedades,* que encontramos, por lo regular, de tres a seis semanas después del comienzo de la enfermedad. Estas postenfermedades se manifiestan típicamente en aquellos órganos que no resultan afectados por la enfermedad propiamente dicha, como, por ejemplo, urticaria tardía, edemas, nefritis (escarlatina) y, precisamente, artropatías.

En el curso de estas postenfermedades aparecen con mucha frecuencia manifestaciones alérgicas generales atípicas, como eosinofilia, leucopenia, disminución súbita del título de anticuerpos, aunque, por lo menos en los casos característicos, sin aceleración de la velocidad de sedimentación globular. Tienen un interés clínico preferente la *artritis postdisentería,* que aparece en un 5 por 100 aproximadamente de las infecciones (a veces dentro del marco de la llamada tríada de Reiter), el *reumatoide escarlatinoso,* que afecta generalmente a las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, así como las artropatías a menudo recidivantes de las *brucelosis* y *enfermedades tíficas.*

Anatomopatológicamente pueden encontrarse aquí, junto a una sinovitis, infiltrados de células redondas. La afectación del miocardio falta siempre en estos procesos reumáticos. En el líquido articular no se encuentran, como se dijo ya anteriormente, gérmenes patógenos. El brote artrítrico provoca casi siempre reacción febril, aunque la velocidad de sedimentación ya no aumenta de nuevo en los casos típicos.

El *pronóstico* de los reumatoides es benigno en la gran mayoría de los casos, produciéndose la restitutio ad integrum, aunque en otros casos puede prolongarse la enfermedad y mostrar tendencia a las recidivas; esto se refiere sobre todo a las brucelosis.

Sobre la *génesis* alérgica de los reumatoides no puede caber duda alguna si nos atenemos al «período de sensibilización», al cuadro uniforme y a los anticuerpos demostrables en el líquido articular estéril. Con los antihistamínicos y el calcio se lograría a menudo, aunque no siempre, ni mucho menos, un buen resultado terapéutico.

2) La poliartritis aguda, la fiebre reumática

La génesis alérgico-bacteriana de la poliartritis aguda o de la fiebre reumática la reconoce actualmente casi todo el mundo. Aunque debe quedar como demostrado que todo un grupo de agentes patógenos pueden desencadenar la poliartritis, sin embargo existe el acuerdo fundamental de que el papel de primer orden lo desempeñan los estreptococos y, en tal caso, sobre todo, el grupo A de los estreptococos B-hemolíticos (THOMAS, MCCARTY y LANCEFIELD). Junto a los hallazgos bacteriológicos directos y frecuentes en amígdalas y órganos similares, indican los resultados serológicos de un modo terminante el papel de los estreptococos B-hemolíticos en la patogenia del reumatismo articular agudo.

Las manifestaciones articulares aparecen por lo regular de una a cuatro semanas después de la infección (amigdalitis, faringitis, etc.). Por analogía con los datos encontrados en los reumatoides, también es necesaria una *sensibilización* del organismo; éste es un dato que subraya la génesis alérgica. Al igual que en los reumatoides, en la poliartritis aguda encontramos también una ausencia total de gérmenes en el líquido de punción, de forma que no puede hablarse de una inflamación metastatizante. Más de las tres cuartas partes de los enfermos se afectan antes de los 30 años, un dato que puede aducirse también en favor del origen alérgico. Por lo que respecta al desencadenamiento del fenómeno alérgico por los estreptococos hemolíticos, faringitis, etc., en las que está asegurada la demostración de este grupo de gérmenes, con antibióticos o sulfamidas durante un largo tiempo, puede reducir de una manera muy notable las incidencias de las manifestaciones reumáticas (WANNAMAKER).

Para su diferenciación de los reumatoides, en la poliartritis aguda o en la fiebre reumática se encuentran alteraciones *histológicas* muy específicas, desarrollándose junto a la tumefacción sinovial inicial, infiltraciones de células redondas y finalmente los conocidos nódulos de Aschoff. La formación de estos nódulos es una prueba de que en este caso no debe aceptarse una génesis simplemente anafiláctica, sino que por lo menos se trata de una forma mixta de

ambas reacciones, debiendo adscribir verosímilmente la lesión histica el tipo retardado.

Además de las manifestaciones reumáticas articulares, en la poliartritis aguda encontramos, como es notorio, tanto clínica como histológicamente, manifestaciones reumáticas en los músculos, tendones, nervios, en la pared de los vasos grandes y finalmente en el endo-, mio- y pericardio. Cuando las manifestaciones faltan en las articulaciones, lo que ocurre en la mitad de los casos aproximadamente, hablamos entonces de fiebre reumática.

Reacciones biológicas. — Antígenos

Mucho se ha investigado sobre el antígeno en la poliartritis aguda o en la fiebre reumática y mucho se ha discutido también sobre lo mismo sin que se haya llegado a una concepción unitaria a pesar de la diversidad de los resultados. En la actualidad se admite por la mayoría de los autores como factor desencadenante un complejo de la substancia corporal de las bacterias, de sus productos metabólicos y finalmente de componentes estructurales del tejido desintegrado (FISCHEL y LAWRENCE). Sólo así es posible explicar provisionalmente la multiplicidad aún confusionaria de los resultados serológicos, los cuales van desde las típicas aglutinaciones bacterianas hasta los anticuerpos, pasando por las reacciones cutáneas de tipo retardado y las reacciones enzimáticas. A continuación damos una breve reseña de los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la serología de la poliartritis aguda.

L-AGLUTININAS. — En casi el 100 por 100 de los casos se comprueba un aumento del título sérico en la L-aglutinación con estreptococos hemolíticos intactos, vivientes. Los primeros resultados de esta clase se remontan a NICHOLS y STAINSBY. En tanto que estos autores admiten todavía una especificidad de estas manifestaciones, DAWSON, entre otros, pudo demostrar ulteriormente que la aglutinación no es específica de cepa, sino de grupo. Según estos autores, se distingue esta reacción de aglutinación —notablemente— del tipo de aglutinación corriente en que no aparece, por lo general, hasta mucho tiempo después de persistir la enfermedad. No existe unanimidad ninguna sobre a partir de qué título debe hablarse de una reacción positiva, ya que con frecuencia títulos bajos de hasta 1 : 20 ó de 1 : 40 son susceptibles de hallarse en el suero de personas normales. Otro inconveniente de la L-aglutinación se encuentra en la frecuente aglutinación espontánea, la cual se observa precisamente una y otra vez en los estreptococos a causa de la formación de cadenas. En la L-aglutinación, así como en muchas de las reacciones serológicas que estudiaremos más adelante, a menudo no puede evitarse la impresión de que, como dijo ya WALLIS, se producen, sobre todo, en el curso de la poliartritis, factores séricos que refuerzan de un modo esencial la acción de aglutininas normalmente existentes frente a diversos antígenos (EPSTEIN y RAGAN).

LA O-AGLUTINACIÓN. — La O-aglutinación frente a estreptococos B-hemolíticos desvitalizados por el calor no se encuentra tan a menudo positiva como la L-aglutinación (THULIN). Los datos de los diversos autores varían notablemente. La mayoría encuentran un gran aumento del título de aglutinación al

cabo de una semana aproximadamente del comienzo de la fiebre reumática y un descenso paulatino en el curso ulterior de la enfermedad, aunque nunca tiene lugar un retorno a las cifras normales (CLAWSON y cols.; BÖM y WINBLAD).

Otros antígenos

De los antígenos corporales de los estreptococos B-hemolíticos se encuentra a menudo también una precipitación de la substancia C (CHRIST), un polisacárido específico de grupo, así como de la substancia M, una proteína específica (CHRIST), por el suero de poliartríticos. Estos métodos demostrativos son muy específicos y suelen resultar negativos en los sanos. Sin embargo, resulta técnicamente difícil, por comparación con los métodos antes citados, seguir el curso de su titulación.

HEMOAGLUTININAS. — Las hemoaglutininas (ROSE y cols.) se encuentran muy rara vez en la poliartritis aguda por comparación con la poliartritis crónica. En estos casos se trata de una reacción de aglutinación frente a eritrocitos de carnero sensibilizados. Actualmente se admite por todos que la demostración no es específica y que, a veces, puede encontrarse también una reacción positiva en enfermedades distintas de la poliartritis (EPSTEIN y RAGAN). La causa de la aglutinación no está todavía completamente aclarada. En el caso de este factor sérico no se trataría probablemente de un anticuerpo, ya que la repetida absorción de un suero positivo en eritrocitos de carnero sensibilizados no perturba de un modo esencial la capacidad de aglutinación (HELLER y cols.). Aquí se trata posiblemente del proceso ya citado y descrito por WALLIS y según el cual tendencias a la precipitación y aglutinación ya normalmente existentes en el suero de los poliartríticos podrían ser reforzadas de un modo específico.

TÍTULO ANTIESTREPTOLISINA. — En más del 90 por 100 de los casos aparece en el marco de la poliartritis aguda un título antiestreptolisina positivo que puede seguirse muy bien con la reacción *antiestreptolisina*. Como es bien sabido, los estreptococos hemolíticos producen una toxina que provoca la hemólisis de los eritrocitos. Contra esta hemolisina el organismo afectado produce una antitoxina, la antiestreptolisina, que puede medirse por medio de unidades de titulación internacionalmente estandardizadas y que constituye uno de los mejores indicadores para la infección por estreptococos hemolíticos. Aquí se alcanza ya desde un principio un título muy elevado, tal como demostraron por primera vez TODD, así como COBURN. El título evolucionaría más o menos paralelamente con la formación de anticuerpos. En este caso existen, al parecer, dos clases de estreptolisinas, la estreptolisina O, sensible al oxígeno y poseedora de carácter antigénico, y la estreptolisina S, resistente al oxígeno, pero sensible al sol y al calor y carente de acción antigénica (WINBLAD). Al principio de la amigdalitis o de la faringitis los enfermos desarrollan generalmente un título que rebasa ya las 100 unidades. En el estado reumático aumenta este título hasta unas 1.000 unidades las más de las veces, e incluso más, disminuyendo después paulatinamente en el curso de la enfermedad.

El tratamiento penicilínico precoz puede reducir en gran manera el título de antiestreptolisina (ANDERSON y cols.). Aunque este título es muy útil para

la investigación de la patogenia de la fiebre reumática, hay que hacer constar que su empleo clínico encuentra serios obstáculos. No es raro encontrar en personas sanas un título elevado. TARAN y JATLON ven en ello, ante todo, la expresión del estado de inmunidad del individuo frente a la infección. WESTERGREEN y otros muchos autores lo consideran sobre todo como expresión del efecto tóxico de las bacterias.

TÍTULO ANTIESTREPTOQUINASA. — En un 75 por 100 aproximadamente de los casos de poliartritis aguda se encuentra un elevado título de antiestreptoquinasa. TILLET, entre otros autores (TILLET y GARNER) ha comprobado en primer lugar que los filtrados exentos de gérmenes de cultivos de estreptococos hemolíticos contienen una substancia hidrosoluble que conduce a una rápida disolución del coágulo de fibrina. Se trata de un fermento (estreptoquinasa) que activa la profibrinolisina existente en el suero. Si se inyecta estreptoquinasa se desarrolla con gran rapidez una actividad antiestreptoquinasa, de forma que el elevado título antiestreptoquinasa en los reumáticos representa un indicio de la reacción que tiene lugar en su propio cuerpo (ANDERSON y cols.). También aquí hallamos de nuevo no rara vez en personas normales un título elevado, razón por la cual el resultado positivo de la reacción significa más bien que ha tenido lugar anteriormente una infección estreptocócica, es decir, un hecho pasado y no un proceso activo actual (TARAN y JATLON).

ANTIFIBRINOLISINA. — Los mismos resultados que con la prueba de la antiestreptoquinasa pueden obtenerse también mediante la determinación del título de antifibrinolisina. Pero en este caso la reacción es aún más inespecífica, ya que toda una serie de enfermedades, como tuberculosis y carcinoma, pueden dar también títulos elevados (CHRISTENSEN). Es interesante a este respecto la observación de ROBINSON, quien atribuye el origen de la actividad antifibrinolisina a la formación de un antígeno a expensas de las substancias fundamentales del tejido conjuntivo bajo la acción de estreptotoxinas. Recientemente se han descrito resultados análogos tras la inyección de ácido condroitinsulfúrico previamente incubado con estreptococos (GLYNN y HOLBOROW).

Estos ensayos nos conducen ya al grupo de las reacciones de autoanticuerpos, sobre las que volveremos a hablar más adelante.

ANTIHIALURONIDASA. — Ofrece un gran interés el hecho de que en la poliartritis aguda se encuentre en cerca del 90 por 100 de los casos un elevado título de antihialuronidasa. La hialuronidasa se encuentra, como es sabido, en la substancia capsular de los estreptococos y, sobre todo, en el mesénquima. Es producida probablemente por la membrana sinovial y transferida al líquido sinovial. Los primeros en comprobar un título elevado de antihialuronidasa fueron FRIOU y WENNER, siendo, al parecer, especialmente elevado en la fiebre reumática. Ha sido DURÁN-REYNALS quien primero llamó la atención sobre la acción de la hialuronidasa en las infecciones. Por intermedio de la hialuronidasa se produce una hidrólisis del ácido hialurónico, por lo cual aumenta considerablemente la permeabilidad del tejido mesenquimatoso (spreading factor). El título antihialuronidasa en el marco de las enfermedades reumáticas se realiza seguramente a través de la formación de antihialuronidasa frente a la hialuroni-

dasa capsular de los estreptococos. No está todavía aclarado si esta formación de antihialuronidasa tiene algún significado directo con relación al proceso reumático en sí (QUINN).

Otras reacciones

En la poliartritis aguda algunos autores han encontrado un elevado título antiestafilosina (PACKATIN y BERQUVIST). También se encuentran, al parecer, no rara vez, precipitinas frente a nucleoproteínas de estreptococos B-hemolíticos (COBURN y PAULI), así como también frente a otros grupos de estreptococos.

REACCIONES CUTÁNEAS. — En el marco de la poliartritis aguda y de la fiebre reumática se encuentra la reacción cutánea frente a la substancia M, así como a las N-nucleoproteínas positivas hasta diluciones muy altas. Esta sensibilidad puede transmitirse pasivamente por medio de las células hemáticas. Puede persistir durante años, sobre todo en el sitio donde se desarrolla el proceso inflamatorio.

El valor clínico de la reacción queda, sin embargo, minimizado por su frecuente aparición en sujetos sanos, es decir, individuos que han padecido una infección estreptocócica sin manifestaciones reumáticas.

AUTOANTICUERPOS. — La demostración de autoanticuerpos en el curso de las enfermedades reumáticas ha despertado por cierto en estos últimos tiempos un interés creciente, ya que por medio de la teoría de los autoanticuerpos, tal como fue estimulada preferentemente por la investigación hematológica del último decenio, habría de ofrecer nuevamente la posibilidad de llegar a una patogenia unitaria de las enfermedades reumáticas pasando a través de toda la acumulación y confusión de resultados obtenidos.

Las primeras observaciones se remontan a BURKY, quien ya en 1934 pudo demostrar que las toxinas de estafilococos cultivados en *tejido muscular* despiertan también una hipersensibilidad frente a la administración de sólo tejido muscular. Llegó a la conclusión de que estas toxinas poseen la facultad de formar un antígeno por desintegración del tejido muscular y promover así de nuevo la formación de isoanticuerpos. A resultados análogos con otros órganos llegaron SCHWENTKER y otros muchos autores, así como también HECHT y otros.

Un progreso esencial en la investigación de la formación de autoanticuerpos se consiguió con los trabajos de CAVELTI, con su conocido *método del colodión*. Se sensibilizan partículas de colodión con los extractos de diversos órganos en suero salino fisiológico y diluidas en serie se agregan al suero cuyo contenido en anticuerpos deseamos comprobar. Después de permanecer una hora en la estufa se centrifuga y se determina la aglutinación previa agitación. Las dificultades del método residen, sobre todo, en las reacciones de aglutinación inespecíficas, de forma que sólo deben considerarse positivos los títulos por encima del 1 : 20.

En el suero de enfermos de poliartritis aguda pudieron comprobar los CAVELTI en el 75 por 100 de los mismos un elevado título de aglutinación frente a los extractos de miocardio. También en la prueba experimental se obtuvo, tras la inmunización de ratas con una mezcla de emulsiones de tejidos y estreptococos, altos títulos de aglutinación positivos frente a los correspondientes teji-

dos. El título resultó curiosamente negativo cuando se inyectó exclusivamente la emulsión hística. En los propios animales a los que se inyectaban las mezclas de tejidos y estreptococos se encontraron lesiones microscópicas altamente parecidas a los infiltrados reumáticos.

En contra del traslado de estos resultados a la patología humana puede objetarse que, por medio de suero de reumáticos, puede conseguirse que se aglutinen las partículas de colodión sin necesidad de la sensibilización con extractos de tejidos en un elevado porcentaje de los casos (ROSE y cols.).

A resultados análogos a los de CAVELTI llega STEFFEN con su *prueba de desviación AHG*. Admite que en el suero de los reumáticos existen globulinas anticuerpo específicas de órganos, cuya existencia puede demostrarse «in vitro» mediante un suero antiglobulina (suero-Coombs) y un substrato celular liofilizado. El anticuerpo existente en el suero de reumáticos debe fijarse al correspondiente substrato celular por medio de la incubación. En este substrato así preparado se encuentran entonces en los casos positivos globulinas anticuerpo que provocan una disminución del título del suero de Coombs frente a eritrocitos humanos Rh positivos cargados con anticuerpos Rhesus incompletos. Con este método cree haber obtenido STEFFEN una demostración especialmente sensible para captar los anticuerpos.

Hemos mencionado ya una formación de anticuerpos más específica que la obtenida con este método, ya que tras la incubación de estreptococos con ácido condroitinsulfúrico puede tener lugar una producción de anticuerpos frente al ácido condroitinsulfúrico del propio organismo (GLYNN y HOLBOROW).

Recientemente se han publicado resultados muy interesantes según los cuales el suero de reumáticos contiene un factor que reacciona con globulinas humanas normales y, por ello, determina, al parecer, toda una serie de reacciones de precipitación y aglutinación. Este proceso puede demostrarse con especial claridad con eritrocitos de carnero, aunque también, al parecer, mediante la adición de partículas de látex. También otros sistemas como, por ejemplo, antígenos de huevo, así como antígenos de brucelas, pueden ser activados por medio de este factor. Con ello se habría demostrado la existencia de un factor «hiperérgico» polivalente en el suero de los poliartríticos.

Si se considera el gran número de resultados aquí reseñados, se puede deducir la *hipótesis de trabajo* siguiente:

Con la infección estreptocócica se inicia una acción alergénica de categoría especial y que se caracteriza, por un lado, por la modalidad de penetración del alérgeno y, por otro, por la complejidad creciente de la estructura del alérgeno. Mediante la introducción muy paulatina de los estreptococos o de sus productos metabólicos se origina, al parecer por analogía con los ensayos de sensibilización antes citados, mediante la inyección subcutánea de un alérgeno a dosis mínimas, un cuadro alérgico mixto en el que las manifestaciones anafilácticas se entremezclan con las manifestaciones alérgicas de tipo retardado. La peculiaridad de alérgena lleva además implícito el hecho de que en el suero no se produce el simple desarrollo de anticuerpos bacterianos, sino que, al parecer, se desarrolla todo un espectro de los mismos y, sobre todo, de las substancias defensivas localizadas en las células y todavía poco comprensibles. En una

parte de los casos, en un 3 por 100 aproximadamente, aparece, por fin, después de un período de latencia de una a tres semanas una reacción articular o en los músculos, tendones, endo-, mio- y pericardio. El punto decisivo consiste ahora en saber porqué es precisamente en estos individuos que se produce la reacción. Podríamos imaginarnos que la formación de autoanticuerpos, tal como se forman mediante la «incubación» del tejido infectado con los agentes patógenos, actúa desarticulando los órganos.

En el curso de esta reacción alérgica en las articulaciones y en el tejido se produce después, por intermedio de ulteriores productos de reacción, una formación polifacética de anticuerpos que podemos apreciar con las reacciones serológicas antes citadas. Cuanto más progrese esta formación de anticuerpos o cuanto más solapada sea la alergización primaria, tanto más tendrá que perder su especificidad, de forma que la llegada de los más diversos alérgenos y ante los cuales el cuerpo no había reaccionado anteriormente, determina ahora intensas reacciones orgánicas. Este tránsito de la especificidad estreptocócica a la alergia inespecífica del «factor reumático» podría significar clínicamente el tránsito desde la forma aguda a la crónica.

3) La poliartritis crónica

Como puede verse por las consideraciones precedentes, no puede establecerse, desde el punto de vista alérgico, una delimitación segura entre poliartritis aguda y crónica (primaria o secundaria). Aquí se trata, de momento, sobre todo, de conceptos clinicodidácticos. Hablando esquemáticamente, en la poliartritis crónica destaca más siempre serológicamente la inespecificidad del antígeno e histológicamente lo hace la reacción granulomatosa de tipo retardado.

En las reacciones serológicas se encuentra la L-aglutinación en sólo el 70 por 100 de los casos; la O-aglutinación, en cambio, resulta positiva en el 80 por 100 aproximadamente. El título antiestreptolisina, antiestreptoquinasa y antihialuronidasa no se desvía mucho de la normalidad, indicio de que los estreptococos han perdido la importancia en cuanto a factor desencadenante patogénico inmediato. En cambio, en oposición a la poliartritis aguda resulta positiva la hemoaglutinación y también las otras «reacciones inespecíficas», como la reacción γ-globulina o la reacción látex (véase anteriormente).

Un punto medio en la consideración del problema de la alergia en la poliartritis crónica lo constituye el concepto de foco. Mientras que en la poliartritis aguda parecen desempeñar el papel antigénico esencial las substancias corporales de los estreptococos existentes en el foco, en primer lugar, y posiblemente también los productos metabólicos de los mismos, en las formas crónicas entran en consideración como alérgenos una mezcla de agentes inespecíficos y, sobre todo, también substancias proteicas no bacterianas que se originan en el foco (HILLER). Esta peculiaridad de la formación alergénica lleva al parecer implícito entre otras cosas el hecho de que en una fase ulterior de la enfermedad deja de tener una importancia esencial la supresión del foco primario, ya que precisamente las reacciones antígeno-anticuerpo antes citadas y más o menos inespecíficas se han adaptado o bien los propios órganos afectados actúan como foco secundario.

Ahora parece esencial el hecho de que en la poliartritis crónica vienen a añadirse a estas reacciones antígeno-anticuerpo que han dejado de ser específicas, otros componentes que ya se salen del terreno serológico y determinan de un modo fundamental el cuadro patológico. Aquí pertenecen, en primer lugar, en el séquito de las manifestaciones alérgicas crónicas, aquellos síntomas correspondientes al sistema nervioso vegetativo y al sistema vascular de él dependiente. Para explicar estas reacciones debemos recurrir a analogías tomadas de la fisiología de los reflejos. Como consecuencia del estímulo articular provocado por la primera reacción alérgica, se desarrolla un «reflejo incondicionado» en la neurona correspondiente que ampliamente determina todas las manifestaciones inflamatorias. Cuando este reflejo queda «trillado» por la repetición frecuente del estímulo articular originario pueden entonces otros estímulos no específicos, fijados a los órganos, dar lugar, por así decir, a la formación de un «reflejo condicionado».

En las afecciones articulares de larga duración toma por ello un estímulo inespecífico banal el papel del alérgeno inicialmente específico, de suerte que la eliminación del alérgeno no conduce ya a la desaparición de las manifestaciones. El «reflejo condicionado» impreso en el sistema nervioso vegetativo, con todas sus consecuencias vasculares y nutritivas, provoca en el aparato articular patogenéticamente las mismas manifestaciones que aparecen, por ejemplo, en el árbol bronquial cuando el asma bronquial crónica ha perdido su especificidad alergénica. De esta concepción se desprende otra explicación para aquellas observaciones repetidamente publicadas y concernientes al hecho de que toda una multitud de distintos agentes o de condiciones inespecíficas conducen, una y otra vez, a la reavivación del proceso articular.

A estos momentos neurales se agrega, además, la situación de partida del organismo, que en cada caso resulta siempre difícil de captar, tal como lo ha postulado, sobre todo, SELYE en sus fases del síndrome de adaptación y sobre el que no podemos entrar aquí en detalles; hagamos observar, sin embargo, ante todo, la aparición de la sensibilización cruzada, en la que un «stress» inespecífico puede cambiar no sólo la modalidad reactiva de todo el individuo, sino también de los distintos órganos frente a infecciones y procesos alérgicos.

De esta perspectiva se desprende toda la complejidad del fenómeno alérgico en el reumatismo crónico, queriendo hacer resaltar aquí que mucho de lo que hemos expuesto no es más que hipótesis considerado estrictamente, y que la teoría focal precisamente ha sido objeto de razonados ataques por parte de algunos autores. No tiene nada de particular si consideramos que en la experimentación animal apenas es dable reproducir, en este terreno precisamente, condiciones análogas y que el curso de todo proceso reumático crónico posee en cada individuo su dinámica propia que afecta a la función de la mayoría de los órganos de relación. No obstante, creemos que la teoría focal con la evolución anteriormente descrita constituye en la actualidad la mejor hipótesis de trabajo disponible y que en el futuro hay que dedicar la mayor atención a esclarecer clínica y experimentalmente los «factores reumáticos» existentes en el suero.

Alteraciones articulares en formas especiales pertenecientes al cuadro sindrómico alérgico

Como formas especiales de reumatismo crónico con componentes alérgicos tenemos el síndrome de Felty, así como la enfermedad de Still en la infancia. Se trata, como es sabido, de una combinación de poliartritis febril, esplenomegalia y eventualmente infartos ganglionares. Además de las reacciones características del reumatismo crónico, encontramos con frecuencia en el curso ulterior de la enfermedad anticuerpos séricos dirigidos contra los leucocitos y que pueden conducir clínicamente a una leucopenia (MIESGHER).

El síndrome de Sjögren parece ser una enfermedad afín. Encontramos en este caso una desecación de las mucosas, desaparición de la secreción lagrimal y, aproximadamente en un 80 por 100 de los casos, alteraciones poliartríticas. También aquí existe a menudo una leucopenia provocada asimismo, al parecer, por anticuerpos (MIESCHER), así como un aumento de las γ-globulinas, lo cual se manifiesta ya clínicamente por la velocidad de sedimentación globular siempre muy acelerada.

Además, encontramos frecuentes manifestaciones articulares en el lupus eritematoso generalizado. Para la génesis alérgica de esta enfermedad, que conduce ya al grupo de las llamadas enfermedades del colágeno, puede aducirse la formación en el suero del llamado factor de Hargrave-Haserick, una proteína patológica que emigra juntamente con las gamma-globulinas, con carácter de anticuerpo, y que provoca una despolimerización del ácido desoxirribonucleico. Las células lesionadas «in vitro» de esta manera son fagocitadas como es bien sabido de un modo característico por los leucocitos. Este concepto de las globulinas patológicas, que como anticuerpos actúan contra substancias químicamente definibles, nos conduce de nuevo estrechamente a los ensayos antes citados y en los que se consiguió elaborar, por medio de la acción de los estreptococos sobre el ácido condroitinsulfúrico, anticuerpos contra esta unión relativamente sencilla (GLYNN y HOLBOROW). En el cuadro del lupus eritematoso diseminado se observan, por otro lado, no rara vez, toda una serie de propiedades de anticuerpo en el suero (anticuerpos leucocitarios, etc.), de forma que tampoco puede evitarse la impresión de que la frágil globulina ejerce un «efecto hiperérgico» semejante al mencionado ya al estudiar el «factor reumático» en la poliartritis.

Con el fin de ser exactos, queremos mencionar aquí que, en la provocación de la crisis de gota, se admitió también un componente alérgico, por la razón de que semejantes crisis aparecen una y otra vez tras el consumo de determinados alimentos (vino tinto), así como de medicamentos (insulina, hígado). Pero los hechos no están, desde luego, plenamente aclarados.

24

Problemas hematológicos en la alergia

Por A. HITTMAIR. INNSBRUCK

La alergia constituye un proceso muy complicado, capaz de influir sobre la sangre por diversas vías. Para seguir la huella de estos caminos en hematología, hay que poseer un concepto claro de la naturaleza de la alergia. En opinión de M. G. SEVAG, todos los fenómenos alérgicos han de atribuirse, en último término, a ciertas modificaciones que experimentan las proteínas celulares. El sistema proteínas-enzimas plasmáticas se encuentra en un estado de equilibrio dinámico lábil, de tal forma que las influencias tanto de tipo químico, como tóxicas o infecciosas, podrían cambiar las moléculas de proteínas en anticuerpos, a través de una leve transformación.

¿Qué es la alergia? Esta expresión fue introducida por PIRQUET (1906) para designar la capacidad alterada de reaccionar de un organismo frente a una substancia. El concepto de alergia es clínico y engloba tanto la disminución como la carencia de sensibilidad (anergia), como la exacerbación de la misma (hiperergia). La inmunidad y la anafilaxia reunidas constituyen la alergia.

Para W. C. BODY (1943), la alergia sería una reactividad patológica adquirida; V. ALBERTINI (1954), por su parte, sostiene que el concepto de alergia se refiere sólo a las reacciones patógenas antígeno-anticuerpo, y así, sería lo opuesto a la inmunidad, es decir, la anafilaxia. ZINSSER (1921) divide estas reacciones en dos campos: uno, en el que la reacción es inmediata (tipo anafiláctico) y, otro, en la que dicha reacción es retardada (tipo tuberculínico). B. SCHICK llama la atención contra la dilución del concepto y frente al olvido del sentido original del mismo. Sin embargo, no siempre las sensibilizaciones exógenas anafilácticas, se presentan en forma tal que pueden distinguirse netamente de los procesos endógenos de autosensibilización. También los procesos inmunológicos poseen como base una reacción (R) antígeno (Ag)-anticuerpo (Ac).

P. LÜBBERS representa este proceso de la siguiente forma:

1.º Reacción de un Ag con el Ac presente en el suero:
   a) sobre los elementos formes (complejo Ag-Ac(=K) como aglutininas);
   b) con liberación de las proteínas lesivas para las células hemáticas en la R— Ag-Ac;
2.º Reacción de un Ag con los Ac sesiles de los elementos sanguíneos.
3.º Reacción del Ac presente en el suero con el Ag adsorbido en los corpúsculos hemáticos.

4.º Reacción del Ac presente en el suero con el Ag completado con la substancia proteica de las células sanguíneas.

5.º Reacción del Ac presente en el suero con los elementos formes de la sangre que han adquirido carácter de Ag.

Respecto a la sangre (tanto en lo que se refiere a los elementos formes como a los componentes del plasma), existen las «posibilidades reaccionales» siguientes:

1.º Ag y Ac correspondientes al mismo organismo=autoanticuerpos.

2.º Ac del organismo sensibilizado por la aportación parenteral de Ag (sangre).

3.º Ag del organismo, el Ac es suministrado=reacción alérgica inversa (en la enfermedad hemolítica del recién nacido).

Los isoautoanticuerpos son aglutininas frías o calientes homólogas de carácter específico. Para la aglutinación de un Ac es necesario que circule libremente en la corriente sanguínea.

Los alérgenos exógenos y endógenos dan lugar a la formación de Ac sesiles. Como alérgenos exógenos se conocen: substancias alimentarias, medicamentos, polen, cabellos y plumas, etc., así como el polvo doméstico y factores climáticos, además de otros. Los alérgenos endógenos pueden ser: endotoxinas, toxinas bacterianas, virus, proteína tumoral, etc.

Los antígenos pueden ser:

1.º Antígenos de contacto.

2.º Antígenos de inyección.

3.º Antígenos nutritivos (por ejemplo, trombopenia de las habas cochineras).

4.º Antígenos inhalatorios.

5.º Antígenos infecciosos (reumatismo: *Petrides*).

Los sujetos afectos de una enfermedad no alérgica, pueden volverse alérgicos, sobre todo en las hemopatías que se acompañan de modificación de las proteínas capaces de originar la formación de Ac (por ejemplo, la enfermedad de Waldenström).

De cuanto hemos expuesto se desprende cuán difícil es separar la inmunohematología de la alergia genuina.

A este respecto, P. MIESCHER estableció la siguiente división:

1.º Inmunorreacciones genuinamente alérgicas entre un Ac propio del organismo y un Ag extraño al mismo, con alteración secundaria del organismo.

2.º Inmunorreacciones citotropas o citotóxicas en las que el Ag forma parte de una célula alterada del organismo.

Como es natural, existen numerosas transiciones entre los procesos alérgicos y los citotrópicos, pues la naturaleza no suele sujetarse a nuestros intentos de clasificación. Nos encontramos ante un caso de transición de este tipo, cuando un Ac reacciona específicamente con una célula del organismo, bien sea en forma de hétero-, iso- o autoanticuerpo.

Según MIESCHER, estos Ac representan paraproteínas; el organismo se sensibiliza frente a los Ag celulares modificados que aparecen durante la destrucción patológica de la célula (infección). «Estos auto Ag reaccionan tanto con las células modificadas como con las intactas». El proceso alérgico puede desarrollarse tanto en las células de la sangre como en los órganos hemopoyéticos (como órganos de choque). Prescindiendo de las substancias proteicas formadas en los estados alérgicos en los órganos hemopoyéticos y que circulan por la sangre, es seguro que en estas estructuras también se forman Ac durante la hemopoyesis. Sin embargo, no es posible demostrar que con ello se modifique el cuadro proteico del suero (WUHRMANN). El Ag exógeno (extraño al organismo) o alérgeno, al penetrar en un organismo sensibilizado, reacciona con el Ac homólogo:

a) con un tipo de reacción inmediata, tal como ocurre en el shock anafiláctico, en la fiebre del heno, en el asma bronquial, en la urticaria, etc.

b) con un tipo de reacción tardía, como en la alergia infecciosa, en el eczema alérgico, etc.

c) como fenómeno de Arthus, que aparece como tipo de transición. Así, pues, en hematología, encontramos:

I) Una participación de los elementos formes de la sangre en los procesos alérgicos y, precisamente,
   1.º la formación de Ac por las células hemáticas y la acción de células de la sangre;
   2.º las células hemáticas como órgano de choque;
   3.º su comportamiento en los diversos tipos de reacción;

II) Una participación de los órganos hemopoyéticos en los procesos alérgicos y, precisamente:
   1.º como formadores de anticuerpos;
   2.º como órganos de choque;
   2.º como órganos afectados secundariamente en los distintos tipos de reacción. Entre los órganos hemopoyéticos y relacionados con la hemopoyesis hay que tener en cuenta, en especial, la medula ósea y el bazo, mientras que los ganglios linfáticos y el hígado poseen escasa importancia.

III. Los procesos alérgicos también pueden alterar los fenómenos de la coagulación, como ocurre en el shock anafiláctico, o también influyendo sobre los factores plasmáticos (factor V, hemofilia por cuerpos de inhibición).

La reacción inmediata, y sobre todo el shock anafiláctico, afectan en primer lugar a las células sanguíneas; en cambio, la reacción ulterior afecta más bien a los órganos hemopoyéticos, siendo decisivo en este caso, primariamente la R Ag-Ac, aunque más tarde también pueden desempeñar un papel importante los factores de tipo inespecífico. No estudiaremos aquí el problema, todavía obscuro (MAEKAWA), de la elección del órgano en la reacción Ag-Ac.

El caso más evidente de reacción inmediata es el choque anafiláctico. Cuando se presenta este shock, tal como ocurre a veces tras la inyección de

suero con fines profilácticos o terapéuticos, aparece un colapso grave, con formación de exantema y desaparición de los granulocitos (al principio incluso de los eosinófilos) y de las plaquetas de la sangre periférica. También se destruyen los granulocitos maduros de los reservorios sanguíneos y de las estructuras hemopoyéticas (medula ósea), sin que se produzcan lesiones de la medula ósea. En la enfermedad del suero (fiebre, exantema, edema, adenopatía, artralgias y en los estados análogos al de choque, aparecen los mismos efectos sobre el cuadro hemático, si bien son de menos intensidad. Falta la aneosinofilia absoluta del cuadro de choque. Esto es aplicable igualmente a los accidentes transfusionales debidos a la presencia en el líquido inyectado de substancias de degradación de las proteínas y productos de destrucción de los leucocitos y de la hemoglobina, que aparecen en la sangre conservada (WEIGAL y BACH). Los accidentes transfusionales son, en parte, de origen alérgico. Las isoaglutininas, en especial, pueden provocar el choque anafiláctico transfusional con hemólisis aguda, en los casos de incompatibilidad de grupos sanguíneos. En tales circunstancias, durante o inmediatamente después de la transfusión, que ya suele representar por sí misma un «stress», aparece un estado de intranquilidad, acompañado de cefalalgia, angustia y vértigos segundo después por sudor frío, escalofríos, sensación de frío y de calor, náuseas, necesidad imperiosa de defecar que incluso puede llegar a la incontinencia de heces, disnea y fiebre. Los dolores que acusan los enfermos en la región lumbar o sacra y los calambres abdominales generalizados indican la existencia de espasmos, que pueden derivar a una anuria completa. La cara, al principio intensamente enrojecida, palidece después y adquiere un color céreo, lívido o acusadamente cianótico; el enfermo evoluciona al colapso y, finalmente, a la pérdida de conciencia. La gravedad de estas manifestaciones depende del grado de hemólisis y éste, a su vez, de la cantidad de sangre incompatible que ha sido transfundida, de la actividad de las aglutininas y de la sensibilidad de los hematíes, además de otras circunstancias de orden extrínseco. Los fenómenos de acompañamiento son la leuco(neutro)-penia y la trombopenia.

Existe un gran número de publicaciones que se refieren a los accidentes transfusionales consecutivos a transfusiones repetidas. En estos casos se forman antígenos e (iso) anticuerpos, para lo cual no sólo tienen importancia los grupos sanguíneos clásicos —como en el choque transfusional—, sino también los subgrupos Rh y el factor P (MARCHAL). Es rara la aparición de hemólisis como reacción tardía de una transfusión. En estos casos, los fenómenos que se producen no suelen ser tan graves como en el choque transfusional agudo; aparecen por lo regular al cabo de horas e incluso días de haber practicado la transfusión.

También parece ser que desempeña un papel importante en la aparición de estos fenómenos, el tiempo de conservación de la sangre antes de ser transfundida.

En todo caso, una determinada parte de los glóbulos rojos transfundidos se destruye rápidamente. En cambio, la hemoglobina es captada por el S.R.E., que funciona normalmente, y recuperada. Sólo cuando existen grandes cantidades de hemoglobina, ésta es transformada en la sangre en metahemoglobina y bilirrubina y excretada por el hígado. La hemoglobina sólo aparece en la

orina cuando el nivel de oxihemoglobina es superior a 150 mg por 100 (J. F. Loutit); la hemoglobinuria genuina se hace evidente cuando la hemólisis afecta a 1/60 de la cantidad total de sangre. Como es natural, la hemólisis transfusional se manifiesta más pronto y más intensamente si el hígado se halla lesionado y no es capaz de metabolizar la hemoglobina desintegrada. En estas circunstancias también aparecen rápidamente lesiones renales, sobre todo cuando la lesión hepática es de origen cardíaco y el metabolismo hídrico está alterado.

Las reacciones piretógenas consecutivas a la transfusión de sangre pueden relacionarse todo lo más con fenómenos de la hipersensibilidad, cuando la causa de las mismas reside en las proteínas plasmáticas desnaturalizadas y desecadas.

La hipersensibilidad de un individuo frente a las proteínas de la sangre, del plasma y del suero, puede dar lugar a una reacción Ag-Ac, produciendo entonces, en la mayoría de los casos, una reacción inmediata. Las reacciones tardías al cabo de 5-10 días, son raras.

La reacción inmediata equivale a un choque transfusional moderado, caracterizado por escalofríos y fiebre, aunque pueden faltar ambos síntomas. La elevación de la temperatura se presenta dentro de las 24 horas siguientes a la transfusión. Aparece prurito, urticaria, eritema e incluso edema angioneurótico con asma. En otras ocasiones, se presenta un herpes labial. Falta la disminución del número de hematíes, de leucocitos y de plaquetas, así como la hemoglobinuria y la hematuria. Los sujetos alérgicos se hallan especialmente expuestos a sufrir estos trastornos.

Las reacciones tardías presentan manifestaciones análogas a las de la enfermedad del suero: la fiebre, la urticaria, las artralgias y la tumefacción articular, así como la adenopatía remiten espontáneamente al cabo de unos días, si la enfermedad no ha sido dominada con una terapia apropiada (antihistamínicos y calcio). La compatibilidad frente al factor Rhesus, desempeña un papel especial. Esta compatibilidad puede conducir a la enfermedad hemolítica del recién nacido en sus cuatro formas:

1.º muerte del fruto durante la vida intrauterina;

2.º hidropesía universal congénita;

3.º ictericia grave del recién nacido;

4.º anemia del recién nacido.

El 84 por 100 de los hematíes humanos es aglutinado por el suero del cobaya inmunizado frente al factor Rhesus, o sea, son Rh positivos. La administración de sangre Rh positiva (Rh) a un receptor Rh negativo (rh), ya sea por inyección, transfusión, etc., puede desencadenar en este último la formación de anticuerpos frente al factor Rhesus. Esta isoinmunización sólo se desarrolla lentamente, es decir, en el curso de semanas, de meses o incluso de años hasta alcanzar su poder patógeno total. Las gestantes de tipo rh que no han resultado previamente inmunizadas con sangre Rh, pueden adquirir esta propiedad a partir del feto Rh +, característica sanguínea heredada del padre. Los anticuerpos que aparecen en la sangre de la madre gestante, pasan a la circulación fetal y originan la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Las lesiones transfusionales provocadas por el grupo Rhesus son raras. Para evitarlas es necesario tener en cuenta, además, los subgrupos Rhesus, pues existen seis tipos de anticuerpos Rh:

Anti-rh'=Anti C	Anti-Hr'=Anti-c
Anti-Rh_o=Anti D	Anti-Hr_o=Anti-d
Anti-rh''=Anti E	Anti-Hr''=Anti-e

Los accidentes transfusionales debidos a los anticuerpos Rh, se presentan en los casos de presencia del Ag en el donador y ausencia del mismo en el receptor.

Las alergosis conocidas y las inflamaciones alérgicas (fiebre del heno, asma bronquial, infiltrado pulmonar fugaz de Löffler, colitis mucomembranosa, eosinofilia por helmintiasis, alergia alimentaria, eosinofilia de los extractos hepáticos, etc.), pueden evolucionar a brotes. Durante los mismos aparece un cuadro hemático análogo al de los estados alérgicos agudos, si bien en los mismos es relativamente frecuente observar una eosinofilia de irritación eosinotáxica (VAHERI). Sin embargo, esta observación sólo se presenta en las reacciones Ag-Ac de tipo anafiláctico y no en las de tipo tuberculínico. La eosinofilia suele ser una reacción de aparición inmediata (en el intervalo de 2-4 días) en contraste con el «stress», que provoca aneosinofilia. En ciertas circunstancias, la eosinofilia va seguida de una emigración de estos elementos a los tejidos y, a consecuencia de un déficit de los mismos en la circulación y de la correspondiente reacción hemopoyética, en la medula ósea (eosinofilia medular). Los eosinófilos neoformados en este punto, al principio no pueden abandonar la medula y sólo tras la supresión del bloqueo del choque aparece la inundación de la sangre periférica por los eosinófilos. Esta eosinofilia se halla desencadenada por la reacción Ag-Ac. La eosinofilia de aumento lento y de descenso igualmente lento del infiltrado de Löffler, de las dermatosis, de las parasitosis, etcétera, no es necesariamente de tipo alérgico, debido al repetido aporte de Ag, sino que también puede ser resortiva. En estos casos, consecutivamente a la eosinofilia hística se desarrolla una eosinopenia medular. El cuadro medular depende de los estímulos aportados a la eosinopoyesis y de su potencia agresiva, es decir, dominante (ESSELIER y colaboradores). Es evidente que las eosinofilias tienen la misión de convertir en innocuos a los Ag, o sea, a las proteínas extrañas y a las substancias de elevado peso molecular. La regulación de estos fenómenos se verifica a través del sistema hipófiso-córtico-suprarrenal. Así, pues, se encuentra eosinofilia alérgica en la enfermedad del suero, en la hipersensibilidad a las drogas (especialmente si se acompaña de exantemas), tales como por ejemplo, el antimonio, el arsénico y el salvarsán, los preparados del ácido barbitúrico, el yoduro potásico, los derivados pirazolónicos, los preparados mercuriales, etc.); en la hipersensibilidad a ciertos alimentos, sobre todo si evolucionan con urticaria en las alergosis inflamatorias, tales como la fiebre del heno, la rinitis vasomotora, la bronquitis eosinófila, el asma bronquial en las manifestaciones alérgicas de la piel, eczema, psoriasis, pénfigo, prurito, en el edema de Quincke, en la colitis mucosa, en el infiltrado pulmonar eosinófilo, en la escarlatina, en las enfermedades reumáticas, en la arteritis nudosa, en la verminosis. Se encuentra, además, en los casos de hipersensibilidad frente a

la proteína tumoral degradada, ante la proteína de los infartos hemorrágicos y exudados y frente a las substancias heterólogas, pero propias del organismo (reticulosis, enfermedad de Brill-Symmers, linfogranulomatosis). En nuestra opinión, la eosinofilia de la eritroblastosis debe ser considerada más bien como signo de una mielopoyesis sometida a esfuerzo. No debe caerse en el error de identificar la eosinofilia con el carácter alérgico de un proceso (SCHLECHT), aun cuando los pacientes con eosinofilia constitucional tienen tendencia a sufrir enfermedades alérgicas (H. SCHULTEN).

En correspondencia con el fenómeno de la eosinofilia hística, en las secreciones y excreciones inflamatorias (moco nasal, moco intesinal, lágrimas, etc.), pueden aparecer abundantes células eosinófilas (WHITBY y BRITTON). En ciertos casos, debido a la rápida extravasación del líquido sanguíneo, tal como ocurre por ejemplo en el edema de Quincke, puede aparecer una poliglobulia por espesamiento.

WHITBY y BRITTON han encontrado como característicos los siguientes cuadros hematológicos:

Eosinofilia, en la alergia medicamentosa y en el asma bronquial;

Eosinofilia y leucocitosis, en el edema angioneurótico;

Eosinofilia e hiperleucocitosis (hasta 20.000) y neutrofilia en la enfermedad del suero.

En el choque anafiláctico, tras la liberación de heparina y de fibrolisina, aparece aneosinofilia, leucopenia, agranulocitosis, trombopenia y alargamiento del tiempo de coagulación; con el descenso de temperatura a los valores normales, la cifra de leucocitos recupera su nivel normal, con lo que se presenta una leucocitosis neutrófila reactiva. Durante la fase de sensibilización y durante el período de latencia, la alergia es hemopatológicamente muda. La exposición a los antígenos muestra al principio el cuadro de una crisis hemoclásica: 1.º descenso brusco de los neutrófilos; 2.º disminución de la cifra de las proteínas séricas; 3.º alteraciones de la coagulación; 4.º descenso de la tensión arterial y, 5.º descenso brusco del número de plaquetas. A todo esto se añade, además, el descenso de la glicemia y de los valores del calcio con su correspondiente hiperpotasemia relativa. En los estados alérgicos se halla, al menos, una eosinofilia medular. En las casos de intensa formación de Ac, se observa ocasionalmente neutropenia y trombopenia.

VAUGHAN recomienda como prueba diagnóstica, el «índice leucopénico». Esta prueba es positiva cuando, frente a un aporte de alérgeno, los leucocitos disminuyen en 1.000 unidades y más por centímetro cúbico de sangre.

La formación de anticuerpos

Hemos de distinguir entre anti- y autoanticuerpos patógenos. Estos últimos (aglutininas, lisinas, etc.), lesionan o destruyen un grupo determinado o varios grupos de células del organismo (S. MOESCHLIN). Los autoanticuerpos, dirigidos contra los componentes de la sangre, pueden aparecer a consecuencia de una infección vírica, de un blastoma maligno o de un parablastoma de los órganos hemopoyéticos, en las enfermedades reumáticas y en las enfermedades del colágeno.

Origen. — Los anticuerpos se forman en el sistema reticuloendotelial, especialmente el de los órganos hemopoyéticos activos o potenciales, entre los cuales el bazo ocupa el primer lugar, por poseer una gran cantidad de células reticuloendoteliales o mesenquimatosas. En este sentido, desempeñan un gran papel aquellas células del mesénquima cuyas íntimas relaciones con las células sanguíneas, se demuestran por su gran poder de desprenderse de sus relaciones hísticas e ingresar en la sangre periférica. Son éstas:

1.° Los monocitos mesenquimatosos (reticuloendoteliales) del bazo (esplenocitos) y de los ganglios linfáticos (células de la fiebre ganglionar).
2.° Los linfoidocitos del mismo origen.
3.° Tal vez las células plasmáticas linfáticas de los órganos linfopoyéticos activos, y
4.° Aunque no en último lugar, las células plasmáticas de la medula ósea.

Todavía no está suficientemente aclarado si los linfocitos normales de la sangre participan igualmente en la formación de (auto)-anticuerpos (EHRICH), pues su diferenciación morfológica de los linfoidocitos es a menudo muy difícil de establecer (HITTMAIR). Desde este punto de vista, las investigaciones llevadas a cabo por A. ERSLEV y EHRLICH demuestran que el título de anticuerpos de la sangre circulante es menor que el del suero y que la formación de anticuerpos en los ganglios linfáticos, alcanza su punto máximo cuando las células plasmáticas se multiplican en sus cordones medulares. Así, pues, la formación de anticuerpos en los ganglios linfáticos puede atribuirse más bien a su componente mesenquimatoso (células plasmáticas, linfoidocitos) y no en tan alto grado, como se creía, a los linfoidocitos.

La formación de anticuerpos frente a los antígenos y su copulación con los mismos, debería tener lugar (F. SCHEIFFARTH) en las células plasmáticas (A. FAGRAEUS).

En todo caso, en los conejos altamente inmunizados existen relaciones directamente proporcionales entre la intensidad de los infiltrados de células plasmáticas (especialmente en el hígado y en el bazo) y el título de los anticuerpos (M. BJOERNEBOE y colaboradores). En los cultivos de tejidos de pulpa de bazo, A. FAGRAEUS comprobó igualmente una relación directa entre el aumento de células plasmáticas y el título de los anticuerpos. W. E. EHRLICH y colaboradores (1942), así como S. MOESCHLIN y colaboradores y A. H. COONS y colaboradores, comprobaron morfológicamente estos hechos mediante estudios practicados con el microscopio de fases. El anticuerpo que se une con la substancia antigénica puede estar ligado, como una característica de los mismos, tanto a los humores como a las células, por ejemplo a las células de la sangre. Según la teoría de las cadenas laterales de EHRLICH, se distinguen receptores de primer orden (antitoxinas), de segundo orden (aglutininas, precipitinas) y de tercer orden (opsoninas y lisinas), que constituyen la base de los anticuerpos no preformados. Los anticuerpos de segundo orden se caracterizan por poseer un grupo ergóforo que, mediante un proceso fermentativo, desprenden un antígeno proteico de gran molécula.

En hematología es de gran importancia distinguir entre anticuerpos completos y anticuerpos incompletos. En estos últimos faltaría el grupo ergóforo a que nos hemos referido antes. Además, estos elementos no son demostrables en una suspensión de ClNa, sino sólo en solución de albúmina (aglutinoide) o bien mediante la prueba de Coombs (criptoaglutinoide). Según L. HIRSZFELD y Sr. DUNISKI, estas diferencias se deberían a la distinta longitud de la propia molécula del anticuerpo. Los anticuerpos son globulinas. No nos ocuparemos de su origen (teoría de O. GÜNTHER, teoría genética de EHRLICH, etc.).

Los autoanticuerpos originan, en último lugar, la destrucción de los elementos formes de la sangre contra los que actúan. Ante todo, la acción de los autoanticuerpos destruye los eritrocitos, mientras que los leucocitos y las plaquetas sucumben más bien a los anticuerpos exógenos. Estos dos últimos elementos reaccionan de un modo aproximadamente similar en los procesos alérgicos, pues, genéticamente, los trombocitos se hallan más cerca de los leucocitos que de los hematíes, aun cuando no posean núcleo.

Desde hace tiempo se sabe que las células hemáticas, al menos los hematíes, pueden adquirir caracteres de antígeno. Esto significa que estas células poseen la capacidad de originar una cadena de reacciones, cuya expresión es la formación de anticuerpos y los cambios específicos de reactividad (DEUSTCH).

Casi todas las proteínas animales, como substancias de elevada molécula que son, poseen caracteres de antígeno. Sin embargo, también las substancias compuestas de moléculas inferiores pueden adquirir especificidad antigénica al copularse con una molécula proteica. Así, los complejos polisacárido-polipéptido (=mucoide), representan los grupos determinantes de la especificidad en los grupos sanguíneos (R. A. GIBBONS y MORGAN).

Con todo, la *inmunohematología* se inició ya con la obtención por BORDET de un suero antieritrocitario heterólogo, hemolizante. Después se observó que los hematíes y, como se conoce ahora, también los leucocitos y las plaquetas, son portadores de antígenos especiales, en parte específicos de especie, en parte de grupo y en parte de células. Sin embargo, no sólo existen antígenos especiales contra los eritrocitos, sino también contra la hemoglobina y su globulina e igualmente existen anticuerpos lipoides contra el estroma eritrocitario, al que, como se sabe, van ligados los caracteres de grupo. Esto demuestra claramente que los límites de la inmunohematología se modifican continuamente, alejándose cada vez más de lo que al principio se llamaba alergia. La reacción Ag-Ac no debe ser incondicionalmente de tipo anafiláctico o bien de tipo tuberculínico. ¡Con cuánta frecuencia reaccionan entre sí el Ag y el Ac sin o con trastornos de los procesos fisiológicos, sin que se demuestre la existencia de una reacción Ag-Ac y quién sabe cuántas y cuáles reacciones proteicas dan origen a los procesos morbosos alérgicos! Este capítulo podría adquirir también en hematología una gran extensión gracias al estudio de la esencia de los virus y de los genes (según STANLEY estos dos elementos son muy parecidos), con sus substancias fundamentales de ácido nucleínico y la capa de proteína. Es posible que el hecho de que en los linfocitos y trombocitos la reacción Ag-Ac no haya sido descubierta hasta hace relativamente poco tiempo, mientras heteroanticuerpos provocadores de anemia fueron descubiertos muy pronto, se deba al

contenido en ácido nucleínico de los leucocitos nucleados y de los trombocitos con contenido granular. Los autoanticuerpos patógenos frente a los elementos formes de la sangre se forman consecutivamente a infecciones virales, a trastornos malignos de la hemopoyesis (los virus pueden actuar a este respecto como desencadenantes), en las enfermedades reumáticas y del colágeno, así como después de repetidas transfusiones de sangre. Para SEVAG, todos los fenómenos alérgicos son atribuibles en último término a modificaciones de las proteínas celulares y a sutiles cambios de las moléculas proteicas que se convierten en anticuerpos.

Sería interesante aclarar porqué unas veces el punto de ataque del proceso morboso se halla representado por los glóbulos de la sangre, y otras por los estadios de formación de los mismos o bien por ambos, de tal modo que tanto las anemias hemolíticas adquiridas hiperregenerativas como las anemias aplásticas o las pancitopenias pueden considerarse como una enfermedad por autoagresión. De todos modos, cabe preguntarse si los diversos cuadros morbosos, por ejemplo, de las anemias hemolíticas, son provocados por factores tóxicos o esplenógenos (PÉTRIDES). Como ejemplo de los primeros se puede citar la anemia hemolítica por anticuerpos del lupus eritematoso o bien la significación de los focos sépticos en los procesos de tipo reumático (INAMA) y las modificaciones del cuadro hemático relacionado con los mismos.

También la hipersensibilidad a los medicamentos (sulfamidas, tiosemicarbazonas) puede provocar cuadros de hemólisis con descenso súbito de la hemoglobina y fracaso renal agudo (HOIGNÉ y HADORN), debidos probablemente a la formación de substancias proteicas especiales que aglutinan o hemolizan a los hematíes (HARRIS). La hemólisis medicamentosa se ha observado tras la administración de atebrina, benadril, benzedrina, butazolidina, quinina (paludismo), contebén, oro, mesantoína, myanesín, PAS, piribenzamina, salicilato, estreptomicina, sulfonamidas.

Papel del bazo. — En lo que se refiere al bazo (HITTMAIR), hemos de señalar que por tratarse del órgano que posee una mayor densidad de células retículoendoteliales y mesenquimatosas, desempeña un gran papel en la formación de anticuerpos (LA VIA y colaboradores, WAGLEY y colaboradores). Aun cuando no es posible demostrar que la esplenectomía posee una influencia persistente en la formación de anticuerpos, ello depende del tiempo que se ha tardado en practicar la exéresis tras la introducción del Ag. En todo caso, después de la esplenectomía se encuentra un descenso del título de Ac. Se puede inhibir la formación de Ac mediante la irradiación roentgen, pero no si se protege el bazo y solamente éste contra las radiaciones. Se acepta que los anticuerpos se forman en los corpúsculos de Malpighio, es decir, en los centros de reacción. Sin embargo, para GELIN, los Ac se encuentran en la pulpa roja, opinión que también comparten HARRINGTEN y MIESCHER. El contenido en Ac de la sangre esplénica, es también notablemente superior al de la sangre periférica. Los Ag se almacenan principalmente en el bazo, aun cuando también lo hacen en el hígado. La cópula Ag-Ac debería desarrollarse en las células plasmáticas (P. RENN). Según KÄRCHER, la producción de Ac y la rápida saturación del Ag, influyen en la reacción Ag-Ac, mejorando de este modo las defensas del orga-

mismo. La prueba de Coombs es más intensamente positiva en el bazo que en la sangre, la autoglutinación es más acusada en los tejidos esplénicos y la relación de los títulos de aglutininas entre la sangre de la oreja y la de la vena esplénica es del orden de 1/40 frente a 1/1.300-1.600, respectivamente. Según SCHLIEPHAKE, el bazo es un órgano de regulación. Para DAMESHEK, su acción sobre la médula ósea tiene lugar a través del sistema hipofisocórticosuprarrenal. KOMIYA y su escuela pretenden haber demostrado que este proceso se desarrolla gracias a la presencia de una substancia activa humoral (peptina). Parece como si en la médula, los estímulos hormonales y neurovegetativos fueran transformados en substancias humorales de carácter hormonal, destinadas a provocar también en los procesos alérgicos, bien reacciones inmediatas o cambios funcionales de la hematopoyesis de larga duración.

Estas substancias esplénicas —substancias humorales activas con acción de tipo hormonal— poseen, al parecer, una misión de regulación. Se forman verosímilmente, bajo influencias hormonales (sistema córticosuprarrenal) y neurovegetativas. En los procesos alérgicos también hay que tener en cuenta las acciones de este origen que modifican las estructuras hemopoyéticas y el cuadro de la sangre periférica. Con todo, como no ha sido posible establecer hasta ahora en forma concluyente la existencia de relaciones directas u hormonales entre el bazo y la granulopoyesis (inhibición medular) y mucho menos todavía las que pudieran desarrollarse a través del sistema neurovagetativo (KOMIYA), sólo es posible recoger algunas comunicaciones aisladas referentes a estos aspectos y valorarlas con espíritu crítico. Es indudable que en las enfermedades alérgicas, la esplenectomía, como último recurso, puede proporcionar buenos resultados, como han comprobado recientemente DAMESHEK y colaboradores en estas anemias hemolíticas.

Hay que distinguir un hiper-, un hipo- y un disfuncionalismo del bazo. El hiperesplenismo consiste en una actividad normal del bazo, pero de intensidad multiplicada, lo cual se traduce por una hemólisis muy superior a la normal, según demuestran las investigaciones llevadas a cabo con hematíes marcados con Cr^{51}, en las que se demuestra que todas las células incompatibles son captadas por el bazo (JONES), o sea, aparece una intensa inhibición medular (hiperplasia medular por inhibición de la maduración y exceso de destrucción granulocitopenia en la sangre periférica). El hipoesplenismo determina una hiperplasia medular con granulocitosis y alteraciones morfológicas de las hematíes (formación de cuerpos de Jolly y aumento del número de siderocitos). El disesplenismo (recuperación de las funciones embrionarias) puede originar una aplasia medular o una hematopoyesis mielometaplásica, pero también hiperplasias medulares y, sobre todo, alteraciones morfológicas del cuadro hemático en el sentido de un cuadro de tipo embrionario o una anemia de tipo embrionario (HITTMAIR).

En los procesos alérgicos puede presentarse cualquiera de estas alteraciones hematológicas. Normalmente, el bazo como órgano de regulación tiende a inhibir los procesos metabólicos alérgicos (F. SCHLEINZER). Según SCHLIEPHAKE y su escuela, los extractos esplénicos no sólo desarrollan una acción inhibidora de la inflamación, sino también una potente acción antialérgica; estos

extractos aumentan, en dependencia de un factor termolábil del suero, el índice opsónico de los leucocitos frente a la tinta china, a los cocos y a los bacilos tuberculosos; aceleran e intensifican el choque anafiláctico e influyen favorablemente sobre las enfermedades alérgicas, todo lo cual ha sido repetidamente comprobado (URBACH, SCHÜRCH, LESSMAIR, KÄRCHER, PIORKOWSKY).

Para VOGT (SCHLIEPHAKE), el hecho de que después de la esplenectomía el choque alérgico se presente con retraso, y más débilmente aunque de curso más prolongado, se debe a diversas influencias ejercidas por la substancia esplénica sobre la alergia general y de los tejidos. SCHLEINZER, basándose en sus observaciones (inyección intracutánea de suero conteniendo Ag con extractos esplénicos y de otros órganos, seguida, tres días después, de inhalaciones del alérgeno con y sin esplenectomía), llega a la conclusión de que la alergia hística es debilitada por la substancia esplénica. MAYR-MONCORPS consiguió provocar una disminución de la eosinofilia mediante la inyección de extractos esplénicos. Por su parte, BEICKERT-ZACHERT han comprobado una intensificación notable de las reacciones anafilácticas pasivas y menos acusada de las activas, al cabo de 10 días de la extirpación del bazo. Junto a todos estos factores, la hemólisis esplenógena desempeña un papel especial.

N. C. H. JONES y colaboradores han demostrado experimentalmente, mediante estudios realizados con hematíes marcados con Cr^{51}, incompatibles y susceptibles de ser destruidos por anti-Rh o Ac, que las células incompatibles pasan, en unos 20 minutos aproximadamente tiempo promedio, desde la circulación al bazo, donde son captadas. Según estas observaciones, en la anafilaxia hay que tener presente la destrucción de los glóbulos rojos en la periferia y en el bazo. La estasis y el elevado contenido en CO_2 mejoran los procesos de aglutinación en el bazo. También el efecto endopáusico favorece los procesos hemolíticos (B. BERGENHEM, R. FAHRAEUS).

Según HEILMEYER, la esferocitosis constituye un dato morfológico de hemólisis esplenógena. DAMESHEK y SCHWARTZ han provocado esferocitosis típica y disminución de la resistencia globular, mediante la administración experimental de suero antieritrocitario. Por su parte, GRABER y EYQUEM establecen que los esferocitos se presentan bajo la influencia de los anticuerpos. E. PRUDER ha comprobado en los cobayas la forma esférica de los hematíes como un estadio previo de la hemólisis, al formarse Ac incompletos debido a la presencia de sueros hemolizantes (MURATORE y colaboradores). Las hemolisinas pueden formarse en el bazo, pero no únicamente en el mismo. En este sentido se expresan las experiencias de hemólisis determinadas por anticuerpos y provocadas en ratas esplenectomizadas (W. TISCHENDORF, G. ECKLEBE, E. THOFERN) y el resultado, en parte positivo y en parte negativo de la esplenectomía en las anemias hemolíticas adquiridas que, a pesar de ello, deben ser consideradas, en su mayor parte como reacciones alérgicas, pero no anafilácticas. M. A. CHAUFFARD, con sus colaboradores, ha sido el primer investigador que ha demostrado una hemolisina en una ictericia hemolítica de este tipo, después de que WIDAL y colaboradores hubieran establecido que la aglutinación de los eritrocitos es un signo importante en el diagnóstico diferencial, frente a la ictericia hemolítica constitucional.

Los trabajos de J. P. Loutit y colaboradores sacaron a relucir la cuestión de las hemólisis determinadas por la reacción Ag-Ac. Desde estos trabajos se conocen como anemias hemolíticas idiopáticas las determinadas por substancias séricas con carácter de Ac (C. Maier). La anemia de Loutit se presenta clínicamente como una forma aguda de la anemia de Lederer-Brill. A ella se añade, además, la anemia hemolítica crónica tipo Dyke-Young. Las anemias crónicas por crioaglutininas (Nakadate) constituyen variantes especiales (L. Heilmeyer y colaboradores); lo propio cabe decir de la hemoglobinuria paroxística por el frío.

Finalmente, hay que mencionar la hemólisis de acompañamiento (K. Singer, W. Dameshek) de diversas hemopatías, como por ejemplo las leucemias (H. Braunsteiner, E. Mannheimer, E. Reimere), el linfogranuloma (W. Dameshek) y las reticulosis (H. H. Hennemann y colaboradores). Desde hace tiempo se conoce la hemólisis que acompaña a la anemia perniciosa y su mejoría tras la esplenectomía (Eppinger). Para Heilmeyer, la causa de estas hemólisis de acompañamiento reside en una desviación del funcionalismo de S.R.E. con formación consecutiva de Ac.

Conjuntamente aparecen en el suero. Ac contra los propios hematíes (positividad de la prueba de Coombs).

En las llamadas anemias hemolíticas idiopáticas, las infecciones (¡anemia de Lederer!) desempeñan seguramente un papel importante (W. Baumgartner, H. Schubothe, S. J. Wilson, G. Eisemann). La esplenomegalia infecciosa (de curso persistente) podría obedecer también a una desviación funcional del S.R.E. Lo mismo cabe decir de las infecciones por virus, pues en las mismas pueden desarrollarse anticuerpos (W. Dameshek).

Hemos de recordar aquí los Ac heterogenéticos contra los hematíes de carnero que se forman en la mononucleosis infecciosa, el elevado título de las crioaglutininas en las neumonías víricas, etc. (R. Deibel). Sin embargo, se cree que los virus influyen directamente sobre la superficie o la membrana de los hematíes, a la que se fijan (K. Hirst), como puede observarse con el microscopio electrónico (W. Bolt, O. Küchenhoff, Th. Vogel). En estos casos, las hemoaglutininas frente a los virus no poseen el carácter de Ac (K. Betke, H. Richarz, H. Schubothe, O. Vibell). En cambio, en el caso del virus vacunal, la aglutinina puede separarse, como una substancia soluble, por medio de la ultracentrifugación. Como procedimiento para distinguir la acción directa del virus sobre los hematíes, de la aglutinación y hemólisis de éstos consecutiva a la formación de Ac, se ha indicado repetidamente la prueba de Coombs (A. E. Moolten, E. Clark). También pueden formarse Ac específicos dirigidos contra ciertos virus (F. M. Burnet: «Determinación cuantitativa de los anticuerpos frente al virus de la parotiditis»). Los anticuerpos más importantes en relación con la hemólisis son los Ac hematínicos, que se forman en los hematíes modificados debido a la acción del virus, con ello, transformados en cuerpos extraños. A consecuencia de las modificaciones de las características de su superficie (C. Hallauer), los glóbulos rojos y los resultantes de su degradación actúan como antígenos.

Aun cuando en los casos en los que el bazo domina el cuadro morboso (HENSCHEN, HITTMAIR), primitivamente se encuentra una infección como origen de la enfermedad; esta infección o el agente de la misma, no debe ser considerada después como la responsable de las secuelas tardías hiperesplénicas. Por esta razón, es necesario reconocer al hiperesplenismo con todas sus causas, como un factor etiológico de hemólisis alérgica.

Sin embargo, todavía quedan muchas observaciones que deben ser incluidas entre las anemias hemolíticas esenciales o idiopáticas, ya que hasta la actualidad no ha sido posible aclarar la etiología de las mismas. El mecanismo de acción se desarrolla del modo siguiente: opsonización-aglutinación-hemólisis. En los pacientes afectos de hemoglobinuria paroxística nocturna (MARCHIAFAVA), ha podido demostrarse la presencia de isohemolisinas anormales (J. V. DACIE). En algunos casos de hemólisis intravascular, el complemento del suero de los pacientes desciende, con lo que, en estos casos, sólo los Ac incompletos pueden fijar el complemento. Son raras las hemolisinas de carácter netamente circunscrito (hemolisinas por el frío, por el calor, por los ácidos), razón por la cual la mayoría de las veces se consideran los Ac como aglutininas. Hay que distinguir:

1.º aglutininas; 2.º glutininas; y 3.º criptoaglutinoides o aglutininas frías y calientes, completas e incompletas (Coombs positivo). H. SCHUBOTHE clasifica etiológicamente las anemias hemolíticas adquiridas del modo siguiente:

Cuadros clínicos	Autohemoanticuerpos responsables patogénicamente del aumento de los fenómenos de destrucción de la sangre y de otros síntomas.
I. *Afecciones hemolíticas adquiridas por autoanticuerpos calientes.*	
1. Anemia hemolítica adquirida idiopática crónica primaria. 2. Anemia hemolítica adquirida aguda. 3. Anemia hemolítica sintomática crónica.	Autoanticuerpos calientes incompletos (raramente autohemolisinas calientes).
II. *Afecciones hemolíticas adquiridas por anticuerpos fríos.*	
1. Afección crónica por crioaglutinas. 2. Anemia hemolítica pasajera aguda por autoanticuerpos fríos, después de una neumonía por virus.	Hemolisinas frías que reaccionan monotérmicamente. Crioaglutininas muy aumentadas.
III. *Hemoglobinuria paroxística por el frío debida a hemolisinas que reaccionan bitérmicamente.*	
1. Hemoglobinuria paroxística por el frío, sifilítica crónica. 2. Hemoglobinuria paroxística (pasajera) por el frío, no sifilítica.	Hemolisinas que reaccionan bitérmicamente.

(De SCHUBOTHE, H. Serologie d. autoimmunhaemolit. Erkrankungen.

Respecto a los procedimientos de comprobación, hay que aclarar que:

1.º Las aglutininas se ponen de manifiesto con técnicas análogas a las empleadas en la determinación de los grupos sanguíneos clásicos, «Pruebas de aglutinación».

2.º Demostración de las aglutininas por medio de las pruebas de conglutinación en un medio sin cloruro sódico y con adición de substancias conglutinantes (L. K. DIAMOND y R. L. DENTON, J. NEBER y W. DAMESHEK).

3.º Los métodos más importantes en la serología de las anemias hemolíticas adquiridas son las pruebas directa e indirecta de Coombs-Moreschi (P. SPEISER).

Todavía se discute la significación que tiene la autoaglutinación. Algunos autores (H. LUBINSKI y A. GOLDBLOOM) consideran que se trata sólo de un síntoma que no constituye la causa de anemia hemolítica, o sea, sería compatible en cierto modo con la reacción de Weil-Felix.

Uno de los métodos más importantes para el diagnóstico diferencial entre las eritropatías constitucionales y las hemólisis adquiridas determinadas por anticuerpos, consiste en la determinación del tiempo de supervivencia de los hematíes transfundidos por medio de la técnica de Ashby (W. ASHBY; J. V. DACIE y P. L. MOLLINSON; C. TODD y R. G. WHITE; L. E. YOUNG, R. F. PLATZER y J. A. RAFFERTY).

Mientras que la medición de los valores de excreción de los productos de destrucción de los glóbulos rojos, tales como la bilirrubina, el urobilinógeno y el hierro, constituyen métodos relativamente sencillos pero incorrectos, la aglutinación diferencial se ha acreditado como un método de gran valor. En este sentido se expresan H. BÖTTNER y B. SCHLEGEL; K. SEELEMAN, J. G. SELWYN y W. E. R. HACKETT.

La reacción de cruzamiento de la sedimentación sanguínea, según TISCHENDORF, constituye otro método orientador. LUCIA ha aportado una nueva observación que todavía ha de ser sometida a nuevas comprobaciones, al establecer que en los sujetos del grupo sanguíneo 0, se presentan con más frecuencia anemias hemolíticas adquiridas que en otros grupos sanguíneos. Para HITTMAIR sucede lo mismo en relación con la ictericia hemolítica constitucional (A. HITTMAIR, AUHUBER).

Sólo expondremos en forma resumida la sintomatología de las anemias hemolíticas adquiridas más importantes, aun cuando la inmunohematología entre de lleno en el capítulo de la alergia genuina. Las manifestaciones clínicas de la hemólisis como síntoma cardinal de las inmunoanemias son:

1.º Anemia. Del mismo modo que la anemia posthemorrágica puede ser iso- o hipocroma, pero, además, también se encuentran formas hipercrómicas. Según el grado de hemólisis, la anemia se manifiesta también a través de las conocidas modificaciones morfológicas del cuadro eritrocítico; a este respecto hay que mencionar ante todo la (micro-) esferocitosis esplenógena y el tipo embrionario: anisocitosis, policromasia, punteado basófilo (corpúsculos de Jolly (normoblastos). En los casos de hemólisis moderada y de buen funcionalismo medular, la hemoglobina de los hematíes puede ser normal.

2.º El aumento del número de reticulocitos representa uno de los signos más importantes de hemólisis. Cuantos más hematíes son hemolizados, tantos más han de ser regenerados y vertidos a la circulación en forma de glóbulos rojos jóvenes. Esto ya basta para indicar que el valor de la reticulo-

citemia depende del grado momentáneo de la hemólisis y del estado actual de la medula ósea. Esta última es a veces difícil de averiguar por punción de la medula ósea (esternal), pues la eritropoyesis no aumenta a expensas de la granulopoyesis, sino que puede incrementarse por transformación de segmentos de la medula grasa en medula roja mielopoyética activa, lo que, como es natural, no se expresa morfológicamente en la punción esternal.

3.º La (sub) ictericia traduce que el material de destrucción de los glóbulos rojos no puede ser elaborado por el hígado, por lo que se encuentra en el suero sanguíneo.

4.º Valores elevados de bilirrubina indirecta y en la orina.

5.º Cifras más elevadas de urobilinógeno, o sea, la reacción de Ehrlich con el aldehído es ya positiva en frío (coloración roja). Estos síntomas dependen, pues, de las diversas funciones del hígado; pueden ser positivos uno u otro o bien todos simultáneamente; en caso de que el hígado se encuentre en perfecto estado funcional, pueden aparecer sólo cuando la hemólisis es muy intensa. Los síntomas son más acusados cuando la hemólisis se acompaña de un importante trastornos del funcionalismo hepático.

6.º En casos dudosos es importante investigar el metabolismo de la bilirrubina, o bien

7.º Marcar los hematíes con Cr^{51} y comprobar si su tiempo de supervivencia se halla notablemente acortado respecto a la cifra normal (120 días por término medio), o bien averiguar si el tiempo de sobrevida de unos hematíes normales es más corto cuando se introducen en el torrente circulatorio del enfermo.

Como síntomas generales de la anemia hemolítica adquirida hay que recordar: el cansancio, abatimiento, debilidad, los amagos de síncope, vértigos por mala irrigación cerebral, cefalea, zumbidos de oído, palpitaciones, fácil disnea de esfuerzo por déficit de oxígeno en los hematíes, inapetencia, edemas, diarrea y otros trastornos gastrointestinales a causa de la deficiente repleción vascular. Al llevar a cabo la anemnesis hay que indagar la existencia de infecciones crónicas, tales como la tuberculosis, la lúes, el paludismo, etc. También en todos los casos hay que explorar en busca de esplenomegalia. La hemólisis puede ir acompañada de leuco- o de trombopenia esplenógena o alérgica. En el curso de la enfermedad se pueden presentar muy a menudo brotes de exacerbación de los trastornos, los cuales se traducen sólo por oscilaciones del número de reticulocitos o de la intensidad de las reacciones determinadas por la hemólisis.

La anemia hemolítica aguda (infecciosa) tipo Lederer se inicia como una infección aguda, la mayoría de las veces de etiología desconocida, con fiebre, síntomas generales, diarrea y algias de las extremidades. El hígado y el bazo se hallan aumentados de volumen y a veces son dolorosos debido a la distensión de la cápsula. Hay ictericia. Por lo general, la anemia hemolítica es de tipo isocromo. Morfológicamente se encuentran macrocitos, aunque también, a veces, puede haber microcitosis. La comprobación de normoblastos en la sangre periférica hace pensar en una disfunción del bazo. La resistencia globular frente a las soluciones hipotónicas de ClNa suele ser normal o es-

tas moderadamente disminuida. Hay leucocitosis e incluso hiperleucocitosis; hiperbilirrubinemia y urobilinogenuria.

En la punción esternal se encuentra una eritropoyesis hiperplásica, lo propio que ocurre an la ictericia hemolítica.

La anemia hemolítica macrocitaria del tipo Dyke-Young suele constituir una anemia severa, con acusada disminución de la resistencia globular. La elevada reticulocitosis en sangre periférica y la eritropoyesis hiperplásica en la medula, demuestran el esfuerzo del organismo en sus intentos de equilibrar la destrucción de hematíes.

El cuadro hemático es de tipo macrocitario, parecido al de la anemia perniciosa, si bien la medula no es típicamente megaloblástica.

La enfermedad afecta preferentemente a sujetos de edad media.

La hemoglobinuria paroxística nocturna tipo Marchiafava es una anemia hemolítica en la que la hemólisis aparece al desviarse el pH de la sangre hacia el lado ácido, y por ello, en especial, durante la noche. La orina, normal durante el día, aparece por la noche de color verde obscuro con un gran contenido en urobilinógeno. En la sangre periférica se encuentra esferocitosis. La resistencia globular es normal. El cuadro eritrocítico de la medula es hiperplásico.

La hemoglobinuria en los casos de favismo, aparece únicamente en sujetos sensibilizados (HEILMEYER, BEGEMANN).

De las restantes hemoglobinurias, las postinfecciosas, de la fiebre negra de los pantanos, de las gestantes, la de la marcha y la consecutiva al frío, describiremos solamente esta última. Los sujetos con trastornos neurovasculares y (en un tercio de los casos) los sifilíticos, acusan tras un enfriamiento, cefaleas, mareos, sensación de frío, dolores en las regiones renales, cansancio y fiebre; la eliminación de orina es escasa, turbia, de color entre rojo-negruzco y negro. En el sedimento de la misma se encuentran masas de detritus de color pardo y cilindros de hemoglobina, hialinos y granulosos, pero no se observa ningún eritrocito ni resto de los mismos. El cuadro hemático y la exploración objetiva son de carácter simpaticotónica. Al cabo de 24 horas tiene lugar un cambio de tono en el sentido de parasimpaticonía, con aumento de la cantidad de orina eliminada, que además es más clara. La reacción de la urobilina y la del urobilinógeno en orina son positivas. Puede haber hepato- y esplenomegalia e ictericia hemolítica. La anemia, moderada o mínima, se compensa rápidamente. La hemólisis tiene lugar en el propio punto donde se ha localizado la congelación.

Método grosero para demostrar las autohemolisinas (según DONATH-LANDSTEINER): Se coloca sangre citratada en un tubo de ensayo y, previa centrifugación durante 10-15 minutos, se sumerge el tubo en hielo fundente, luego se deja durante una hora en la estufa. La reacción debe considerarse como positiva si al cabo de este tiempo hay hemólisis.

Según los conceptos que más prevalecen hoy en día, las plaquetas son fragmentos protoplasmáticos de los megacariocitos. Las formas alérgicas, con trastornos de los trombocitos provocados por la reacción Ag-Ac, están determinadas en su mayor parte por substancias medicamentosas (WEINREICH, GÄRTNER). En muchos casos se ha conseguido demostrar el alérgeno.

Se distinguen hasta cinco Ag. (SAINT PAUL y colaboradores):

Ag A: Plaquetas de ternera, perro y cerdo.
Ag B: Sólo ternero.
Ag C: Carnero, cabra, caballo.
Ag D: Carnero, cabra, caballo, cerdo.
Ag P: Sólo cerdo.

Los factores Ag C y Ag P se han encontrado también en las plaquetas humanas.

MIESCHER, al referirse a la inmunotrombopenia citotrópica, llega a las siguientes conclusiones: Las trombopenias idiopáticas crónicas están provocadas en un 60 por 100 de los casos por autoanticuerpos. Estos Ac atraviesan la placenta y pueden originar de esta forma una trombopenia del recién nacido. Las otras trombopenias del recién nacido correspondientes a la enfermedad hemolítica del recién nacido, se originan por sensibilización de la madre frente a las plaquetas del hijo; los correspondientes iso-Ac pasan al feto por vía diaplacentaria y provocan en éste trombopenia (WATERS).

El acortamiento de la supervivencia de las plaquetas transfundidas después de varias o repetidas transfusiones, debe ser atribuido verosímilmente a la formación de iso-Ac trombocitarios. No se producen accidentes transfusionales. Para MIESCHER, el progreso terapéutico más importante en el tratamiento de estas trombopenias consiste en la infusión de la fracción I de Cohn del plasma, que contiene principalmente fibrinógeno.

A menudo es difícil concluir si una trombopenia debe ser considerada de tipo inmunohematológico o no, pues no siempre la demostración es tan evidente, como por ejemplo en el caso de la púrpura por el sedormid (ACKROYD). Existen aglutininas que deben ser atribuidas a una reacción trombocitaria inespecífica, tal como ocurre, por ejemplo, en los casos de fibrinólisis excesiva (DAUSSET; DAUSSET y colaboradores; DELAFONTAINE y FLEURIOT). Aun cuando la trombopenia acompañante de una anemia hemolítica adquirida (inmunoanemia) aparezca durante el menstruo o en la cirrosis hepática o con una agranulocitosis o una granulocitopenia inmunológica, no siempre es una inmunotrombopenia. En los casos de púrpura trombopénica aguda, que tan frecuentemente van precedidos de una infección (E. O. HIRSCH, W. DAMESHEK) cabe aplicar lo expuesto respecto a la infección en las anemias hemolíticas. En lo que se refiere a las trombopenias esplenógenas, podemos remitirnos de nuevo al bazo como estructura patógena dominante (HITTMAIR), pues hemos podido seguir una serie de casos de trombopenia curados tras la extirpación del bazo, parte de los cuales ofrecían una analogía con la enfermedad de Werlhof, con hiperesplenismo (megacariocitosis en la medula), mientras otros eran de tipo aplástico (megacariocitopenia en la medula).

1.º Existen isoanticuerpos trombocitarios, pues las plaquetas contienen los antígenos A y B correspondientes a ls grupos sanguíneos (R. JÜRGENS, MAUPIN, H. GENNERICH).

Todavía no se ha podido demostrar con seguridad si además existen grupos de plaquetas independientes de los grupos sanguíneos (W. J. HARRINGTON, J. W. HOLLINGSWORHT, C. V. MOORE, M. STEFANINI, G. I. PLITMANN, W. DAMESHEK, J. B. CHATTERJEA, I. B. MEDNIKOFF). SAINT PAUL ha llevado a cabo varias investigaciones acerca de los héteroanticuerpos de los trombocitos.

2.º En la enfermedad de Werlhof, los autoanticuerpos trombocitarios desempeñan un papel muy importante o bien constituyen la causa de la enfermedad. Esta hipótesis procede de R. S. EVANS y R. T. DUANE, así como la primera demostración de trombocitoaglutininas (R. S. EVANS, K. TAKAHASHI, R. T. DUANE, R. PAYNE, LIU-CHI-KONG. HARRINGTON y colaboradores han demostrado la presencia en el plasma de los enfermos de Werlhof, y me-

diante experiencias de transfusión del mismo, de un factor trombopenógeno radicado en la fracción globulínica, el cual persiste incluso tras la esplenectomía. J. S. WILSON y colaboradores han comprobado este hallazgo, lo propio que MIESCHER, CRUCHAUD y HEMMELER, cuyos ensayos provocando un choque anafilactoide y previniéndolo con antihistamínicos o mediante la esplenectomía son de especial interés. También es de gran importancia la caracterización, por estos autores, del factor citotropo antitrombocítico. El bazo desempeña un papel activo en la eliminación de las plaquetas sensibilizadas (STEFANINI y colaboradores). Sin embargo, el S.R.E. del bazo es, al mismo tiempo, un punto de formación de autoanticuerpos frente a las plaquetas.

El factor antitrombocitario del suero es termolábil a la temperatura de 56°; no es dializable. Puede ser adsorbido por plaquetas normales y volver a ser obtenido de las mismas por elución. Los trombocitos alterados por los autoanticuerpos elaborados en el S.R.E., son eliminados de la sangre en primer lugar por el bazo. Todavía no está comprobado con certeza si el complemento toma parte activa en la aglutinación de las plaquetas. También los megacariocitos son atacados por el factor del suero. En casos de enfermedad de Werlhof, ROHR ha observado un aumento de los folículos del bazo. Se han descrito también (CALTABIANO) extensos infiltrados de células eosinófilas en la pulpa roja.

De todo ello se desprende que los procesos que se identifican en las inmunotrombopenias crónicas son muy análogos a los de las inmunoanemias hemolíticas. Correspondientemente, también existen diversas variantes de la inmunotrombopenia, en especial en lo que se refiere a la acción del factor del suero sobre los megacariocitos. No toda inmunotrombopenia es una enfermedad de Werlhof y viceversa. La demostración del Ac es todavía difícil, pues con mucha frecuencia se observan aglutinaciones inespecíficas de las plaquetas (UNDRITZ, STEFANINI y colaboradores). No obstante, otros autores (HARRINGTON y colaboradores; MIESCHER, STEFANINI y colaboradores) han podido demostrar claramente «in vitro» la presencia de tromboaglutininas. Los actuales métodos de demostración de tromboaglutininas son todavía imperfectos, ya que las cantidades mínimas de las mismas pasan con toda seguridad desapercibidas. Algunos autores han elaborado ciertos métodos para separar las plaquetas de la sangre total (H. BRAUNSTEINER, F. PAKESCH, H. VETTER, E. O. HIRSCH y F. GARDNER). Para la obtención de las plaquetas se recurre a dispositivos que impiden la coagulación espontánea de la sangre (H. MINOR, L. BURNETT). Se ha preparado también una prueba de Coombs para las plaquetas (P. FLÜCKIGER, A. HÄSSIG y F. KOLLER). Con la provocación experimental de trombopenias (E. ADELSON y M. STEFANINI) se ha podido comprobar que aplicado intravenosamente suero de los pacientes con inmunotrombopenia pierde sus propiedades chocantes mortales si se satura antes con trombocitos normales (MIESCHER, S. GRUCHAUD y G. HEMMERLER). De este hecho puede deducirse que la aglutinina puede ser disminuida por adsorción. Parece ser muy importante el hecho de que en experiencias animales se ha podido demostrar también el factor vascular de la púrpura, pues la administración de antisuero de la aorta del perro puede provocar en el conejo una púrpura de Schönlein-Henoch (CLARK y JAKOBS).

En los casos de trombopenia del recién nacido hay que investigar:

1.º En la sangre de la madre: una isoaglutinación dirigida contra los trombocitos del hijo (enfermedad trombopénica del recién nacido, HARRINGTON).

2.º Un autoanticuerpo en la madre que hubiera sido transfundido al hijo (trombopenia congénita del recién nacido en la trombopenia idiopática crónica latente de la madre).

3.º Una minusvalencia de las propiedades coagulantes de los trombocitos (prueba de Biggs), (trombopenia hereditaria).

4.º Una aplasia medular (trombopenia aplástica, pancitopenia).

En las trombocitopenias y trombopenias idiopáticas crónicas es necesario establecer, previa la comprobación de la trombopenia, el substrato nosológico mediante la punción medular y eliminar los factores trombopáticos (acompañantes) o vasculares, así como valorar su importancia dentro del proceso morboso.

La trombopenia también puede ser sólo sintomática, como en el caso de la mielosis aguda, de la anemia perniciosa o una manifestación parcial sintomática en la pancitopenia o en las anemias hemolíticas, así como en el hiperesplenismo o en caso de que el bazo domine el cuadro clínico.

En la enfermedad de Werlhof, el cuadro medular es característico, con numerosos megacariocitos que, sin embargo, presentan en gran parte alteraciones patológicas.

La forma aguda de la enfermedad de Werlhof suele estar constituida, la mayoría de las veces, por una trombopenia alérgica, incluso cuando no es posible descubrir vestigios del alérgeno y la trombopenia persiste todavía durante largo tiempo tras la desaparición de los fenómenos agudos. En estos casos, en la medula se encuentra únicamente una cantidad muy escasa de megacariocitos. En los niños, estas trombopenias son de tipo subagudo, persisten durante semanas o meses y la mayor parte de las veces son de causa infecciosa.

Entre los procesos morbosos que pueden comenzar con una trombopenia como síntoma inicial, hay que citar: las infecciones, el lupus eritematoso visceral, las pancitopenias, la mielosis aguda, el hiperesplenismo, las afecciones cuya patogenia es predominantemente esplénica, la ósteomieloesclerosis y otras enfermedades de la sangre. En muchos de estos estados morbosos, como el lupus eritematoso, se han descubierto autoanticuerpos frente a los trombocitos. En otro tipo de afecciones todavía se discute la existencia de estos factores alérgicos y su importancia en la aparición de la trombocitopenia.

Las trombocitopenias de origen inmunohematológico se tratan con transfusiones de sangre o de plaquetas, administración de hormonas córticorrenales o de ACTH, y de la fracción I del plasma (COHN).

Con la transfusión de sangre se administran tanto plaquetas como otros importantes componentes del plasma y hormonas, aunque éstas en cantidad insuficiente. Por todo ello es preferible emplear en las transfusiones sangre fresca que sangre conservada.

Si se inyectan plaquetas aisladas es necesario tener en cuenta también los grupos sanguíneos, pues la supervivencia de las plaquetas es en sí misma ya breve y suele acortarse aún más al repetir las transfusiones.

Las hormonas del sistema hipofisocórticosuprarrenal no sólo estimulan la trombopoyesis, sino que también actúan reforzando la pared vascular y, además, parece que debilitan la acción de los anticuerpos sobre los trombocitos.

La mayor dificultad que ofrece la identificación de las inmunotrombopenias reside en la demostración del anticuerpo antitrombocitario. Anteriormente ya nos hemos ocupado de los trastornos referidos a este problema, originados por los procesos fibrinolíticos. Hay que tener presente que también los procesos de coagulación provocan alteraciones que dan lugar, a su vez, a la coagulación de las plaquetas. Las trombopenias de coagulación se diferencian de las inmunotrombopenias por la rápida aparición en las primeras de alteraciones de carácter morfológico de las plaquetas.

Al intentar demostrar el anticuerpo antitrombocitario es necesario eliminar los factores de la coagulación que pudieran provocar la aglutinación de las plaquetas.

Para evitar la coagulación de la sangre no se recurre al empleo de la heparina, sino que es preferible utilizar secuestros de sodio, con cuyo tratamiento no hace falta decalcificar el suero y es posible el uso de recipientes de vidrio o de ámbar amarillo, nylón o polietileno no sometidos a preparación especial alguna (con siliconas u otros productos) para evitar las fuerzas de adhesión con actividad de superficie.

Los instrumentos de metal, tales como las agujas de inyecciones, se hierven en una solución de monocote al 5 por 100 en agua destilada.

La trombina es inactivada a la temperatura de 56°.

La temperatura más favorable para estas labores es la de 4° C (centrifugación fría).

Desde que se determinan los grupos sanguíneos clásicos se conoce en forma correcta la forma de demostrar las aglutininas. Para obtener una suspensión de trombocitos se utiliza la ya mencionada solución al 5 por 100 de secuestros sódicos. Añadir 1 c. c. de esta solución a 9 c. c. de sangre, centrifugar a 4° C y fraccionar.

El suero inactivado a 56° (plasma de secuestro) debe estar lo más desprovisto posible de factores coagulantes y de protrombina (ésta se elimina con sulfato de bario). Con este método, los sueros que presentan una disproteinemia acusada constituyen fuente de errores (MIESCHER y colaboradores). Este procedimiento sólo descubre cerca de una tercera parte de los casos identificables en los ensayos de transfusión o en las pruebas biológicas en conejos. La modificación de STEFANINI ha elevado este porcentaje hasta un 60 por 100 de casos positivos en las inmunotrombopenias crónicas. DAUSSET todavía ha intentado mejorar más la sensibilidad de esta prueba.

Ni morfológicamente ni con la reacción de desviación del complemento, es posible demostrar con tanta claridad las trombolisinas, por lo que estos métodos son de importancia clínica.

Tampoco insistiremos más acerca de los métodos de la tromboopsonina, de la trombo-precipitina ni de la hemoaglutinación pasiva, así como sobre las pruebas inmunohematológicas de los trombocitos.

En discusión entablada acerca de estos métodos, que tuvo lugar en el coloquio inmunohematológico del Congreso Europeo de Hematólogos celebrado en Friburgo en el año 1955, se llegó a la conclusión de que la demostración de los anticuerpos trombocitarios no proporciona, en modo alguno, resultados uniformes.

Las trombopenias alérgicas genuinas son originadas, en su mayor parte, por substancias medicamentosas. Éstas sólo forman un antígeno completo cuando van unidas como haptenos a las proteínas y únicamente de este modo dan lugar a la formación de los anticuerpos correspondientes (F. OBERMAYER, E. P. PICK; R. HOIGNE, W. HADORN, 1957). Se sospechará la trombopenia medicamentosa alérgica (distinta de la tóxica) cuando la enfermedad aguda con sus manifestaciones clínicas, diferentes de las correspondientes a la acción fisiológica del fármaco, va precedida de una fase de sensibilización y cuando esta reacción de sensibilidad

no se puede desencadenar, incluso ni elevando la dosis, en los sujetos no tratados previamente.

Sólo la demostración del alérgeno y de los anticuerpos y de la especificidad de la reacción alérgica puede proporcionar la evidencia de la génesis alérgica del proceso. Las combinaciones ópticamente isómeras no provocan reacciones de hipersensibilidad. Por lo que respecta a la demostración de la especificidad, es de especial aplicación en los casos crónicos, en los que, con frecuencia, hay que tener presente, además, la existencia de un componente tóxico.

El choque anafiláctico se acompaña de trombopenia, de tal modo que las plaquetas pueden llegar a desaparecer completamente de la sangre periférica. Este fenómeno se desarrolla tan rápidamente que nos vemos obligados a admitir que las plaquetas no sólo quedan bloqueadas en los depósitos fisiológicos (FIDLER, WATERS), sino que además son destruidas en la sangre circulante (PESHKIN, MILLER). Su desintegración debe ir precedida por fenómenos de aglutinación, pues en presencia del antígeno correspondiente los trombocitos sensibilizados se aglutinan con mayor facilidad (ACHARD, AYNAUD). ROCHA y SYLVA han demostrado, por su parte, la destrucción de las plaquetas en el S. R. E.

Seguramente en las trombopenias alérgicas se trata de un proceso análogo (W. BEIGLBÖCK). La disminución del número de plaquetas, que la mayoría de las veces tiene lugar en forma rápida, casi instantáneamente, se debe a la destrucción de las plaquetas circulantes (CHAPUIS y HEMMELER). No obstante, junto a este fenómeno tiene lugar una alteración e inhibición de la maduración de los megacariocitos, de tal modo que las plaquetas perdidas no pueden reponerse luego rápidamente (CHAPUIS y HEMMELER; MOESCHLIN, MIESCHER). También se conocen formas de la enfermedad con desaparición relativamente lenta de las plaquetas de la circulación.

La trombocitólisis puede demostrarse «in vitro» (GRANDJEAN). Se logra con fijación del complemento y mediante un factor sérico no destruible a 56° (ACKROYD). Los anticuerpos pueden evidenciarse igualmente mediante la reacción de precipitación (P. MIESCHER, A. MIESCHER), en la que, en presencia del complemento, junto a la substancia medicamentosa y a plaquetas, tiene lugar la aglutinación de los trombocitos y su lisis (ACKROYD).

MIESCHER y colaboradores, en sus investigaciones acerca de la reacción Ag-Ac, han descubierto que, al parecer, el complejo Ag-Ac se fija en la superficie de los trombocitos y que el Ag marcado con yodo radiactivo al ser administrado por vía intraperitoneal, se encuentra ya a los 20 minutos acumulado en los elementos jóvenes de la sangre y, finalmente, se distribuye por las diversas fracciones del plasma, de un modo distinto a lo que sucede en los animales testigo.

Por todo ello, cabe decir que la acción de los complejos Ag-Ac solubles depende plenamente de la naturaleza del Ag, del Ac y de la relación de mezcla que guardan entre sí estos dos elementos.

Todo cuanto hemos expuesto contribuye a explicar las diferencias que algunos fármacos muestran en su acción sobre los diveros elementos de la sangre y de la pared vascular (N. KOPELOFF).

El «medicamento», como cuerpo complejo, determina en el conjunto Ag-Ac el componente de la sangre que será lesionado en forma selectiva o solamente predominante. En este sentido se expresa también la especificidad ligada al fármaco de la reacción clínica alérgica, tal como se encuentra, por ejemplo, en la púrpura por el sedormid y en la agranulocitosis por el piramidón, así como el hecho de que el mismo factor del suero sea responsable tanto de la reacción frente a las precipitinas, como de la aglutinación de las plaquetas (ACKROYD).

Los anticuerpos que desencadenan las púrpuras y las trombopenias alérgicas son proteínas y posiblemente también substancias de molécula pequeña, capaces de atravesar las membranas semipermeables y de fijarse en forma laxa a las proteínas (HOIGNÉ). Etiológicamente se distingue una púrpura alérgica alimentaria, una púrpura alérgica postinfecciosa y una púrpura trombopénica alérgica medicamentaria. La púrpura alimentaria es extraordinariamente rara. Las más de las veces se trata de una forma de púrpura vascular con manifestaciones que corresponden a la púrpura de Schonlein-Henoch. Como causas de la misma hay que tener en cuenta no sólo los alimentos que contienen proteínas (leche de vaca, LANDSBERGER), sino incluso también las verduras (DUTTON).

La púrpura trombopénica alérgica postinfecciosa se ha descrito consecutivamente a la varicela, sarampión, roséola, tos ferina, así como tras un catarro banal por enfriamiento (HIRSCH, DAMESHEK).

Este antecedente y su comienzo relativamente solapado tras un período de latencia de unos 10 días, así como su curso de 2-12 semanas, permite sospechar que en la aparición de estas púrpuras, imposibles, por otra parte, de distinguir clínicamente de las inmunotrombopenias, también el bazo debe desempeñar un papel destacado. Su tendencia a la curación espontánea constituye el dato de más importancia para su diferenciación de las inmunotrombopenias. No es posible demostrar en los pacientes afectados su génesis alérgica, pues la mayoría de las veces se trata de niños.

Las trombopenias alérgicas medicamentosas se han observado en relación con importantes substancias que exponemos a continuación (v. literatura en P. MIESCHER).

Antazolina, arsfenamina y derivados, atebrina:

Quinidina (provoca también reacciones de inmunidad); (se ha demostrado la positividad de la retracción, aglutinación, lisis y fijación de complementos en las plaquetas).

Quinina (también pueden ser positivas las mismas reacciones de inmunidad), cloromicetina.

Diamox, dicumarol, digitoxina.

Oro.

Heparina, hidantoína.

Insulina, yodo.

Salicilato sódico, neotebén (reacciones de inmunidad positivas: retracción y aglutinación).

Fenacetina, fenobarbital, fenilbutazona.

Seridón, sedormid (reacciones de inmunidad positivas: retracción, aglutinación, lisis, fijación del complemento de precipitación), sulfisoxalzol, sulfamidas.

Estreptomicina (reacciones de inmunidad: retracción y aglutinación).

Cloruro de tetraetilamonio, tiourea.

Las trombopenias como síntoma de una pancitopenia se han observado en relación con:

Arsfenamina, atebrina.

Cloromicetina.

Oro.

Fenilbutazona.

Mesantoína.

Las trombopenias idiosincrásicas aparecen la mayoría de las veces en forma aguda, con una púrpura diseminada (no con un exantema levemente prominente como en la enfermedad de Schönlein), cuyos elementos de extravasación hemática, que no se acompañan histológicamente de lesiones inflamatorias, poseen un tamaño que varía entre el puntiforme y el de una cabeza de alfiler.

Las regiones en donde las plaquetas suelen aparecen en mayor cantidad son las extremidades inferiores y superiores, debido a la mayor frecuencia de las acciones mecánicas y circulatorias a que se hallan sometidos los capilares de estas partes del organismo. La importancia de los factores hemodinámicos se evidencia en que casi siempre son las piernas las regiones que presentan un mayor número de manchas purpúricas. También pueden afectarse las mucosas, sobre todo las de la boca y las de la nariz, así como las del tracto urogenital. Lo propio que en la enfermedad de Werlhof, pueden observarse hemorragias de este origen. Las hemorragias en el seno de los tejidos son raras; las del cerebro pueden evolucionar en forma letal.

Como consecuencia de estas hemorragias, sobre todo si se acompañan de inhibición medular, aparece una anemia que, en ciertas circunstancias, se transforma rápidamente y con una intensidad sorprendente en hipocroma.

Tanto los valores absolutos de los hematíes como los relativos, se mantienen dentro de los límites normales. Las trombopenias características con cifras de menos de 30.000 plaquetas e incluso de 1.000, son debidas a la destrucción de los trombocitos, pues los megacariocitos medulares pueden persistir en estado absolutamente normal, tanto en lo que se refiere a su número como morfológicamente. No raras veces, en el curso ulterior, tiene lugar un aumento de los megacariocitos.

El bazo no suele estar aumentado de tamaño.

La curación ocurre espontáneamente a los pocos días de suprimir el alérgeno. Si se mantiene el aporte de éste, puede presentarse una lesión medular y una inhibición persistente de la formación de los megacariocitos.

En las trombopenias de desarrollo lento aparece el cuadro de igual severidad, por lo que sólo tardíamente se identifica su génesis medicamentosa.

La trombopenia idiosincrásica crónica ofrece, por lo demás, los mismos síntomas que la aguda, diferenciándose únicamente por su instauración solapada, por lo que resulta muy difícil determinar la causa de la misma. Por otra parte, en ocasiones, la púrpura trombopénica constituye el elemento predominante en el cuadro de algunas bicitopenias (granulocitos y trombocitos) (CHAPUIS y HEMMELER) y de algunas pancitopenias alérgicas.

En general, el diagnóstico de la trombopenia alérgica medicamentosa es sospechado y se comprueba al advertir la rápida curación de la afección al suprimir la droga responsable. Como no es raro que en los enfermos predispuestos exista una alergia frente a diversos fármacos, la demostración serológica del alérgeno no es suficiente por sí misma para evidenciar la idiosincrasia. Sólo se puede aclarar la etiología mediante la prueba de la sobrecarga. Esta prueba reviste también una gran importancia respecto a la profilaxis. Para llevarla a cabo, una vez curado el proceso trombocitopénico, se administra al paciente, en ayunas, una dosis subterapéutica de la droga en cuestión; previamente se habrá practicado un recuento de plaquetas, que se repite tres horas después de la administración del producto problema. Si no se observa una disminución de la cifra de las plaquetas se repite la prueba elevando prudentemente la dosis, hasta producir un descenso del número de trombocitos o bien hasta alcanzar la dosis terapéutica.

El tratamiento que se puede deducir de cuanto hemos expuesto consiste en: supresión, en lo posible, de toda medicación y sobre todo de aquellas drogas sospechosas. La prednisona (ACTH, cortisona) estimula la trombopoyesis, además de reforzar el tono vascular. En los casos crónicos o con hemorragias copiosas es necesario recurrir a las transfusiones. Las transfusiones de plaquetas sólo están indicadas en caso de hemorragia incoercible; lo mismo se puede decir de la infusión de la fracción I del plasma (COHN).

Como profilaxis hay que evitar el alérgeno, o sea, prevenir al paciente contra el medicamento responsable, haciendo especial hincapié en que dicho fármaco puede formar parte de preparados de composición múltiple. Los derivados de la substancia lesiva pueden tener igualmente una acción alérgica, si bien este hecho no se observa necesariamente.

* * *

Los progresos alcanzados en la inmunohematología de los hematíes y de las plaquetas han conducido también a la investigación de anticuerpos en las leucopenias, es decir, frente a los leucocitos.

Estos anticuerpos se han encontrado, en parte, como isoanticuerpos correspondientes a los grupos hemáticos A y B de los eritrocitos, aunque en concentración muy pequeña, y en parte como isoanticuerpos independientes y todavía muy poco caracterizados, que no es aún posible clasificar en tipos (DOAN; WICHELS, LAMPE, THOMSON, TWIBLE y colaboradores; DAUSSET (1954); MOESCHLIN y SCHMID (1954) y otros autores). Se ha comprobado también la presencia de antígenos, según KILLMAN en gran cantidad, entre los leucocitos del hombre y del caballo (SAINT PAUL y colaboradores).

También ha tenido éxito la investigación de autoanticuerpos antileucocitarios. Se han encontrado autoanticuerpos contra los neutrófilos; en un caso se ha identificado incluso una gammaglobulina pura dirigida contra los linfocitos, pero en el mismo se trataba de un paciente afecto de una leucemia linfática que presentaba, además, un bazo granulomatoso (R. ANDRÉ, B. DREYFUS, N. BESSIS), de modo que podría tratarse de un anticuerpo esplenógeno dirigido contra las células tumorales.

La misma dificultad, es decir, la duda de si puede tratarse de un anticuerpo celular o esplenógeno puede objetarse cuando en un enfermo leucémico o en un sujeto afecto de tuberculosis esplénica, se encuentran antiaglutininas. La isoaglutinina de la leucemia aguda por monocitos se acompaña de dos o más aglutininas de diversa especificidad; según esta observación, los leucocitos deberían contener diversos antígenos (KILLMANN). En cambio, en las agranulocitosis y en las pancitopenias, por lo general, se trata de pacientes sometidos a muchas transfusiones o que muestran una predisposición a sufrir leucopenia, de modo que a este respecto hay que pensar que bien podría no tratarse de isoanticuerpos. La demostración es difícil, aunque en estos casos las transfusiones provocan leucopenias por sí solas. A esto hay que añadir frecuentemente otros factores exógenos (drogas, tales como el piramidón; MOESCHLIN y WAGNER), pero seguramente existen también aglutininas no alérgicas con Ag fijados en la superficie y, además, Ac precipitantes (M. SELIGMANN, P. GRABAR, J. BERNARD) con Ag intracelulares.

El anticuerpo antileucocitario es una globulina γ o una globulina β_2 que se aglutina con el reposo y el calor. Sus condiciones óptimas de actividad se desarrollan a los 37° en un pH entre 6,5 y 9,2. Actúan contra los leucocitos normales y patológicos. No se consume totalmente durante el fenómeno de aglutinación que origina. Este Ac es estable a 56° durante

30 minutos; a 60° se destruye en 30 minutos. En la nevera se conserva indefinidamente. El Ac es captado con la fracción globulínica correspondiente por los leucocitos en formación (J. DAUSSET, 1956). Correspondientemente la capacidad de aglutinación del suero de conejo es directamente proporcional al número de glóbulos blancos de la sangre circulante (CALVO y colaboradores). Los autoanticuerpos dirigidos contra la substancia nuclear provocan el conocido fenómeno del lupus eritematoso visceral; en el mismo se trata de la formación de células LE (P. KLEMPERER y colaboradores), es decir, del fenómeno según el cual los núcleos libres, tumefactos, homogeneizados de las células sanguíneas destruidas son fagocitados por otros granulocitos, las más de las veces neutrófilos. Las células LE se distinguen de otras células macrófagas por el estado de inhibición de los núcleos fagocitados. En caso de duda hay que practicar la prueba del consumo de antiglobulina (P. MIESCHER, 1957). El factor LE, termolábil a 58° durante 30 minutos y hasta 60°, es una globulina gamma, es decir, un autoanticuerpo, cuyos antígenos correspondientes son los núcleos celulares (MIESCHER, 1957). El fenómeno LE, con todas sus manifestaciones morfológicas e incluso serológicas, puede ser provocado con apresolina, un derivado de la hidralazina. En este caso, las globulinas gamma patológicas pueden ser absorbidas y luego eluidas en núcleos celulares aislados, de un modo igualmente específico; se trata, por lo tanto, de un verdadero y no de un seudofenómeno LE. Para los fines perseguidos en este capítulo sólo nos interesa la clínica del lupus eritematoso visceral con sus lesiones cutáneas características (85 por 100 de los casos), su poliserositis (60 por 100), con fiebre (97 por 100 de los casos) y artralgias (en el 90 por 100 de las observaciones) (E. L. DUBOIS, MARTEL), en lo que respecta a las alteraciones de la sangre. Suele haber una anemia moderada y leucopenia; esta última puede serlo sólo en relación con la fiebre. En cerca del 30 por 100 de los pacientes también se encuentra una trombocitopenia moderada. En la sangre periférica pueden observarse las conocidas células LE. La prueba de la antiglobulina puede ser positiva incluso cuando no es posible demostrar la existencia de una hemólisis exagerada. Análogamente se han encontrado autoanticuerpos antitrombocitarios. Por otra parte, se han aportado una serie de observaciones que obligan a aceptar la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra la tromboplastina. Es dudoso que los autoanticuerpos sean el resultado de una autosensibilización o de la formación de una paraproteína en el S. R. E. El fenómeno de las células LE traduce tan sólo la expresión visible de una reacción autoantígeno-autoanticuerpos, sobre la base de una reacción hística hiperérgica. La dificultad existente para distinguir las autoaglutininas de las isoaglutininas antileucocitarias y la existencia de la leucopenia transfusional imposibilita, en la mayoría de los casos, la demostración segura de que los autoanticuerpos antileucocitarios constituyan la causa de la granulocitopenia. Tampoco es verosímil que las isoaglutininas puedan convertirse en autoanticuerpos. Se han observado casos de intolerancia a las transfusiones de leucocitos (VAN LOGHEM), aun cuando todavía no se ha llevado a cabo la comprobación de este fenómeno.

La inmunoleucopenia se encuentra muy a menudo formando parte del cuadro de la pancitopenia idiopática, pero sólo en una pequeña parte de las observaciones publicadas se ha podido demostrar también la existencia de Ac contra los hematíes y los trombocitos (J. BERNARD y colaboradores, W. MÜLLER, J. WEINREICH), de modo que es muy posible que se tratara de una leucopenia transfusional por isoAc.

Debido a la existencia de Ac frente a las células tumorales, la leucopenia de los casos de linfosarcoma, de leucemia o en la linfogranulomatosis no puede considerarse con seguridad como debida a autoanticuerpos antileucocitarios. Tampoco la leucopenia de las anemias hemolíticas adquiridas con Ac calientes o fríos se halla determinada por Ac. Así, pues, como inmunoleucopenias genuinas sólo restan unos pocos casos de pancitopenia que, al igual que las trombopenias, pueden clasificarse junto a las anemias inmunohemolíticas. Este trastorno afecta la mayoría de las veces a las mujeres, cuya trombopoyesis y eritropoyesis se hallan sometidas fisiológicamente a mayores esfuerzos que en los hombres. La enfermedad se inicia comúnmente de forma insensible, con fatiga y as-

tenia a las que se añaden grados diversos de anemia y trombopenia. En los casos en los que la leucopenia se presenta en forma más intensa, los pacientes se hallan predispuestos a sufrir infecciones, tal como ocurre en los casos de agranulocitosis. Puede haber esplenomegalia e incluso, cuando el bazo no es palpable con frecuencia pueden existir signos de hiperesplenismo o de disesplenismo. En los casos graves, el cuadro medular suele ser de tipo hiperplástico, con abundantes formas inmaduras (inhibición de la maduración). En otros casos, el cuadro medular es, por el contrario, hipoplásico e incluso a veces aplásico (por punción biópsica se encuentra una medula grasa o casi sólo células del estroma). También puede aparecer fibrosis medular. Cuando la enfermedad se prolonga, la medula en los casos en que era de tipo hiperplástico se puede transformar en aplásica; ROTH ha señalado la presencia de hiperplasia linfática en la medula. El cuadro hemático periférico depende del estado de la hemopoyesis y del grado y tipo de la participación del bazo en el proceso. Por ello, pueden presentarse tanto una anemia regenerativa con reticulosis, como una anemia aplásica con sólo escasos reticulocitos; puede haber, asimismo, tanto una hemólisis esplenógena como lesión de los megacariocitos e igualmente es posible encontrar un cuadro hemático de tipo embrionario esplenógeno. El curso de estas pancito- o blastopenias suele adoptar la forma de brotes que conducen finalmente a la muerte del paciente, desenlace que suele retardarse mediante la esplenectomía, en los casos de hiper- y de displenismo, o con transfusiones de sangre total, así como con la administración de prednisona y de ACTH. Sólo existen pocas observaciones de curación, sobre todo tras la esplenectomía.

Las inmunorreacciones leucopénicas alérgicas genuinas son las granulocitopenias y las agranulocitosis. En estos estados se presenta en primer lugar la destrucción aguda de los leucocitos en la periferia (NINNI, OLIVA, FURBETTA, H. FRANCKE) y de las formas maduras de los centros hemopoyéticos. Por ello, al comienzo se encuentra, en ciertas circunstancias, una leucocitosis debida a células con núcleo en cayado. Las lisinas leucocitarias que se comprueban ocasionalmente en el suero del paciente no poseen ningún carácter causal, pues en la agranulocitosis alérgica medicamentosa, no puede demostrarse nunca «in vitro» la existencia de un factor leucocítico.

Sólo es posible demostrar la aglutinación de los leucocitos normales por el suero de individuos sensibles al piramidón, durante un breve lapso de tiempo después de la administración de la droga; lo propio puede decirse de las leucopenias provocadas en sujetos normales por el suero de estos individuos sensibilizados (MOESCHLIN, WAGNER).

En los ensayos llevados a cabo con la sulfopiridina se ha comprobado que esta droga no posee ninguna relación directa con los leucocitos (MOESCHLIN y colaboradores). Todavía no está bien aclarado (STRASSLE) si estas células se alteran a causa de una reacción Ag-Ac (MOESCHLIN), o por la liberación de una substancia tóxica (MÜLLER), o por la acción de un complejo Ag-Ac (MIESCHER). En todo caso, los glóbulos blancos del propio paciente san aglutinados por el sistema Ac-droga-leucocitos y en este estado se encuentran en los capilares pulmonares.

MOESCHLIN considera que la participación de la medula ósea en el proceso alérgico es puramente secundaria al gran consumo de leucocitos. También SCHILLING encuentra que la medula, al principio pobre en células, debido al paso excesivo de las mismas a la sangre, presenta después las características correspondientes a un intenso estímulo de compensación. En cambio, ROHR ha comprobado la presencia de lesiones medulares (LINDSTRÖM, EISLER) que pueden llegar a traducirse bajo la forma de una medula aplásica, vacía.

La leucopenia alérgica fue comprobada por primera vez en la enfermedad del suero por v. PIRQUET en 1905 y, más tarde (1914-1920) WIDAL la encuentra como manifestación parcial de la crisis hemoclásica. El cuadro morboso aislado por SCHULTZ en 1922 fue clasificado por SCHILLING en 1925 como de carácter anafiláctico. Entre los medicamentos incriminados como provocadores de este estado, se distinguió primero al oro que, en 1932, fue considerado por ACHARD y colaboradores como responsable de un caso de agranulocitosis y trombopenia. No obstante, también existen alergias bacterianas (tóxicas) y víricas que se acompañan de agranulocitosis. En 1933, MADISON y SQUIER aportaron un caso de agranulocitosis por el benzol y, en el mismo año, WATKINS publicó otro caso debido al piramidón. Los dos autores mencionados en primer lugar consiguieron demostrar en 1934 el papel etiológico del piramidón. En 1936, DAMESHEK y COLMES demuestran que la inyección intracutánea de piramidón no provoca ninguna reacción de hipersensibilidad en los pacientes afectos de agranulocitosis hipersensibles al piramidón, si bien esta reacción aparece en el caso de que esta droga hubiera sido incubada previamente, durante largo tiempo, con suero. Así, pues, para que se forme el antígeno completo es necesario que dicho fármaco se una previamente al suero. Esta sensibilidad al piramidón es transmisible (G. SCHWARZ). Desde la publicación de estas experiencias han aparecido innumerables trabajos acerca de la agranulocitosis medicamentosa (R. HOIGNÉ, W. HADORN, R. JÜRGENS, R. SEITZ) y constantemente se añaden a esta lista etiológica nuevas drogas que se consideran responsables de una granulocitopenia o de una agranulocitosis, aunque no todas las observaciones son correctas.

Las principales drogas que pueden dar lugar a una agranulocitosis anafiláctica son:

Acetanilidina, antipirina, suero antitetánico, arsfenamina, atofán.

Barbitúricos, bismuto.

Quinina, cloramfenicol, clorpromazina, DDT, diamox, dinitrofenol.

Oro.

Hexaclorociclohexano (MARCHAND y colaboradores), hidantoína, neomercazol, neostibosán, novaldín, novalgina.

Persedón, fenacetina, fenindiona, fenilbutozona, plasmoquina, propiltiouracilo, piramidón, piribenzamina.

Salol, sulfonamidas, estreptomicina.

Tiosemicarbazona, tiouracilo.

Como agranulocitosis se entiende una disminución del número de granulocitos, sobre todo de los neutrófilos, a valores inferiores a 500 por mm/c. c. Los

valores comprendidos entre 500 y 2.000 células por mm/c. c. se clasifican como granulopenias; se entiende como disminución del número de neutrófilos (neutropenia) a los valores situados entre los 2.000 mm/c. c. y el límite inferior de la cifra normal. Los valores relativos de los diversos tipos de granulocitos y de linfocitos se desplazan en sentido opuesto ya que en las granulocitopenias no posee ningún valor decisivo. Entre las granulopenias se clasifican los casos en los que no se recuperan las cifras de leucocitos y cuyos valores relativos fluctúan en el 15 y el 20 por 100, aunque es seguro que dentro de los mismos se encuentran verdaderas agranulocitosis. En las agranulocitosis intensas y también en la mayoría de las granulocitopenias, se comprueba leucopenia, cuya existencia no obedece solamente a la disminución del número de los granulocitos. Este concepto puede aplicarse automáticamente a los casos con cifras de leucocitos inferiores a la de 1.500 células, que posean un número normal de linfocitos por mm/c. c. En estos casos se trata de panleucopenias o de panleucoptisis. En la leucopenia y en la agranulocitosis alérgicas se distinguen una forma aguda y otra crónica. La primera comienza con fenómenos generales del tipo de la reacción anafiláctica, que varían cuanti- y cualitativamente según el medicamento (alérgeno) responsable. El cuadro sintomático es a veces etiquetado de gripe. Como manifestaciones iniciales de la agranulocitosis por el piramidón hay que citar: escalofríos, fiebre, dolor en los miembros, artralgias, cefalea, palpitaciones (taquicardia), astenia, sensación de lipotimia, de enfermedad grave y tendencia al colapso (hipotonía).

Después de estos fenómenos iniciales aparecen infecciones locales, sobre todo anginas, con necrosis de las mucosas y úlceras, en especial de las amígdalas, es decir, se instaura el cuadro de la angina de Schultz o agranulocítica y, en ciertas circunstancias, con presencia de la flora bacteriana de la angina de Plaut-Vincent. No siempre hay esplenomegalia; el hallazgo de la misma hará sospechar el desarrollo de una septicemia secundaria, que fácilmente se presenta debido a la falta de los elementos jóvenes de la sangre y posiblemente también, en parte, al déficit de la acción protectora del bazo. La ictericia tóxica, el noma, la necrosis de la medula ósea, la tumefacción de los ganglios linfáticos, etcétera, si bien forman parte del cuadro de la sepsis, no pertenecen propiamente al de la agranulocitosis. La ictericia puede estar determinada también por un trastorno alérgico del hígado (HEILMEYER) o por un proceso hemolítico alérgico. A la agranulocitosis se añade además una trombopenia e, incluso, anemia, de tal modo que aparecen los cuadros morbosos llamados biscitopenia y pancitopenia. La agranulocitosis alérgica de forma aguda puede terminar rápidamente, ya sea con la curación o con la muerte del paciente. Con frecuencia este cuadro clínico recidiva y, si una sepsis secundaria no modifica de un modo importante el proceso morboso, las recaídas pueden evolucionar a un estado subcrónico o crónico, de duración limitada. En los casos de leucopenia aguda, hemos podido comprobar a menudo, la ya mencionada panleucoptisis, o sea, la ausencia casi absoluta de granulocitos, con la existencia tan sólo de unos pocos centenares de linfocitos. El hecho de que la mayoría de las veces la disminución del número de leucocitos se presenta de un modo brusco, invita a aceptar que los linfocitos se afectan por el proceso de destrucción de las células sanguí-

neas que tiene lugar en la sangre circulante. No es probable que, concomitantemente, se formen linfolisinas específicas. Los escasos neutrófilos restantes, muchas veces de núcleo en cayado, y en ocasiones incluso mielocitos, muestran signos de alteración «tóxica». La persistencia de granulocitos eosinófilos en la sangre periférica puede valorarse como un signo favorable, ya que indica una intensa actividad medular. Lo mismo cabe decir de los monocitos y, en especial, del hallazgo de una mielo- (monocitosis). La medula ósea ofrece un cuadro muy variable. En el mismo dominan dos tipos distintos: o bien una inhibición de la formación de células, o bien una inhibición de la maduración de las mismas. No parece desempeñar ningún papel la posible inhibición del proceso de cesión de las células a la sangre circulante.

Constituye una reacción inmediata de la medula ósea como órgano de choque, la cesión de su patrimonio de células maduras y la detención de su producción ulterior de células, de modo que en un breve lapso de tiempo sólo se encuentra una medula vacía, con algunas células del mesénquima y hemocitoblastos. La recuperación de la actividad medular se inicia con una proliferación de las células del mesénquima y de los hemocitoblastos que luego se transforman, primero en mieloblastos y más tarde, principalmente, en monocitos, pues para la medula este orden de hechos representa la vía más corta y más rápida para producir células sanguíneas maduras. Sin embargo, también aparecen al mismo tiempo promielocitos y, más adelante, mielocitos que, por su parte, van llenando la medula. Así, pues, la vacuidad de la misma va seguida de cuadros de medula hiperplásica de tipo monocitario, promielocitario, mielocitario que poco a poco revisten el aspecto de la medula normal. Según el curso evolutivo de la agranulocitosis y el estadio en que se encuentra, así como según el grado de inhibición de la formación o maduración de la medula, se encontrará uno de estos cuadros medulares tan distintos o incluso una medula de células en banda, en cuyo caso hay que tener en cuenta la posibilidad de una inhibición de la cesión de las células a la sangre. Por lo demás, la medula retiene los estadios previos inmaduros de las células sanguíneas, y escasos o muy aislados elementos de este tipo alcanzan la circulación. Esto se traduce por el hecho de que en la medula monocitaria pueda reflejarse el cuadro hemático en forma de monocitosis, pues los monocitos son células sanguíneas maduras. Por todo ello se comprende que la monocitosis de la sangre deba valorarse como un signo de pronóstico favorable, ya que representa la superación de la inhibición de la hemopoyesis y la reiniciación de la actividad normal de la medula. En cambio, el aumento de los monocitos histiocitarios constituye un signo de pronóstico severo (HITTMAIR).

En las agranulocitosis crónicas, la mayoría de las veces se presentan brotes de granulocitopenia, que raramente llegan a constituir verdaderos cuadros de agranulocitosis severa. Una lesión tóxica medular de larga duración puede llegar a convertirse en un factor patológico dominante y terminar en forma de mieloblastosis (séptica) o como panmielopatía. Las manifestaciones generales de este proceso son vagas, como es frecuente en todos los procesos de curso crónico. Las úlceras agranulocitósicas localizadas en las mucosas, en los pliegues de las mismas y en las regiones de transición, constituyen a menudo el punto

de partida de los procesos sépticos secundarios. En el tracto gastrointestinal, estas úlceras asientan en los puntos de predilección de cualquier clase de ulceraciones. Determinadas drogas (largactil) tienden a provocar procesos de curso grave, mientras otras (por ejemplo, piramidón, quinina) se eliminan con relativa rapidez, dando lugar a formas más benignas de granulocitopenias. La posibilidad de que se presenten complicaciones hace que incluso las granulocitopenias benignas puedan constituir un peligro para la vida del paciente. El diagnóstico diferencial frente a granulocitopenias de otra etiología (por ejemplo, neutropenia cíclica, etc.) debe llevarse a cabo no sólo estableciendo el diagnóstico de granulocitopenia o agranulocitosis alérgica, sino que hay que demostrarlo en forma objetiva. Desgraciadamente no se dispone en la actualidad de ningún medio práctico de laboratorio para poder descubrir sistemáticamente el alérgeno responsable. La mayoría de las veces hay que practicar todas las investigaciones serológicas asequibles al medio en que se actúa, al objeto de conseguir, al menos en un pequeño porcentaje de casos, un resultado práctico sólo probable o raramente seguro.

Tanto la evolución de la enfermedad como el resultado de la terapéutica dependen, en último término, de la supresión del agente lesivo. Es preciso disminuir o eliminar todos los factores sospechosos y sólo una vez iniciada la mejoría, se le podrá enfrentar al enfermo de nuevo prudentemente con los mismos. Al presentarse una reacción positiva hay que recordar que son varios los agentes que pueden participar en la génesis de la agranulocitopenia y que ésta puede evolucionar a brotes, o sea, que puede recidivar por un mecanismo heteroalérgico, a consecuencia de la existencia de un alérgeno inespecífico.

Se intentará evitar la temible infección secundaria mediante una terapéutica antibiótica (penicilina). Este factor terapéutico es especialmente importante cuando hay que estimular la mielopoyesis con ACTH u hormonas córticosuprarrenales. Las drogas de que disponemos para este fin, con inclusión del ácido fólico, no permiten la mayoría de las veces esperar un resultado favorable. La mejor medida terapéutica consiste en la aplicación de frecuentes transfusiones de sangre total poco copiosas. Hay que evitar las transfusiones de grandes cantidades de sangre; se ha demostrado que la inyección de leucocitos o de sangre de sujetos leucémicos no tiene ningún objeto. Entre las vitaminas sólo recurriremos a la C; los extractos hepáticos actúan como roborantes y estimulantes generales y no a través de sus componentes hemopoyéticos.

Al revisar la repercusión de los procesos alérgicos sobre la sangre podemos contestar a las preguntas formuladas al principio de este capítulo del modo siguiente:

I. En la reacción Ag-Ac las células sanguíneas juegan un papel pasivo.

Pues:

1.° La formación de Ac tiene lugar predominantemente en los órganos hemopoyéticos, pero precisamente en las células del mesénquima.

2.° Sólo la unión de las células hemáticas con el Ag, da lugar al Ac completo.

3.º En la reacción inmediata, los elementos formes de la sangre desaparecen de la circulación, lo que se traduce sobre todo en los granulocitos o en las plaquetas, que se destruyen.

Los estadios de latencia, las alergosis nocivas y las reacciones tardías, no modifican necesariamente el cuadro hemático, aunque también pueden provocar graves alteraciones del mismo.

II. 1.º Los órganos hemopoyéticos y precisamente las células mesenquimatosas de los mismos son los elementos formadores de anticuerpos.

2.º Parece ser que en el shock se destruyen también las células maduras de depósito de los órganos hemopoyéticos, aunque estos elementos son rápidamente substituidos, sin que por ello se presente una hiperplasia medular evidente.

Las alergosis, en especial las de naturaleza inmunológica, pueden provocar graves lesiones medulares, acompañadas tanto de hiper-, hipo- o de aplasia de la medula o de una de sus series hemopoyéticas, incluso de la eritropoyesis.

III. La reacción del órgano hemopoyético frente al proceso alérgico, también puede ser de origen secundario. En este caso, parece ser que el bazo desempeña un papel principal.

25

Enfermedades del sistema nervioso y alergia

Por H KÄMMERER MUNICH

Generalidades sobre la alergia y el sistema nervioso

En la segunda fase del proceso alérgico constituido por el reingreso del antígeno específico y su encuentro con el anticuerpo específico, estos dos elementos se adaptan, según EHRLICH, mutuamente, como la llave y la cerradura. Según experiencias y comentarios modernos, tras la unión de ambos elementos se ponen en marcha *procesos fisicoquímicos,* tales como *precipitación, deshidratación,* etc. Parece ser que el sistema nervioso no participa en la representación de este proceso, así como tampoco se tiene la impresión de que intervenga incondicionalmente en la reacción celular antígeno-anticuerpo, pues se ha observado experimentalmente que *las células aisladas con sensibilización específica reaccionan, también «in vitro», anafilácticamente en presencia del antígeno específico y solamente frente al mismo. Mutatis mutandis,* son también de este tipo las experiencias ya mencionadas de RÖSSLE con *parameciun,* realizadas en 1923. Estas investigaciones consistieron en enfrentar los *paramecium con suero antiparamecium,* obtenido por sensibilización de animales de experimentación. Estos protozoos sufrían, primero, excitación y, luego, parálisis seguida de muerte. Precisamente de estas experiencias con el paramecium dedujo también DOERR, que la reacción antígeno-anticuerpo dependía verosímilmente de *procesos fisicoquímicos* que tienen lugar en las *capas más externas* de las células, posiblemente en la misma *membrana.* Esto hace pensar en las análogas reacciones antígeno-anticuerpo, «in vitro» de la doctrina de la inmunidad, de las cuales la más conocida es la reacción de fijación del complemento. El amboceptor específico de la sangre de carnero y su antígeno correspondiente (hematíes de carnero), reacción entre sí, «in vitro», y con la intervención auxiliar del complemento, tiene lugar la lisis de los eritrocitos. En cambio, si el complemento ha sido captado por otra cópula antígeno-anticuerpo no se presenta la lisis de los glóbulos rojos. En estas experiencias de tubo de ensayo, no es posible la intervención de ningún factor de orden neural. De ello se puede sacar la consecuencia de que tampoco en otros procesos anafilácticos, esencialmente biológicos, debería aceptarse tan a la ligera la intervención de un proceso nervioso antes de investigar con suficiente precisión las posibilidades de orden físico, químico o puramente celulares del fenómeno. Sin embargo, prevalece la posición contraria.

La reacción celular entre el antígeno anafiláctico y el anticuerpo da lugar a manifestaciones biológicas por parte del órgano de shock y, según la intensidad del mismo, por parte de todo el organismo, que constituye el *shock* o, en casos de escaso desarrollo del mismo, el *fragmento del shock*. En la reacción celular antígeno-anticuerpo, partimos de nuevo de la posibilidad de la naturaleza física y química del proceso primario, tal como ha expuesto especialmente DOERR. Según este autor, la reacción debe tener lugar en las *superficies limitantes de las células*. El choque de la molécula del antígeno con la del anticuerpo que se encuentra en las células, provocaría una *descarga eléctrica*, con lo que el *estado coloidal de las superficies limitantes de la célula* se alteraría con más o menos intensidad. Se observan fenómenos que en cierto modo corresponden cualitativamente (no cuantitativamente) a la *precipitación* «in vitro», es decir, a la *deshidratación* y *desimbibición*. El estado de imbibición de los coloides de las superficies limitantes disminuye, con lo que desciende la permeabilidad de la membrana celular. Probablemente, los desórdenes físicos provocan alteraciones biopatológicas muy inmediatas de las células afectadas, que incluso pueden evolucionar hasta su destrucción. Sin embargo, es poco probable que estas alteraciones por sí solas sean suficientes para desarrollar todo el cuadro anatomopatológico de la reacción alérgica, pues precisamente estas *alteraciones primarias de la membrana celular desencadenan, además, otros procesos*. Como ha señalado con especial evidencia y solidez HEIM, la escasa permeabilidad de la membrana celular provoca, consecuentemente, el desarrollo de una intensa tendencia a aumentar la *concentración de la acetilcolina*, incluso cuando la formación de esta substancia de transición se mantiene invariable en las terminaciones nerviosas. Cuanto más importante es la tendencia al aumento de la concentración, tanto más intensa es la acción de la acetilcolina sobre las células de los órganos afectados; en otras palabras, se presenta una *acción parasimpática*.

Este modo de concebir los hechos coincide totalmente con las ideas expuestas por DANIELOPOLU, según el cual la *acetilcolina* debe ser de acción decisiva para que se presente el *shock* anafiláctico, mientras que la liberación de *histamina* sería un fenómeno *secundario*. Este autor denomina a la acetilcolina «factor primum movens» del shock anafiláctico, que puede ser inhibido por la atropina, substancia antagonista de la *acetilcolina*. En el shock tendría lugar una hiperproducción de colina en los tejidos, desde donde esta substancia pasaría a la sangre debido a su fuerte concentración, de modo que se presenta una acetilcolinemia activa; de este modo se llega a la muerte o a un shock reversible por colina. No obstante, la hipercolinemia actúa excitando la producción de *adrenalina*, que también se debe, al mismo tiempo, a la hipotensión provocada por el shock, que actúa a través de procesos reflexógenos (seno carotídeo). DANIELOPOLU llama a la hiperproducción de histamina, factor secundario, pues todo órgano en función origina productos metabólicos, entre ellos la histamina, cuya hiperproducción en el shock se debe al gran número de órganos afectados con elevada contractilidad. Así, para este autor, el elemento llamado anafilotoxina (FRIEDBERGER) no sería otra cosa que acetilcolina en gran cantidad. En este momento hemos de mencionar las objeciones de FASSBENDER a los conceptos de DANIELOPOLU acerca de la primacía de la acetilcolina. Así, pues, es evidente que en el *shock el estado de excitación parasimpática* desempeña un papel decisivo. Desde hace tiempo sabemos que los fenómenos de reacción alérgica y los episodios morbosos se acompañan de un *aumento del tono del vago*, que incluso puede evidenciarse por *medios simpaticotónicos*. HEIM todavía señala una tercera posibilidad de aumento de la acetilcolina en la reacción antígeno-anticuerpo. Este autor ha podido demostrar que, a consecuencia del encuentro antígeno-anticuerpo, tam-

bién disminuye la *colinesterasa* debido en gran parte a la acción de la histamina y, en parte, por deshidratación de los portadores de este fermento destructor de la colina.

De este modo se origina también un aumento de la cantidad de colina y una *elevación del tono vagal.*

En conjunto, se tiene la impresión de que el antígeno agresor penetra hasta el anticuerpo sesil, primero *sin intervención del sistema nervioso,* y que también primeramente el antígeno se une al anticuerpo sin la colaboración del sistema nervioso, pudiéndose provocar con esta unión una lesión celular fisicoquímica. No obstante, este hecho tiene como consecuencia inmediata una *actividad del sistema nervioso autónomo debido al aumento de la acetilcolina y de la histamina.* Es de especial interés que la reacción primaria antígeno-anticuerpo desencadene también, probablemente en seguida, un aumento *centrógeno* del tono del vago, tal como sugiere HEIM a base de experiencias en gatos. En este proceso actúan conjuntamente toda una serie de factores, de modo que inmediatamente al nuevo ingreso del antígeno específico agresor en el organismo, el anticuerpo específico originado previamente por un ingreso anterior del mismo antígeno es, por decirlo así, captado; en este mecanismo de defensa, *el sistema nervioso desempeña un importante papel.*

Teniendo en cuenta los abundantes datos obtenidos en los estudios de la alergia, tanto en el campo experimental como en el clínico, sobre las reacciones específicas antígeno-anticuerpo y los fenómenos de desensibilización específica, no se pueden comprender tan fácilmente estas ideas; tampoco en el proceso alérgico específico se puede explicar el mecanismo de esta irritación serosa inicial. En cambio, hablan indudablemente en favor de la importancia de los anticuerpos, por ejemplo, la *anafilaxia* pasiva y las experiencias de SCHULTZ-DALE en *órganos aislados,* y los mencionados estudios sobre paramecios con antisuero. Todavía no está suficientemente aclarado si es posible que en la anafilaxia pasiva, en el organismo del animal y en las experiencias de SCHULTZ-DALE u otras análogas, el sistema nervioso intervenga a través de conexiones de finísimos haces intracelulares.

MIESCHER parte del hecho comprobado de que, en las pruebas cutáneas alérgicas positivas, sólo se consigue, difícilmente y con escasa frecuencia, demostrar la existencia de anticuerpos libres en la sangre, tal como ocurre, por ejemplo, en la alergia al polen, por lo que este autor se plantea la pregunta de si en tal caso se trata esencialmente de procesos alérgicos genuinos. Si la sensibilización se debe a la diseminación ubicuitaria del alérgeno sensibilizante o a la producción ubicuitaria de anticuerpos, y en el caso de que esta última eventualidad sea cierta, ¿cómo alcanzan los anticuerpos la piel siendo infructuosa su busca en la sangre? Según las inyecciones epi- o intracutáneas del alérgeno practicadas por MIESCHER, la tendencia a la sensibilización depende de la concentración del alérgeno, pero no de las dimensiones de la superficie de reabsorción y, en consecuencia, de la cantidad de substancia que se reabsorbe. De forma, pues, que en puntos alejados de la piel deberían actuar concentraciones sensibilizantes del antígeno extraordinariamente pequeñas. Todo esto habla en contra de una sensibilización por expansión centrífuga

del antígeno, aunque también resulta contradictoria la difusión de la sensibilización por expansión centrífuga de los anticuerpos. Tampoco desempeña un papel, al menos decisivo, el resultado de una difusión intraparenquimatosa del principio activo en los tejidos. En todo caso, la sensibilización sería un proceso en alto grado independiente de los factores cuantitativos, en lo que respecta a la acción de superficie y a la magnitud de la reabsorción de la substancia sensibilizante, ya que dependería tan sólo de la superación de un umbral de concentración. Por todas estas consideraciones, MIESCHER se pregunta si la *sensibilización* descansa sobre el hecho del *transporte de un antígeno o de un anticuerpo,* o si más bien no tendría por base un *proceso reflejo.* Para este autor, *una función celular químico-específica excitada en un punto circunscrito por la actuación directa de una substancia química diferente, sería transmitida por inducción a todas las otras células del órgano cutáneo, en el sentido de un posible reflejo de coordinación transmitido por el sistema nervioso vegetativo.* Entonces, el principio de los anticuerpos sólo conservaría su significado para cada célula y la cesión de anticuerpos libres en la sangre no constituiría ya una necesidad absoluta. Así, pues, los anticuerpos humorales serían manifestaciones de importancia secundaria, que afectarían quizá sólo a determinados tejidos (mesénquima). Estamos de acuerdo de que esta representación de los hechos puede explicar suficientemente la *adaptación específica de antígeno y anticuerpo,* tal como fue demostrada mediante el experimento de SCHULTZ-DALE.

En la anafilaxia pasiva, la latencia se explica suponiendo una fijación paulatina de los anticuerpos a las células del órgano de shock, sin que se presente síntoma alguno de shock, aunque, según SPERANSKY, la *latencia* siempre constituye una indicación de la primacía del sistema nervioso. Desde las investigaciones de TISELIUS y KABAT y otros autores, se sabe que en la gammaglobulina puede demostrarse cuantitativamente los anticuerpos dirigidos contra determinados antígenos. Los anticuerpos pueden eliminarse con ayuda del antígeno específico, con lo que se origina una disminución de la cantidad de gammaglobulina presente; esta disminución corresponde cuantitativamente a la cantidad eliminada de anticuerpo. Estas observaciones han sido posteriormente comprobadas en el hombre por diversos investigadores. Sin embargo, estos descubrimientos no hablan tampoco precisamente en contra de la indiferencia y falta de importancia de los anticuerpos, aunque han de ser objeto de nuevas y más amplias aclaraciones. HÖRING se expresa así: «La reacción alérgica no se explica directamente por la unión del alérgeno con el anticuerpo alérgico, sino que *en su localización, intensidad y curso están determinados por el sistema nervioso del organismo huésped*». Expresado de otro modo, esto significa: la intensidad, localización y curso de la reacción alérgica se hallan determinados precisamente por el sistema nervioso, aunque esta reacción viene desencadenada precisamente por la unión del alérgeno con el anticuerpo alérgico. Así, pues, también en opinión de HÖRING, la unión primaria antígeno-anticuerpo constituye el factor decisivo para la alergia, lo esencial en su patogenia. Lo que hasta ahora hemos expuesto no es en realidad otra cosa que, en esta lucha celular contra una substancia extraña, el sistema nervioso actúa como freno y regulador, excitando o frenando la función de los órganos subordinados según las necesidades, lo cual determina el cuadro morboso.

Así, finalmente, si nos preguntamos la importancia que posee el sistema nervioso en la llamada *desensibilización,* debemos partir en primer lugar de la observación fundamental de la anafilaxia experimental clásica conocida como *antianafilaxia.* Si a un cobaya sensibilizado se le inyecta, después de transcurrido el tiempo necesario para la sensibilización, una dosis tal de antígeno específico que no sea letal para el animal, éste se vuelve refractario a la ulterior inyección de antígeno, o sea, queda desensibilizado. Para nuestro enfoque usual del problema son más simples, claras y resumidas las experiencias sobre órganos aislados

mantenidos en vida, como la experiencia de SCHULTZ DALE sobre el útero de un animal previamente sensibilizado.

Si con la adición de un antígeno específico se desencadena la contracción uterina, el órgano se muestra refractario a una adición ulterior del mismo antígeno. Sin embargo, la contractilidad del útero no se altera en modo alguno, pues si el animal se halla sensibilizado frente a varios antígenos, con cada uno de éstos puede desencadenarse una contracción uterina, hasta que dicho órgano quede desensibilizado contra todos ellos. Con todo, un útero obligado con tanta frecuencia a contraerse, puede sensibilizarse de nuevo pasivamente si se le pone frente a un anticuerpo específico del mismo tipo para el que está sensibilizado, procedente de otro animal y se añade luego el antígeno específico, con lo que se logra una nueva contracción.

Todos estos resultados experimentales no pueden interpretarse de otro modo más que el anticuerpo *ligado en cada caso es eliminado.* ¿Debe aceptarse que el *órgano aislado se halla desligado de todos los centros nerviosos superiores* y que el antígeno se une inmediatamente al anticuerpo sin intervención mediata de influencias nerviosas neutralizándose? En las experiencias de RÖSSLE con paramecios, ¿estos organismos unicelulares, desprovistos presumiblemente de sistema nervioso, no sufren también lesiones del tipo de shock al añadir anticuerpos en presencia de paramecios? La idea de una reacción celular sin sistema nervioso sería atractivo si, en el órgano aislado de un animal superior, no se conservara la *red nerviosa que rodea a modo de tela de araña todas las células,* prescindiendo ya de la posibilidad de que existan centros nerviosos locales. Todas estas apreciaciones y observaciones entorpecen este problema y no hacen inverosímil la existencia de una influencia por parte de la red nerviosa local. Pero el saber cómo ocurren estos hechos y la demostración real de su existencia, obliga a practicar nuevas y más convincentes investigaciones. Con todo, los procesos biológicos que aparecen en la desensibilización son especialmente obscuros cuando, como en la fiebre del heno, para elegir un ejemplo cualquiera, observamos que las inyecciones prolongadas de antígeno provocan una desensibilización, o sea, la ausencia de los accesos, a pesar de que en el suero de los pacientes sintomáticamente curados todavía puede demostrarse la presencia de anticuerpos, por ejemplo, mediante la experiencia de PRAUSNITZ-KÜSTNER. Así, pues, ¿es que aquí no son decisivos los anticuerpos? Debemos darnos cuenta de que el proceso de la desensibilización es más complicado y obscuro de lo que quizá se creía al principio, pero que, precisamente a causa de lo complicado que se presenta este proceso, es indudable que hay que contar con que en el mismo *el sistema nervioso posee una gran influencia.*

Jaqueca y alergia

Ya en 1925 nos ocupamos a fondo del problema de la génesis alérgica de algunos accesos de jaqueca. En la primera edición de nuestra obra, aparecida en 1926, volvimos a tratar este tema con más extensión.

El nombre de migraña procede de *hemicránea,* o sea, cefalalgia unilateral, aunque no todos los ataques de jaqueca se limitan a una mitad de la cabeza. Lo mismo que en el asma, la jaqueca se caracteriza esencialmente por su *ca-*

rácter paroxístico, aparición de dolores intensos de carácter accesional, a veces muy violentos y acompañados a menudo de toda clase de fenómenos, desde el simple *escotoma centelleante* a *parálisis, trastornos de la palabra* e incluso *aberraciones psíquicas*. Todos estos trastornos desaparecen tras el acceso que con frecuencia se anuncia por una especie de *aura* acompañada de *poliuria* e intensos dolores gastrointestinales. Según las observaciones de HAHN y STEIN, la mayoría de sus enfermos correspondían a sujetos de constitución *asténica* en el sentido de Kretschmer, con corazón pequeño, pedículo vascular estrecho, esplacnoptosis, palidez y debilidad muscular. Estos autores hablan de un tipo somático degenerativo con disarmonía. Entre el material clínico de LAUNDENHEIMER, predominan los pacientes de constitución *vagotónica* y *artrítica*. Por su parte, CURSCHMANN indica la coincidencia con el tipo *espasmofílico, hipotiroideo*. Para nosotros, la migraña no se limita a un tipo constitucional determinado ni muestra en este sentido preferencia alguna. Entre nuestros enfermos encontramos, junto a sujetos asténicos, no pocos individuos de naturaleza maciza y pícnicos o con bocio y otras manifestaciones de tiroxicosis. Frente a la calificación de carácter degenerativo, hemos de recordar que la migraña no es rara en los individuos intelectualmente bien dotados y cultivados, cmo MÖBIUS y DU BOIS-REYMOND, por ejemplo. En cambio, es seguro que la jaqueca es una *afección acusadamente hereditaria*. Para SCHULTZE, el *carácter hereditario es lo único seguro en las patogenias* de esta afección. Quizá pueda hablarse, siguiendo la escuela de ZIEHEN, de una diátesis hemicránea. La mayoría de las veces la herencia es de tipo dominante.

La migraña se observa muy a menudo *coincidiendo con la gota*. Según TROUSSEAU, la jaqueca es una hija de la gota. HAIG habla de una cefalea urinógena. CROFTAN ha observado, por su parte, una disminución del ácido úrico endógeno con eliminación del exógeno, por lo que considera que la migraña es una gota atípica, cuyo tratamiento de elección consiste en la prescripción de una dieta pobre en purinas. En el importante material reunido por M. ULRICH, de la clínica de Ziehen, sólo se encuentra una pequeña relación entre estas dos afecciones. Según ULRICH, la *migraña disminuye con la edad*, lo cual no se observa en la gota.

HAHN y STEIN han encontrado la jaqueca, principalmente en sujetos asténicos; en cambio, para otros autores sería más frecuente en los pícnicos. Probablemente, la migraña se halla más relacionada con la *epilepsia* que con la gota, como ya había señalado MÖBIUS. Sin embargo, para DIECKMANN KRAFFT-EBING, la coincidencia de migraña y epilepsia en un mismo paciente orienta más bien a un proceso cerebral localizado. No puede negarse que los fenómenos de irritación motora y sensorial de la migraña recuerdan a la epilepsia. Algunas crisis de migraña evolucionan con tal gravedad que, según BINSWANGER, son muy difíciles de diferenciar del acceso epiléptico, sobre todo los de carácter leve, o sea, los equivalentes. También en nuestro propio material clínico de migraña hemos observado un caso en el que, junto a las crisis de jaqueca, se presentaba pérdida del conocimiento. También hemos observado estados de confusión mental con alucinaciones acústicas y ópticas. PASTROVICH señala que los equivalentes migrañosos aquivalen a menudo total-

mente a estados crepusculares epilépticos; este autor describe un caso en que el estado migrañoso originó incluso un homicidio. RANSOW aporta otro caso en el que alternaban *accesos de migraña con estados crepusculares* de cuatro semanas de duración y amnesia retrógrada. Las relaciones hereditarias no constituyen tampoco el dato menos importante que habla en favor de una relación esencial. Lo propio indica BUCHANAN que, basándose en un abundante material, intenta demostrar que la herencia de la migraña sigue las leyes de Mendel. La relación numérica de los hermanos que padecían migraña con los que se hallaban indemnes de esta afección era de 1 : 3,08. En las familias en que se presenta la epilepsia concomitantemente con la migraña esta relación fue igualmente de 1 :3,09. De 64 niños de estas familias, 44 presentaban epilepsia y 20 jaqueca. BUCHANAN cree que la *epilepsia y la migraña están determinadas por el mismo anlaje hereditario.* En la revisión de STIEFLER se encuentran 75 casos de migraña con parientes epilépticos. Este autor consiguió mejorar todos estos casos con la administración de luminal; esta acción beneficiosa cree que se debe a su relación con la epilepsia. Sin embargo, a este respecto otros autores se muestran más prudentes en emitir un juicio concluente. Así, PETZ, frente a la analogía del estado crepuscular migrañoso con el epiléptico, no acepta sin más la igualdad de ambas afecciones y duda de que se hallen relacionadas entre sí. De la misma opinión se muestra PHILIPS al no creer en la existencia de relaciones intrínsecas entre ambas afecciones. Con todo, a la luz de los resultados de las investigaciones sobre las características hereditarias de las mismas, estas manifestaciones son quizá accesorias. Sin embargo, debemos preguntarnos, ¿en qué consiste, pues, la esencia de la epilepsia genuina? No conocemos la esencia de la epilepsia genuina y es muy probable que no posea una patogenia unitaria. Además, hay que hacer constatar que este aspecto es también problemático en la jaqueca y, por lo tanto, creemos nos asiste la razón al juzgar con prudencia que ambos cuadros morbosos se hallen relacionados.

El concepto de proceso biopatológico del acceso de migraña más antiguo y más primitivo, como lo califica TISSOT, es el de un simple reflejo. Un estímulo sensitivo procedente de un órgano afectado primariamente, como por ejemplo el estómago o el útero, incide sobre las zonas correspondientes del cerebro por vía nerviosa refleja directa, sin mediación de vasos.

Ya en el año 1860 prevaleció el concepto de que la naturaleza de la jaqueca debía buscarse en un trastorno del funcionalismo vascular. PEARRY y HALL sostuvieron la doctrina que defendió con tesón DU BOIS-REYMOND, el cual pudo estudiar la enfermedad en sí mismo. Este autor describía cómo en sus accesos la cara empalidecía y, en el lado afectado, la arteria temporal podía palparse en forma de un cordón duro. Según este autor, el proceso seguía la vía del simpático cervical. Pero MÖBIUS y BROWN-SEQUARD objetaron que la estimulación del simpático cervical no producía dolor. Sin embargo, a pesar de estas y otras objeciones, la teoría vascular se abrió camino, especialmente por lo súbito del comienzo y del final del acceso. Las investigaciones realizadas sobre la inervación de los vasos cerebrales, revelan la existencia de un denso plexo nervioso, dependiente del simpático, que alcanza hasta los más finos vasos de la pía. Pero, además, existen centros nerviosos vasculares locales: basta pensar en la adrenalina que es activa incluso tras la sección de las vías nerviosas largas. Las investigaciones de ODERMATT sobre la sensibilidad dolorosa de los vasos, muestran que la superficie interna de los mismos no reacciona a los estímulos dolorosos, pero sí la

adventicia. La sensibilidad dolorosa muestra variaciones regionales. L. R. MÜLLER indica que, muy en general, *los órganos de musculatura lisa son dolorosos,* tal como ocurre en la *angina de pecho* y la *disbasia angiosclerótica.* FRÖHLICH y MEYER encontraron *diferencias entre las arteriolas precapilares y las arterias medianas.* La contracción de aquéllas provocada por la adrenalina no desencadena dolor. El *cloruro de bario,* que es un tóxico que provoca la contracción de las arterias de calibre medio, origina dolores intensos. Así, pues, el estímulo desencadenante de la migraña debe actuar sobre los vasos de calibre medio. BABUCH aporta un caso muy demostrativo: se trata de un paciente que había sufrido una herida por arma de fuego en la región cervical, cuyo trayecto discurría junto a la carótida común, sin lesionarla; aunque presentaba una interna contracción en un trayecto de 3 cm. el enfermo acusaba *síntomas migrañosos típicos.* Tanto si se considera esta observación como demostrativa o no, la teoría vascular explica, sin duda alguna, las complicaciones más prominentes de la migraña y su carácter tan acusadamente transitorio como son la amaurosis, la diplopia y los trastornos del lenguaje. También las relaciones de esta afección con la arteriosclerosis hablan en favor de la génesis vascular. Es sabido que no raramente los migrañosos se afectan precozmente de *arteriosclerosis,* y que en los mismos se puede comprobar a menudo antecedentes familiares de arteriosclerosis. Nuestro material clínico también habla en este sentido. Son muy notables las investigaciones de WEBER, MOSSE y BRUNS, y el paralelismo que estos autores deducen entre el cansancio y la migraña. El trabajo en los órganos normales no fatigados constituye un estímulo vasodilatador de carácter favorable, pero en los órganos cansados este estímulo se convierte en vasoconstrictor.

En el Congreso de Medicina Interna de 1925, L. R. MÜLLER adoptó una posición decididamente opuesta a la *teoría vasospástica,* basándose para ello principalmente en que los vasos de la substancia cerebral carecen de musculatura vascular y de nervios reguladores. Por otra parte, la isquemia total a este nivel, aunque fuera pasajera, rápidamente daría lugar a la necrosis. En opinión de este autor, todas las distintas manifestaciones de irritación sensorial y accesionales de la jaqueca, así como los trastornos viscerales de la misma, se pueden explicar perfectamente por un aumento de la tensión del *líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales,* razón por la cual se inclina a la teoría de la migraña sostenida por QUINCKE y SPITZER, que aducen un *aumento de tipo angioneurótico de la secreción del líquido cefalorraquídeo* en un ventrículo lateral. En nuestra intervención en dicho Congreso, hicimos constar que los espasmos vasculares dependen de la localización especial de la contracción vascular, y señalamos el hecho de que el cloruro de bario provoca intensos dolores al actuar sobre las arterias de mediano calibre. No es necesario que la contracción dolorosa afecte precisamente a los vasos que ya han penetrado en la substancia cerebral, sino que puede localizarse mucho antes. H. CURSCHMANN recordó que los *estímulos angiospásticos* pueden provocar momentáneamente una hemicránea. Sin embargo, la teoría de QUINCKE y SPITZER y de L. R. MÜLLER, de que el aumento de la tensión del líquido cefalorraquídeo sería debido a una angioneurosis, es decir, originada por trasudación, exudación, edema, etc., también sugiere la posibilidad de que exista una *vasodilatación de carácter alérgico con exudación.* Otto MÜLLER admite igualmente que *en la migraña exista un edema cerebral,* y ha comprobado la utilidad de la decolina, de acción deshidratante. También KENNEDY sostiene que el substrato de la *migraña reside en un edema cerebral,* originado por un *mecanismo alérgico.* DÖLLKEN, aunque se muestra partidario de la hipótesis del espasmo vascular, hace la reserva de que es excesivamente unilateral para poder ser cierta; en su opinión, la esencia de la migraña

es un trastorno del estado tensional de los tres tipos de vasos sanguíneo consistente en contracción de las arterias, dilatación de los capilares, excesiv permeabilidad de los mismos y dilatación venosa. Por ello, este autor tam bién incluye la *jaqueca entre los procesos exudativos;* además, indica que co la *histamina* se pueden provocar genuinas crisis de migraña. Recordemos aq los estudios de KLEE y GROSSMANN, que provocaban la migraña por medio d la *administración de colina.* Según FRIEDBERGER y PETOW, en la migraña s encuentra *aumento de la trasudación* en los alrededores de los vasos, lo cua está desencadenado por un shock tóxico que se origina debido principalment a un trastorno del metabolismo intermediario del hígado. *Todos estos facto res permiten concebir la idea de una génesis alérgica o por un shock tóxico* L. R. MÜLLER se refiere a las posibles causas desencadenantes de estos des órdenes angioneuróticos. Las experiencias de WEBER, MOSSE y BRUNS señal lan a este respecto ciertos productos metabólicos.

Por nuestra parte, hemos de preguntarnos qué papel desempeñan *lo productos del metabolismo* en el desencadenamiento de la contracción vascu lar y sobre todo del vasospasmo. En este sentido, cabe tener en cuenta 1.°, una vasolabilidad primaria, una vasodispraxia constitucional; 2.°, una sen sibilidad específica frente a determinados estímulos y, 3.º, ambas circunstancia pueden presentarse en forma combinada. En el caso de una labilidad consti tucional primaria, los estímulos de origen más diverso pueden desencadenar e espasmo, que sería provocado no sólo por tóxicos o substancias tóxicas d formación endógena. Los estímulos sensoriales intensos, la nicotina, el frío el calor, es decir, todos los estímulos posibles y quizá combinándose mutua mente, podrían desencadenar los diversos accesos en un mismo paciente. En lo que se refiere a la *nicotina* debemos añadir que, con seguridad, *no* constituye un *tóxico específico de la jaqueca.* Por lo regular, los fumadores más invete rados no sufren migraña y, en cambio, entre las estadísticas de esta afección predominan las mujeres que, por término medio, fuman menos que los hom res (los últimos casos de nuestro material clínico se distribuyen en 13 muje res y 3 hombres). En favor de la susceptibilidad específica a un estímulo tenemos la llamada *manifestación no obligada* de la jaqueca, es decir, los intervalos, a menudo prolongados, entre estas crisis que no coinciden, en cambio, con el modo de vivir del sujeto. Este hecho sugiere la acción de un tóxico muy determinado. Al referirnos en la vasolabilidad constitucional pen samos conscientemente en el vago, en el simpático y en el sistema endocrino Con todo, en muchos casos es imposible poner en evidencia una determinada relación endocrina y, con razón, SCHULTZE previene contra la edificación de un «cuento» endocrino. Sin embargo, existe una razón que no pueden negar los escépticos más recalcitrantes: la evidente dependencia de muchos ataques de jaqueca respecto al funcionalismo genital, o sea, respecto a las *influencias de las hormonas ováricas y de la placenta.* Hemos comprobado con una fre cuencia extraordinaria que en muchas mujeres *las crisis de migraña se hallan relacionadas de algún modo con la menstruación,* no se presentan durante la gestación y que desaparecen totalmente con el climaterio. También se han observado efectos favorables mediante la inyección de un extracto placentario.

LÜHRS considera a la jaqueca como una disfunción ovárica, aunque en modo alguno cabe incluir todos los estados de migraña bajo este concepto. Según nuestra experiencia, la importancia de la glándula tiroides en el desarrollo de la jaqueca no es tan patente. No obstante, HAHN y STEIN, LAUDENHEIMER y otros autores, atribuyen a este órgano un papel especial en el sentido de una hiper- o de hipofunción. Por otra parte, HAJOS y HECHT indican la importancia de la insuficiencia paratoroidea en algunas crisis de migraña, en especial en las alérgicas. Según HAJOS, las paratiroides disminuyen los síntomas tanto de la anafilaxia experimental como de la clínica e incluso la parathormona permite yugular algunos ataques de asma. Correspondientemente, para HÖSCH también existen íntimas relaciones entre jaqueca y la insuficiencia de las glándulas paratiroides, como lo demuestran los resultados terapéuticos favorables con la *administración del AT 10.* Este autor considera que la significación del AT 10 como antialérgico, especialmente frente a la migraña, todavía no ha sido suficientemente valorada.

REMOND y ROUZAND sitúan en primera línea a los *productos tóxicos del metabolismo,* cuando hablan de la *insuficiencia hepatorrenal* en la migraña. Los estados parecidos a la jaqueca en la uremia demuestran que, en la insuficiencia renal, la retención de productos de desecho del metabolismo pueden provocar estados análogos. REMOND pudo observar en la *migraña un aumento del nitrógeno residual y de la colesterinemia.* HENYI ha encontrado hiperbilirrubinemia en todos sus casos.

Finalmente, *la idea de la acción de los derivados proteicos tóxicos suscitó la cuestión de hasta qué punto los estados alérgicos pueden desempeñar un papel en la jaqueca, es decir, en algunos ataques de migraña.* Es interesante que ya V. STRÜMPELL consideró a la migraña entre los estados exudativos, junto a la *urticaria, el edema angioneurótico,* el *asma bronquial,* es decir, las manifestaciones patológicas denominadas alérgicas. WIDAL, PASTEUR, VALLERY-RADOT y otros, consideran a la migraña, al menos en una parte de los casos, al igual que el asma, *como fenómenos anafilácticos, obteniendo éxitos terapéuticos con la administración de peptona.* Aunque esta relación no es totalmente evidente en modo alguno, hablan en favor de la misma la frecuente presencia de *eosinofilia* en la migraña. *Entre 42 casos de jaqueca,* GAENSSLEN *encontró eosinofilia en 31 casos.* En la literatura menudean las casuísticas de casos en los que parece existir claramente una relación alérgico-idiosincrásica. Así, PAGNIEZ y NAST aportan la historia clínica de un paciente en el que se comprobó como causa desencadenante de la migraña el *chocolate con leche,* cuyas crisis se podían prevenir con la administración de 0,5 g de peptona antes de las comidas. Por lo demás, este enfermo no presentaba siempre predisposición a la migraña de este origen. En la época que mostraba esta disposición, la ingestión de chocolate con leche provocaba *leucopenia* en lugar de la usual leucocitosis alimentaria. También estos autores piensan en una acción tóxica correspondiente a un proceso de anafilaxia. Modernamente, GLASER ha descrito algunos casos de *migraña infantil.* En cuatro pacientes se identificó como el alérgeno desencadenante el *chocolate,* la *leche,* los *huevos* o la *carne de cerdo.* Las pruebas cutáneas no fueron convincentes (tal como es frecuente en la alergia por substancias alimenticias;

compárense los datos de ROWE). También ALDA es partidario de la patogenia alérgica de la migraña y aporta un rotundo caso de éxito terapéutico con una *terapéutica antialérgica,* a pesar de tratarse de un caso severo. El autor holandés LUBBERS comparte las ideas de WIDAL y, además, se refiere a algunas formas de jaqueca que constituían manifestaciones anafilácticas y que aparecían como *crisis hemoclásicas con insuficiencia proteopéxica.* Este investigador describe un caso de *jaqueca* con hipersensibilidad a las alubias que fue tratado igualmente con la administración de *peptona,* consiguiendo con esta terapéutica buenos resultados. SCHELESINGER también llega a las mismas conclusiones en lo que respecta al tratamiento con peptona. También MILLER y RAULSTON interpretan la presencia de una acusada *eosinofilia* como demostrativa del carácter alérgico del acceso de migraña. Estos autores administran con preferencia *peptona.* Entre 25 pacientes sometidos a la peptonoterapia, 9 quedaron libres de accesos durante varios meses y 12 presentaron un notable alivio. *La analogía con el asma y estados afines* ha sido subrayada por el autor inglés Frank COKE en su libro sobre el asma. Los sujetos asmáticos sufren con frecuencia crisis de migraña y es digno de notar que muchos de estos accesos son beneficiosamente influidos por el mismo método terapéutico de éxito en los ataques de asma. En opinión de este autor, además existen acciones anafilactizantes y desensibilizantes. COKE trata los casos de jaqueca, al parecer con gran éxito, mediante una *vacuna preparada con bacterias intestinales.*

PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT y NAST intentan demostrar, en su trabajo titulado «*Essai d'une therapeutique préventive de certaines migraines*», que determinadas formas de migraña se incluyen dentro del grupo de los *fenómenos anafilácticos.* Estos autores consiguieron aclarar tres casos mediante el estudio de las reacciones cutáneas. Uno de estos pacientes mostraba hipersensibilidad a la *albúmina de huevo,* otro al *apio* y el tercero, el caso que ya hemos mencionado antes, al *chocolate.* PASTEUR VALLERY-RADOT y BLAMOUTIER estudiaron 13 casos de migraña; uno de los pacientes presentaba resultados positivos a la *harina de centeno.* Además, citan un trabajo de KARKAVY, quien en un caso de jaqueca, demostró la alergia del paciente frente a la *harina de trigo* y otro al *pescado.* A pesar de que STORM VAN LEEUWEN subraya cuán difícil resulta demostrar a menudo en la jaqueca y en la epilepsia la existencia de un estado alérgico, para este autor no debe ponerse en duda que la ingesta de determinados productos alimentarios o medicamentosos puede desencadenar *crisis de jaqueca o de epilepsia.* Cita como ejemplos de alérgenos el *huevo,* el *chocolate* y el *ácido bórico.* Según este autor, se puede tener la seguridad de que, junto a los *factores alimentarios,* las *influencias climáticas* desempeñan un importante papel en la migraña. STORM VAN LEEUWEN preconiza una terapia a base de ensayos prudentes con métodos desensibilizantes inespecíficos y no en último término la aplicación de *tuberculina.* Elogia también la *peptona,* pero, sobre todo, recomienda excluir de la dieta todos los productos reconocidos como causa de la enfermedad.

Según CURSCHMANN, la etiología de la migraña es, como otras neurosis de órgano, *poligenética,* determinada por acciones térmicas, ópticas, alimenta-

rias, psíquicas, endógenas o exógenas, tóxicas o, finalmente, *alérgicas*. Hasta ahora se ha encontrado *alergia frente a los productos alimentarios* (alubias, albúmina de huevo, apio, chocolate, pescados, harina de trigo, etc.) y más raramente alérgenos climáticos. Este autor ha observado *crisis de migraña entre los curtidores afectos de asma*. Las pruebas cutáneas no son siempre satisfactorias, pero hay que conceder valor al hallazgo de *eosinofilia* para sospechar el origen alérgico de la dolencia. En algunos casos, CURSCHMANN hace resaltar la gran eficacia de las *cámaras de aire filtrado*, libre de alérgenos.

BALYEAT y RINKEL han contribuido con valiosas aportaciones al concepto de considerar muchos casos de migraña como estados alérgicos. *En un 82 por 100 de los pacientes con migraña encontraron, entre los ascendientes de los mismos, fiebre del heno, asma, urticaria, etc., y un 81 por 100 de los pacientes con jaqueca estaban afectados simultáneamente con una u otra de estas alergias*. La mayoría de las veces parece ser que, en estos accesos de migraña, se trata de una sensibilización específica frente a determinados *productos de la alimentación*. Mediante las pruebas intracutáneas se ha encontrado que las substancias que muestran una acción desencadenante son especialmente la *leche*, los *huevos*, las *habas* y el *pescado*. La eliminación de estos alimentos de la dieta constituye el tratamiento más eficaz. BALYEAT y BRITTAIN consideran incluso verosímil que todo ataque de jaqueca dependa de una alergia, la mayoría de las veces de *naturaleza polivalente*. Recomiendan la práctica amplia de *pruebas cutáneas*, a la que se añadirán los factores predisponentes. La eliminación del alérgeno causante constituye la prueba más convincente. Por su parte, VAUGHAN ha aportado las observaciones realizadas en 63 de los 82 casos observados en el curso de los últimos 11 años. *En 43 de los pacientes se comprobó la existencia de una alergia, mediante reacciones intracutáneas*. De estos enfermos, 25 quedaron totalmente libres de molestias al suprimir el alérgeno responsable. En 33 de los casos se observaron además otras afecciones alérgicas, como asma, fiebre del heno y urticaria. Para HANSEN, la *participación de la alergia en la migraña es de un 60-70 por 100*. En otra comunicación, VAUGHAN establece que en más *de los 3/4 de sus enfermos* con cefalalgias paroxísticas de repetición del tipo de la jaqueca, sufrían simultáneamente una enfermedad alérgica, sobre todo *alimentaria*. SHELDON ha podido demostrar igualmente, coincidiendo con estos datos, que *casi el 75 por 100* de sus casos de cefalea de tipo migrañoso, las pruebas cutáneas y el resultado del tratamiento revelaban la presencia de un *componente alérgico*. GOWIN comunica 60 casos de migraña, al parecer alérgica, estudiados ampliamente con reacciones cutáneas, entre los cuales consiguió la curación en un 14 por 100. Desgraciadamente, el período de observación de algunos de estos casos parece ser fue muy corto, de modo que estos resultados están sujetos a críticas.

Modernamente, CURTIS BROWN hace resaltar la posibilidad, ya subrayada, acerca de la *instauración de una migraña a causa de derivados proteicos tóxicos*, originados directamente en el intestino. Según este autor, todo alimento nitrogenado libera un tóxico que, sin embargo, sólo es activo cuando el organismo no es capaz de destruirlo más. Este trastorno del metabolismo proteico

sería hereditario. Según el órgano efector, los tóxicos proteicos provocarían cuadros morbosos muy diversos como, por ejemplo, diátesis litiásica, gota, asma, migraña, epilepsia y eczema. Como manifestaciones agudas habría que mencionar, ante todo, la *urticaria,* los *vómitos periódicos* y la *migraña.* Naturalmente, el tratamiento principal de esta insuficiencia metabólica hereditaria sería una dieta desprovista o pobre en proteínas. La capacidad del organismo para desintoxicar estos productos aumentaría mediante la disminución simultánea del aporte de grasas e hidratos de carbono. A esta teoría sostenida por CURTIS BROWN corresponde el concepto que hemos expuesto ya repetidamente de que algunas de las llamadas alergias alimentarias pueden obedecer directamente a tóxicos de shock originados en *el intestino.* En este sentido, recordamos una vez más que KLEE y GROSSMANN observaron típicos accesos de migraña consecutivamente a la *inyección de colina.*

También el complejo sintomático que HUNT denomina «*Bilions attacks*» o «*migraña abdominal*», pudiera estar determinado con frecuencia por una *alergia alimentaria.* Según LAROCHE, en la oxaluria sería muy frecuente la migraña y, a veces, los alimentos que contienen ácido oxálico, como por ejemplo, el *chocolate* y el *ruibarbo,* podrían desencadenar la jaqueca. ASSMANN ha aportado un caso muy demostrativo de las *relaciones existentes entre la migraña y otros estados alérgico-exudativos o vasoneuróticos,* como el edema de Quincke, la hidropesía articular intermitente e incluso la enfermedad de Raynaud.

Las relaciones entre la *migraña y los cambios climáticos* han sido estudiadas, entre otros, por GOLDI. Como sabemos, los sujetos sensibles a los cambios meteorológicos, en especial al viento del Sur, frecuentemente acusan *cefaleas* y *migrañas.* Según GOLDI, el número de casos de jaqueca puramente funcionales es, sin embargo, cada vez menor, pues los procesos alérgicos deben tenerse cada vez más en consideración como fundamento de las hemicráneas. La mayoría de las veces, los *individuos estigmatizados vegetativos,* llamados *metereolábiles,* propenden a sufrir molestas migrañas de causas variadísimas. Este autor se ha ocupado también de forma detallada de las hemicráneas simpaticotónicas relacionadas con el siroco. Para GOLDI, los pacientes afectos de migraña metereológica se tratan de individuos cuya sensibilidad meteórica se traduce por un hipertono del simpático del territorio cefálico e hipertono vagal de la región abdominal.

Según se desprende de todas estas numerosas observaciones, *en cada acceso de migraña habrían de investigarse los indicios de una etiología alérgica eventual.*

Como factores importantes para valorar estas relaciones hay que mencionar:

1) Una *anamnesis* detallada y exacta en relación con la posibilidad de que la migraña sea desencadenada por determinadas substancias, especialmente proteicas, asimiladas ya sea por vía digestiva o por inhalación.

2) Presencia de una *eosinofilia* acusada.

3) *Crisis hemoclásicas:* velocidad de sedimentación globular y leucopenia.

4) *Reacciones cutáneas* positivas.

5) Acción favorable del *tratamiento desensibilizante y con peptona.*

En nuestra opinión, no se puede considerar que la patogenia de la migraña sea unitaria. Hasta el presente, no es posible valorar en modo alguno en qué cuantía participan de la misma los estados alérgicos.

Tratamiento. — No nos incumbe ahora estudiar la terapéutica medicamentosa y general. Sin embargo, en todos los casos es de gran importancia la observación cuidadosa de la dieta y la prohibición o la limitación temporal del aporte proteico, así como la regulación de la evacuación intestinal. GERSON sostiene decididamente la importancia de las medidas dietéticas en el tratamiento de la migraña. Este autor indica la existencia de *trastornos de la trasmineralización* en la hemicránea, por lo que, en las formas de migraña de base primordialmente tóxico-infecciosa, sea necesario prescribir una *dieta sin sal y pobre en proteínas.* En los últimos años se ha subrayado en repetidas ocasiones el valor de las medidas deshidratantes, es decir, de una *dieta antirretencional,* pues, en el acceso de migraña, debería aceptarse la existencia de una retención hídrica. Para la deshidratación es de especial importancia la prescripción de un *régimen aclorurado y pobre en hidratos de carbono.* FÖLDES recomienda una dieta con limitación de los *hidratos de carbono,* de las *grasas,* del *agua* y de *sal,* pero rica en proteínas y vitaminas (consultar la dieta de GERSON, parecida pero no totalmente coincidente). VILLEY, BUVAT y BUVAT-POCHON han conseguido muy buenos resultados en el tratamiento de la migraña mediante la *inyección intravenosa de solución salina hipertónica al 10-20 por 100.*

En la actualidad, muchos autores hacen resaltar la utilidad del tratamiento con *preparados hormonales,* por ejemplo, *praephyson* (STEMMER), *padutina,* etc. Frente a la presencia de una *insuficiencia paratiroidea* se recurrirá a la administración de *AT 10* (HOESCH). Las *hormonas sexuales masculinas* proporcionan, según VENZMER BRÜHLER, muy buenos resultados, sobre todo en las mujeres. O'SULLIVAN administra, en los casos de retardo menstrual, *emenin* (extracto de placenta); en el climaterio recomienda el *progynón B* y, en los casos de manifiesta alergia, *gluconato cálcico* y *viosterol.*

TIGGES se muestra partidario de la *iontoforesis de histamina* en el tratamiento de la jaqueca, precisamente en forma de pomada de «histacon». Hemos de señalar, aunque sea de manera breve, la acción reconocidamente favorable del *ginergeno* y del antiguo tratamiento de STRASSBURGER con *0,1 g de luminal diario antes de acostarse:* este tratamiento se prolonga durante un cierto período de tiempo. No obstante, durante este tratamiento hay que prestar atención a las alteraciones del cuadro leucocitario, ya que puede presentarse una alergia frente al ácido barbitúrico. En la revisión de la literatura reciente se tiene la impresión de que los preparados de cornezuelo de centeno de acción vasoconstrictora, el *gynergeno* y la *dihidroergotamina* son

de especial valor en el tratamiento de la migraña, pues combaten de algún modo la vasodilatación local. El preparado *cafergot,* muy elogiado, es una combinación de gynergeno y cafeína (1-2 grageas durante el ataque). DALSGAARD-NIELSEN han descrito unas *pruebas* que, al provocar en el paciente cefaleas por vasodilatación, permiten deducir si el dolor de cabeza provocado experimentalmente es idéntico a la cefalea habitual del enfermo. 1. *Prueba de la histamina:* 0,25 mg de histamina por vía subcutánea a nivel del muslo. 2. *Prueba de la nitroglicerina:* aplicación de una pomada de nitroglicerina al 2 por 100 sobre la frente del enfermo en una extensión de 1,5 cm, en cantidad de 6 mg de substancia. 3. *Fiebre artificial:* vacuna pirógena de bacilo «faecalis alcaligens» a la dosis de 25 millones de gérmenes, por vía intravenosa. La acción vasotónica de la dihidroergotamina proporciona buenos resultados terapéuticos en los casos de cefalea hasta el presente no clasificada y de tipo psicógeno, de carácter vasodilatador, así como en los casos de migraña y en la cefalalgia vasomotora, previamente diagnosticados como tales. En lo que se refiere al tratamiento antialérgico de la jaqueca, nos remitimos al capítulo del tratamiento. Se ha recomendado el ensayo terapéutico con *medios desensibilizantes,* incluso en los casos no claramente diagnosticados de alergia, pues estos medios no sólo poseen una acción momentánea, sino que, con los mismos, se puede conseguir una curación largamente persistente. Hay que subrayar la *necesidad de evitar* las substancias que, quizá con las pruebas cutáneas, se han identificado como causa de alergia. Es muy frecuente que el terapeuta se limite a la *prescripción de peptona* y a la práctica de una *desensibilización inespecífica.* WIDAL y PASTEUR VALLERY-RADOT recomiendan la administración prolongada de *peptona* (0,5 g 45 minutos antes de la comida). Otros autores recomiendan también esta terapéutica. EISELSBERG ha aportado un caso de alergia alimentaria con migraña que pudo ser descubierta y mejorada por medio de peptona de carácter específico (Propeptane, LUITHLEN-URBACH).

Epilepsia y alergia

BUMKE clasifica la epilepsia genuina en *tres formas* principales que define brevemente del modo siguiente: «La cuestión de si el proceso es heredado o adquirido, genuino o sintomático, no debe ser enfocado en un sentido rígido alternativo; debemos esperar más bien en una *continuidad,* con propensión nula a las convulsiones en un extremo de la serie y una propensión muy acusada en el otro. Esta *constitución extrema* que por sí sola, sin ningún estímulo especial exógeno, origina regularmente accesos epilépticos, la denominamos *epilepsia genuina:* los casos en los que existe una disposición epiléptica indudable, que sólo se pone de manifiesto en forma demostrable al actuar un factor morboso externo se llaman, según STAUDER, *epilepsia provocada:* en cambio, los casos en los que el estímulo morboso externo sería activo prácticamente en cualquier sujeto, pero que en el paciente en cuestión sin esta irritación nunca hubiera presentado convulsiones, se llama *epilepsia sintomática*».

Así, pues, no nos enfrentamos en modo alguno con *una enfermedad unitaria*, sino que los diversos casos pueden poseer *una génesis distinta*. Según la anterior definición de BUMKE y de STAUDER, los *casos alérgicos corresponderían a la epilepsia sintomática*. Ahora bien, se impone establecer una comparación: el cobaya hecho anafiláctico experimentalmente, *muestra durante el shock convulsiones epileptiformes*. Las relaciones de la epilepsia con la migraña, la *forma paroxística de los accesos* y la analogía con los síntomas del shock anafiláctico autorizan, con todo, a pensar en la génesis alérgica anafiláctica.

FISCHER hace resaltar que la propensión a las convulsiones de origen cerebral es individualmente muy variable en los sujetos sanos, por lo cual este autor no pierde de vista la dependencia de esta *disposición convulsiva respecto del sistema nervioso vegetativo*. Es muy sugestivo pensar en las relaciones con la *espasmofilia* y la *tetania*. Precisamente, la anatomía patológica sólo proporciona datos muy pobres en las formas verdaderamente genuinas. Está muy lejos de nosotros el citar aquí todas las posibilidades patogénicas de la epilepsia. Sólo analizaremos los factores que puedan deponer *en favor* o *en contra de la génesis alérgica* de una parte de los casos de epilepsia.

En la epilepsia genuina con frecuencia se comprueba un carácter *hereditario*. Según LENZ, un 10 por 100 de todos los epilépticos descienden de padres afectos del mismo mal. Se ha observado la epilepsia en gemelos univitelinos. Respecto a la herencia en la epilepsia, puede consultarse, entre otros autores, a OBERHOLZER. En un determinado grupo de epilépticos debe heredarse una *predisposición aumentada a las convulsiones por parte de la corteza cerebral*. GELMA habla de una «especial capacidad constitucional o adquirida de la corteza cerebral frente a trastornos humorales del organismo, en gran parte no detectables». Prescindiendo del órgano efector, esta definición también podría aplicarse en el asma con ciertas limitaciones; BINSWANGER clasificó a un grupo de epilépticos de etiología todavía más obscura como forma «dinámica». Bajo esta designación hay que comprender un trastorno del equilibrio «dinámico» del sistema nervioso central, un estado de irritabilidad patológicamente alterado. Sobre esta corteza cerebral, acusadamente irritable, podrían actuar luego, entre otras noxas, *también las tóxicas*. Así, pues, entran además en consideración trastornos *humorales* discutibles y no es en modo alguno sorprendente que en este aspecto deban tenerse en cuenta, ante todo, las *glándulas endocrinas*. A éstas se refiere, sobre todo, GELMA al hablar en especial de una *forma tirógena* de la epilepsia y de los brillantes éxitos obtenidos con el tratamiento tiroideo. Sin embargo, esto es muy problemático y tan insuficientemente fundamentado como la influencia de otras glándulas endocrinas. También han sido aducidas muy a menudo en la génesis de la epilepsia, la *vagotonía* y la *simpaticotonía*. Estas manifestaciones han sido defectuosamente estudiadas. ORSECHOWSKI, de sus experiencias con pilocarpina, adrenalina y atropina, concluye que en casos de epilepsia orgánica, especialmente en la originada consecutivamente a una encefalitis anterior, se desarrolla una *vagotonía*. En algunos casos aislados, también se encuentra una reacción simpaticotónica. Hasta un cierto grado, *las relaciones con la migraña* y quizá también con un trastorno del *metabolismo del ácido úrico*, podrían indicar

una predisposición alérgica. Por lo demás, según RÜDIN, no se han aportado datos que permitan demostrar la presencia de una verdadera relación hereditaria entre la migraña y la epilepsia. Sin embargo, según ELY, la *epilepsia y la migraña* poseen un parentesco próximo. En la migraña se encuentra en la *ascendencia* del enfermo un 71,1 por 100 de casos de migraña y un 5,7 por 100 de epilepsia. En el 9 por 100 de los enfermos de migraña, la sobrecarga es bilateral. En la ascendencia de los epilépticos se encontró en un 60 por 100 de los casos migraña y, cosa notable, sólo en un 14,03 por 100, epilepsia. De los 171 epilépticos, un 15,2 por 100 sufrían también migraña, y de 104 pacientes afectos de migraña, un 8,6 por 100 presentaban también epilepsia. Para ELY, *entre los descendientes de los sujetos con jaqueca se encuentra un porcentaje muy superior de epilépticos que el que se observa en los descendientes de los propios epilépticos;* la migraña representa, para la descendencia, una disposición a la epilepsia.

El *trastorno del metabolismo del ácido úrico* ha sido valorado, especialmente por STORM VAN LEEUWEN, como un síntoma de la *disposición alérgica*. Pero, en realidad, ¿qué sabemos del metabolismo del ácido úrico en la epilepsia? HAIG, en su conocida monografía sobre el ácido úrico, considera a éste como una causa de epilepsia. RHODE y TINTEMANN comprobaron un aumento del ácido úrico endógeno tras los ataques de epilepsia. Sin embargo, para GOUDBERG, este aumento de la excreción debe atribuirse únicamente al exceso de trabajo muscular y no hay que conceder ninguna significación etiológica al ácido úrico. BOLTEN considera la epilepsia genuina como una *toxicosis*. Este autor acusa como tóxicos sospechosos a los *productos normales de descomposición de los alimentos y a los productos normales del metabolismo de las células propias del cuerpo*. La presencia de fermentaciones anormales en un epiléptico aumenta el *número de accesos*. Hemos de mencionar en este momento a PFEIFFER y DE CRINIS, que han encontrado que en el estado crepuscular epiléptico, así como poco antes y después del acceso, la acción antiproteolítica del suero se halla notablemente elevada, por lo que dedujeron que, en estas situaciones, existe un enriquecimiento en productos de desintegración de las proteínas. Indudablemente, los *productos tóxicos de destrucción de las proteínas* de carácter amínico son muy diversos en relación al encéfalo como lo hace pensar si recordamos lo que ocurre en el botulismo. BURR describe el caso de un muchacho que, consecutivamente a una intoxicación grave por pescado, presentó un estado de embotamiento general, sufriendo casi cada mes un acceso convulsivo epileptiforme. Con todo, aquí nos hallamos ante una grave influencia crónica por el tóxico, mientras que en los estados alérgicos se trata de acciones tóxicas paroxísticas y transitorias.

Recientes investigaciones metabólicas realizadas en epilépticos han proporcionado interesantes datos acerca de la cuestión que nos ocupa, aunque no han aportado ningún conocimiento decisivo. Respecto al eventual *desencadenamiento del ataque por los tóxicos de shock*, es de gran importancia conocer los resultados obtenidos por LOEWE, según los cuales, consecutivamente al ataque, aparecen en la orina *substancias nitrogenadas de naturaleza péptida*, no dializables. Estas substancias procederían de la sangre y en los animales

actuarían como convulsionantes. LOEWE las llama «*pepsotoxinas*». También PFEIFFER y ALBRECHT han encontrado que *la orina de los epilépticos posee una elevada toxicidad,* en especial después de las crisis. El problema de si esta toxicidad de la orina posee una significación especialmente importante en la patogenia del proceso epiléptico todavía ha de ser objeto de nuevos estudios. Sin embargo, esta eventualidad no parece verosímil, ya que lo mismo fue demostrado por otros autores en la epilepsia jacksoniana, en la demencia precoz, en la corea y en la esclerosis múltiple.

Según DE CRINIS, antes del acceso hay retención de proteínas. Existen también bases para aceptar que, previamente al acceso convulsivo, *en la sangre se encuentran productos de desintegración de las proteínas,* en cantidad más elevada que habitualmente. Gracias al trastorno de la oxidación, aceptado por KAUFFMANN y DE CRINIS, en la epilepsia pueden aparecer, según estos autores, *productos del metabolismo de las proteínas de acción tóxica,* debida a la deficiente oxidación de éstos. Así, finalmente, DE CRINIS concluye que en el plasma se encuentran productos tóxicos, sobre todo después de que una serie de autores han demostrado experimentalmente que *el suero de epilépticos es tóxico.* Este elemento de acción tóxica circulante en la sangre sería el responsable de los ataques.

HARTMANN suscribe la idea de la *afinidad de la naturaleza del ataque epiléptico y los procesos anafilácticos* y señala la existencia de numerosas analogías. STRAUSS, al igual que KRAUS, llama tanto al shock anafiláctico como al acceso epiléptico, como «tormenta parasimpática». Las modernas investigaciones sobre el metabolismo han proporcionado muchas veces resultados negativos. LENNOX, O'CONNOR y WRIGHT han investigado el nitrógeno total, la urea, el ácido úrico, la creatinina y el nitrógeno residual en sentido estricto. Con excepción de un caso (entre 129), todos los valores hallados fueron normales. Los citados autores deducen, en consecuencia, que *no existe ningún trastorno del metabolismo de las proteínas, así como tampoco de la actividad renal en relación a los productos de desintegración proteica.* ALLERS, en una gran revisión de conjunto aparecida en 1911, concedió una gran importancia a una retención preparoxística de nitrógeno y, además, considera verosímil la existencia de un trastorno del metabolismo de las purinas (MEYER y BRÜHL). WUTH, basándose en amplias investigaciones, rechaza ambas teorías. El resultado principal de los estudios de este autor consiste en la comprobación de las *oscilaciones a intervalos,* especialmente del contenido del suero en proteínas, del cuadro hemático, del tiempo de coagulación, del título antitríptico, de la colesterina, de la tensión arterial, de la glicemia, etc. Sin embargo, WUTH encuentra también estas oscilaciones en los accesos convulsivos de otro origen. En 1925, WUTH llegó a las siguientes conclusiones: «*Los resultados obtenidos hasta ahora en las investigaciones practicadas sobre los humores del organismo, no permiten todavía establecer ninguna conclusión acerca de la naturaleza y localización del trastorno fundamental en la epilepsia genuina*». Siguiendo los indicios de una posible acción tóxica, recordamos la acción convulsionante de las *toxinas de la gestación y de las infecciones.* El *paludismo,* por ejemplo, puede desencadenar ataques epilépticos, y en la malaria larvata pueden aparecer estas crisis como equivalentes de los accesos febriles.

WALLIS, MACKENZIE y NICOL enfocan el problema a partir de nuestros conocimientos actuales sobre los *estados alérgicos.* Prudentemente sólo hablan de un «*grupo especial de epilépticos* (*«a special group of epileptics*), pues sólo puede tratarse de un grupo limitado. En primer lugar, estudian en epilépticos las *pruebas cutáneas habituales,* si bien únicamente las que se refieren a las *proteínas alimentarias.* Emplean el método de la escarificación, disolviendo la substancia problema inmediatamente antes de su uso en lejía de sosa decinormal a razón aproximadamente de 20 mg en 10 c. c. Ensayan: *carne, pescado, huevo, leche, vegetales y cereales. En 122 epilépticos encontraron 70 con reacción negativa, pero 46 presentaban alguna reacción positiva a los extractos.* Fueron muy notables las oscilaciones de la *alergia*

cutánea en un mismo sujeto (se compararon las oscilaciones a intervalos de WITTE) y hecho de que las reacciones mostraran su mayor intensidad antes de los ataques, tras l cuales las reacciones podían volverse negativas. Tratamiento: 1.º Eliminar el alimento dese cadenante de la reacción. 2.º Administración de 1 g de peptona dos veces al día. Según l autores, se observan *buenos resultados clínicos con la supresión de la substancia nociva la alimentación* y, en algunos casos, parece haber obtenido ciertas mejorías con la *peptor terapia.* También recomienda la desensibilización con el aporte de pequeñísimas cantidad dosificadas de proteínas.

EDGEWORTH también ha observado considerables mejorías en los epilépticos median *inyecciones de peptona.* Este autor inyectó por vía intravenosa, a 23 epilépticos, una s lución de peptona Amour al 5 por 100. En nueve casos las crisis cesaron tras las inye ciones durante 1-3 meses y, en otros seis casos, disminuyeron el número de las mismas. l este tratamiento se aplicaron la mayoría de las veces 5-6 inyecciones (v. tratamiento c peptona). Naturalmente, no debe atribuirse a la positividad de las pruebas cutáneas los epilépticos, una fuerza demostrativa inmediata, para la importancia etiológica del al geno correspondiente. Incluso la ausencia de los accesos debe ser valorada con especial espíritu crítico, teniendo en cuenta la irregularidad evolutiva de esta enfermedad. Sin embarg es indudable que esta orientación investigadora merece ser tenida en cuenta y proseguir COKE, análogamente como en la migraña, por ejemplo, llama la atención sobre las *analogí existentes entre el asma y los ataques epilépticos;* en ambos se observan por supuesto, *riocidad, accesos súbitos,* etc., pero hace notar que entre 350 casos de asma, no había n guno que sufriera al mismo tiempo epilepsia. Con todo, el asma es mucho más frecuer que la epilepsia y quizá sea más correcto determinar si entre los epilépticos se presen con frecuencia excesiva el asma u otros síntomas alérgicos. Hasta el presente, no saben nada sobre este particular. Hemos de mencionar un caso aportado por PAGNIEZ y LIEUTA (que por lo demás ya ha sido citado en el apartado de la jaqueca pág. 658). Estos aut res comprobaron en un epiléptico la *dependencia de sus ataques respecto a la ingestión chocolate.* Igualmente encontraron que constantemente entre la ingesta de chocolate y aparición de los síntomas, el paciente presentaba síntomas de *crisis hemoclásica.* Estos aut res impedían la aparición del acceso mediante la ingestión de una *pequeñísima cantidad chocolate 3/4 de hora antes* de la administración de una cantidad importante de este mento. Si en este caso pudiera excluirse con seguridad la existencia de un factor psicóge constituiría realmente un ejemplo de epilepsia alérgica. Respecto a la presencia de *cri hemoclásicas* en la epilepsia, disponemos de otras observaciones cuya fuerza demostrati no debe ser valorada excesivamente. TINET y SANTENOISE encontraron, no sólo en los e lépticos, sino también en sujetos afectos de crisis maníacodepresivas, leucopenia espontán y también digestiva. Estos autores consideraron los ataques correspondientes como de r turaleza hemoclásica y anafiláctica. En otro trabajo, el francés TUDOREN, practicó la pru ba hemoclásica de Widal en 46 epilépticos. Entre 16 enfermos, 12 presentaban crisis h moclásicas. Sin embargo, en 23 pacientes, tras la administración de leche, se presentó u hiperleucocitosis con descenso simultáneo de la tensión arterial, pero en alguno se obser también elevación de la misma, Resulta, pues, que no existe ninguna uniformidad en l resultados.

Cabría preguntarse si el examen del cuadro hemático podría revelar en cierto número de casos de epilepsia, *eosinofilia* u otros datos indicativos una reacción alérgica. Según J. H. SCHULTZ, los ataques de epilepsia verd deramente genuinos se caracterizan por una leucocitosis linfocitaria con eo *nopenia,* precediendo muchas veces estas alteraciones de la fórmula hemática las crisis. FALKENHAIN, en su estudio en 100 epilépticos, encontró que un por 100 presentaban poco antes y después de los accesos cifras muy altas leucocitos, a expensas en especial de los monocitos (en todo caso, pues, célul mononucleadas). Por su parte, HARTMANN y DI GASPERO encontraron que, grandes rasgos, el *cuadro hemático en el acceso epiléptico coincide con el u*

shock anafiláctico. WUTH observó en el ataque o poco antes del mismo, leucocitosis con linfocitosis relativa, *eosinopenia con eosinofilia consecutiva*. Para V. SCHILLING, la linfocitosis del ataque está determinada, quizá análogamente a la linfocitosis del llanto del lactante, por la actividad muscular. Con todo, nos parece que el hallazgo de *eosinopenia y eosinofilia* es digno de atención e indica en cierto grado un proceso alérgico.

Según STORM VAN LEEUWEN, existen indudablemente casos en los que la ingesta de un determinado *producto medicamentoso* o *alimentario* desencadena *ataques de migraña o de epilepsia* en individuos que sufren una de las enfermedades. Este autor cree en un *factor primario que predispone a los centros al ataque* y que *la reacción alérgica actúa como estímulo secundario*. «No puede negarse el hecho de que una alergia ocasione a veces crisis de migraña y epilepsia». En la actualidad, no podemos aventurarnos a decir si, en lo que se refiere a la epilepsia, estamos verdaderamente tan seguros de ello. STORM VAN LEEUWEN recomienda ensayar los *métodos inespecíficos de desensibilización*, especialmente con *tuberculina*. W. FRAENKEL hace resaltar la acción favorable de las *radiaciones roentgen* en la epilepsia. Por nuestra parte, nos limitamos a citar esta observación, que debe todavía ser confirmada, únicamente porque constituye un nuevo paralelismo con el asma y, según HAJOS, el ataque anafiláctico experimental puede ser influido por las radiaciones roentgen.

Es evidente que existen casos aislados que, sin ser absolutamente demostrativos, sugieren que el origen de naturaleza alérgica de los mismos es más verosímil que cualquier otro. KENNEDY ha comunicado algunas observaciones de este tipo: Caso 1: En una niña de dos años de edad que presentaba con frecuencia *accesos de urticaria*, apareció consecutivamente a una erupción de esta naturaleza, un *ataque de convulsiones epileptiformes* que sólo remitió después de la punción lumbar. Esta niña también sufría, al parecer, *cefalalgias de tipo nigrañoso*. La *proscripción de la leche* evitó durante 17 meses la aparición de la urticaria, de los ataques epilépticos y de la cefalalgia. Caso 2: Hombre de edad media que sufría simultáneamente *urticaria, hemiplejía pasajera* y *afasia motora* y, anteriormente, muchos accesos de *edema de Quincke*. En un tercer caso, la madre padecía *urticaria originada por el pescado;* el hijo, que era el enfermo, *asma* y luego empezó a presentar frecuentes accesos de *edema de Quincke;* finalmente, estos ataques evolucionaron con *graves síntomas cerebrales paroxísticos*, tales como cefalalgia, somnolencia, trastornos de la visión que a veces conducían a la amaurosis durante 14 días y, por último, acusada sordera, afonía, parálisis lingual, etc. En la discusión sobre este caso, GORDINIER mencionó un caso de *asma bronquial* que sufría *ataques convulsivos de tipo acksoniano*. ROSE ha aportado recientemente *dos casos de epilepsia*, cuyos ataques desaparecieron definitivamente al proceder a una *desensibilización con polen y pelo de caballo*, respectivamente. Los modernos estudios sobre la *electroencefalografía* de Susan C. DEES y H. LÖWENBACH (Carolina del Norte), revelan la existencia de acentuadas analogías entre niños que presentaban *enfermedades alérgicas* y los que sufrían *convulsiones*. En ambos grupos se encontró una anormalidad característica, la *disritmia occipital*. Se han practicado observaciones en 37 niños de menos de 14 años de edad, que padecían tanto

la *enfermedad convulsionante* del tipo de un *grand y petit mal* como una *afec ción alérgica*. La anormalidad del E. E. G., citada más arriba, se comprobó e el 73 por 100 de todos los casos. Se han descrito cuatro casos en los que co un tratamiento cuidadoso de la enfermedad alérgica se consiguió una mejorí clínica y de los hallazgos electroencefalográficos. Al interrumpir el régimen d vida antialérgico, reaparecía el síndrome alérgico convulsivo. De ello se deduc que los niños con una afección convulsionante y alergia simultánea, deben se tratados al mismo tiempo con medicamentos anticonvulsionantes y antialér gicos.

DATTNER ha estudiado las *manifestaciones neurológicas originadas por l alergia alimentaria* y hace resaltar esta etiología, especialmente en algunas fo mas de *epilepsia y de jaqueca*. Este autor ha descrito un caso de *epilepsia alér gica*. Pero existen, además, toda una serie de disfunciones vegetativas de ca rácter leve determinadas de este modo. El autor califica a las secuelas de lo ataques alérgicos repetidos como el estado anafiláctico crónico; para su trata miento recomienda, entre otras drogas, el propetane de UBACH.

En el Congreso Internacional de Alergia, celebrado en Zurich en 195 DAVISON (Atlanta, USA) se expresó del siguiente modo: «En nuestra prác tica encontramos a menudo pacientes que presentan un cierto número de *man festaciones alérgicas* combinadas con síntomas neurológicos, psíquicos y emo cionales, que deben atribuirse al sistema nervioso periférico o central. Algunc de estos enfermos sufrían *típicos ataques epilépticos,* en parte de *pequeño ma* y en parte de *gran mal*. Una parte de estos pacientes presentaban convulsio nes sin indicios de alergia y, tras la paulatina remisión de los ataques, empeza ron a presentar síntomas que podían ser interpretados como de origen alérgico Otros enfermos empezaron a sufrir con una sintomatología alérgica y luego desarrollaron la epilepsia que persistió, junto con los otros síntomas alérgicos: DAVISON estudió *67 enfermos de observación personal* y otros recogidos e una *encuesta, con un total de 206 enfermos, de los cuales 200 experimentaro una mejoría bajo un tratamiento antialérgico* e incluso en unos 100 paciente se consiguió evitar los ataques al eliminar el alérgeno. Algunos pacientes mos traban, junto al *estado alérgico,* una mezcla de síntomas neurológicos, psíquico y emocionales, y algunos presentaban momentos de *obnubilación de la concien cia («Black auts»),* o breves períodos de pérdida de la conciencia, pero sí convulsiones. Estos síntomas recuerdan mucho al *acceso epiléptico* en su co mienzo, estado que DAVISON llama *preepiléptico*. Este autor habla, además de una *revisión de sus trabajos sobre alergia y epilepsia;* los accesos epilép ticos pueden ser provocados casual o intencionadamente, mediante la alimen tación con substancias alérgicas específicas. Este dato, añade, debe ser con siderado como un criterio necesario, decisivo para establecer el diagnóstico d la epilepsia provocada por la alergia, por lo que es necesario el trabajo con junto de internistas, pediatras, neurólogos, etc., con la «*Society for the Stud of Epilepsy*».

Incluso después de otras modernas investigaciones americanas, se tiene l impresión de que *todavía faltan bases seguras inobjetables.*

Finalmente, debemos señalar todavía un método empleado modernamente

que en los *casos correspondientes de epilepsia*, así como de *otras afecciones cerebrales accesionales*, como la migraña o los accesos de Menière, podrían revelar un sustrato alérgico. Nos referimos al *método de la iontoforesis con histamina* desarrollado por V. B. WALKER. Este autor utiliza una solución al 1 por 100 de fosfato ácido de histamina en agua destilada, colocando los electrodos en ambos antebrazos. El tratamiento se aplica durante 10 minutos, excepto si antes aparecen síntomas agudos. Los enfermos de migraña presentan con esta técnica intensa cefalea en pocos minutos, en el 90 por 100 de las veces y análogamente en los enfermos con Menière que en el 90 por 100 de las veces empiezan a sufrir vértigos. En el 70 por 100 de los epilépticos existen contracciones tónicas. Estos enfermos que reaccionaban positivamente, pudieron suprimir todos los medicamentos que venían empleando, si lograban evitar determinados alérgenos alimentarios o inhalatorios, frente a los que se había revelado hipersensibles en las pruebas intradérmicas.

Si quisiéramos reunir todos los conocimientos que se poseen sobre «*epilepsia y alergia*» obtendríamos un resultado simplemente moderado. Con todo hemos analizado con alguna detención los trabajos referentes a este asunto, al objeto de señalar las orientaciones que han de seguirse en la investigación. Quizá deberíamos finalizar diciendo:

Es posible que en los sujetos con especial predisposición hereditaria del encéfalo a las convulsiones, las noxas alérgicas o los tóxicos primarios del shock pueden desencadenar ataques. Sin embargo, hasta el presente no ha sido posible demostrar todavía con seguridad esta relación, por lo que exige urgentemente se le preste más atención. En este sentido, es necesario obtener una buena anamnesis orientada en esta dirección, la obtención de reacciones cutáneas, la eliminación por vía de ensayo de determinados alimentos, el estudio de la eosinofilia y la eficacia de los métodos desensibilizantes.

La importancia de las reacciones alérgicas en la génesis de las afecciones inflamatorias agudas del sistema nervioso

Por H. PETTE y H. KERSTING. HAMBURGO EPPENDORF.

Encéfalomielitis de demedulación

Entendemos por encéfalomielitis de demedulación todos aquellos procesos patológicos predominantemente localizados en la substancia blanca del cerebro y de la medula que se caracterizan simultáneamente por ciertas alteraciones inflamatorias primarias y por una degeneración difusa o focal de las vainas medulares. A estas afecciones inflamatorias con demedulación del sistema nervioso central pertenecen, por una parte, las formas de las encéfalomielitis perivenosas difusas (postvacunales o parainfecciosas) y, por la otra, las formas de la encéfalomielitis esclerosante focal, especialmente la esclerosis múltiple.

No se incluyen bajo el concepto de encéfalomielitis de demedulación aquellas demielinizaciones del sistema nervioso —generalmente de índole hereditaria— cuya naturaleza es puramente degenerativa y en las cuales se encuentra a faltar el componente inflamatorio, así como tampoco se incluyen todos los procesos de demedulación que aparecen secundariamente acompañando a un proceso cerebrospinal primario de otro tipo, por ejemplo, los focos de demedulación en las zonas que circundan a los tumores cerebrales, etc.

Por el momento, no se ha aclarado la etiología de las encéfalomielitis de demedulación. Tampoco disponemos aún de una terapéutica que permita esperar algún éxito en estas afecciones. Como sucede muchas veces, también en este caso el número de hipótesis etiológicas o patogénicas y el de propuestas terapéuticas está en razón inversa con respecto a los conocimientos fundados y a los verdaderos éxitos terapéuticos.

Las formas patológicas mencionadas en primer lugar, que abarcan las encéfalomielitis aparecidas en el cortejo sintomático de las infecciones a virus (encéfalomielitis parainfecciosas), las encéfalomielitis surgidas después de vacunaciones (encéfalomielitis postvacunales), las encéfalomielitis después de inyecciones de suero (encéfalomielitis serogenéticas) y las encéfalomielitis que acompañan a los influjos climáticos, son estudiadas actualmente siguiendo dos conceptos etiológicos distintos: el de la génesis vírica inmediata y el de la participación esencial de las reacciones alérgicas en la aparición y el desarrollo de estos procesos patológicos.

La clínica de las encéfalomielitis postvacunales puede ser extraordinariamente polifacética. Es conocidísima la encéfalomielitis a consecuencia de una vacunación contra la viruela. Al cabo de un espacio de tiempo que, en general, suele oscilar entre 5 y 12 días, en los casos graves se produce un aumento de

la temperatura hasta 39°, con trastornos poco característicos de índole general; a estas manifestaciones siguen rápidamente síntomas neurológicos tales como convulsiones uni- o bilaterales, paresias de los nervios craneales basales, monoparesias, hemiparesias o paraparesias, trastornos de la sensibilidad y trastornos vesicales e intestinales. El paciente cae en coma y el exitus se produce en un espacio de tiempo variable entre 24 horas y varios días.

Frente a estos casos graves, destacan las formas patológicas leves y aun levísimas, con paresias pasajeras o convulsiones rápidamente superadas, que con mucha frecuencia ni se consideran como reacción encefalomielítica. En cada caso predominan los trastornos motores, que suelen ser simultáneamente de índole piramidal y extrapiramidal. Estos hechos se ponen de manifiesto, también, en las curaciones con defecto, que son más frecuentes de lo que antes se creía. El líquido cefalorraquídeo no muestra ninguna alteración característica; generalmente hay un débil aumento de albúmina y células. A pesar de todo, se han observado índices celulares de hasta 1.000/3 y más, dependiendo de la intensidad de la afectación meníngea.

Al mismo grupo de encéfalomielitis pertenecen los casos con afectación a consecuencia de otras vacunaciones activas (tifus, paratifus, disentería, cólera, rabia, difteria, etc.). También se incluyen en este grupo las encéfalomielitis serogenéticas, que se producen después de inyecciones de sueros extraños (tétanos, suero diftérico, etc.) y, finalmente, todas aquellas encéfalomielitis en las que no intervienen los factores anteriormente mencionados, como causa desencadenante. Sin embargo, es seguro que dichas afecciones aparecen muchas veces después de ciertos influjos climáticos, por ejemplo, enfriamiento general, mojaduras, irradiación solar, etc.

En principio, las encéfalomielitis posteriores o simultáneas a ciertas infecciones agudas, por ejemplo, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, gripe, etc. (denominadas encéfalomielitis parainfecciosas), muestran un cuadro clínico idéntico al descrito más arriba. Pueden considerarse fracasados todos los intentos de establecer un cuadro patológico característico para cada una de estas postenfermedades después de infecciones víricas. El síndrome establecido actualmente gracias a los métodos de investigación y exploración de que disponemos en la actualidad, no justifica la suposición de la existencia de un proceso limitado únicamente a determinados centros y vías. En el estadio inicial, y considerando como primarios los procesos que se desarrollan en el sistema vascular, se ve afectado todo el sistema nervioso central; en cambio, cuando la afección se desarrolla de un modo más prolongado, se produce una afectación preferente del subcórtex y tronco del encéfalo.

Clínicamente parece muchas veces como si el proceso se limitara a un trastorno circulatorio localizado. La hipoxemia, por muy breve que sea, puede provocar lesiones en las células ganglionares y quizá hasta destrucciones de pequeñísimas porciones parenquimatosas que, clínicamente, son mudas sobre todo en la primera infancia, pero que más tarde pueden manifestarse, por ejemplo, en forma de ataques epilépticos.

Indudablemente, es necesario discutir si en el período del desarrollo o años después, al aparecer accesos epilépticos, deben valorarse como consecuen-

clas residuales de una encéfalomielitis parainfecciosa, especialmente cuando el EEG no facilita ninguna información en favor de la suposición de una epilepsia genuina. Es necesario pensar en esta posibilidad sobre todo en los niños que, por motivos incomprensibles, comienzan a decaer psíquicamente o a fracasar intelectualmente, ya sea de un modo repentino o progresivo.

En la segunda década del presente siglo se inquirió una y otra vez: ¿Acaso se trata, en estas formas de encéfalomielitis, de una enfermedad nueva? Indudablemente, en los últimos 30 años estas encéfalomielitis se han venido observando con una frecuencia cada vez mayor. Este hecho se deduce claramente de la bibliografía; en el año 1925 encontramos en ella algunos casos aislados. Aun en 1928, un neuropatólogo tan experimentado como SPIELMEYER tuvo que confesar que, por propia experiencia, no conocía el substrato histológico en que se basa el mencionado cuadro patológico.

GLANZMANN y VAN BOGAERT han sido los primeros que han indicado la responsabilidad de los procesos anafilácticos en la génesis de las encéfalomielitis postvacunales. Este concepto se ha extendido más tarde a las restantes formas de encéfalomielitis perivenosas. El fundamento anatomopatológico de estas afecciones se caracteriza por la aparición de proliferaciones gliales en forma de orla alrededor de las venas, preferentemente en la substancia blanca, pero también en la gris del cerebro y de la medula. En ocasiones, se encuentran extravasaciones sanguíneas o de líquido hemático en los espacios huecos perivasculares o en los tejidos adyacentes. Las proliferaciones gliales consisten en células proliferadas de oligodendroglia y microglia, que se encuentran en largos tramos acompañando a los vasos. En los estadios posteriores se encuentran en su lugar demedulaciones perivasculares, en cuyo ámbito se destruye también una parte de los cilindroejes. Las alteraciones descritas se localizan en diversas partes. El tipo de distribución difusa es, con mucho, el más frecuente, aunque también se pueden observar distribuciones acentuadamente focales. La variabilidad del síndrome es considerable, pero aun las combinaciones más complicadas permiten reconocer claramente el tipo fundamental de la encéfalomielitis perivenosa.

La uniformidad de las alteraciones en las distintas afecciones fundamentales, el intervalo temporal típico con respecto a la aparición de la afección fundamental o a la vacunación o inyección de suero, así como la semejanza del síndrome con los hallazgos que resultan de las encéfalomielitis «alérgicas» experimentales, que más adelante se describirán detalladamente, constituyen un firme apoyo para la suposición de la génesis alérgica de estas alteraciones y para el concepto de una participación únicamente mediata de los agentes productores de las enfermedades fundamentales. Esto es válido sobre todo para los casos de encefalitis serogenética, que con frecuencia aparecen en forma de encéfalomielitis combinada con polineuritis después de una exposición del antígeno, al cabo de un intervalo determinado. Estos casos obligan prácticamente a una interpretación en el sentido de reacción por hipersensibilidad.

En las encéfalomielitis perivenosas se trata de postenfermedades típicas, que pueden aparecer después de afecciones primarias de índole muy diversa, pudiéndose comparar a las llamadas enfermedades del colágeno del resto del organismo, en cuya génesis se acepta también la intervención de mecanismos alérgicos o al menos una participación mediata de los agentes productores de las afecciones primarias.

Por otra parte, las investigaciones experimentales efectuadas para provocar una encéfalomielitis perivenosa en el conejo, por medio de vacunaciones intracerebrales o intracisternales del virus vacunal, no han facilitado por el momento ningún punto de apoyo para afirmar que dicho virus es capaz de provocar en el animal de experimentación, por infección directa del sistema nervioso central, un proceso comparable a la afección humana. La demostración ocasional del virus en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido nervioso de individuos afectos de encéfalomielitis postvacunal, no puede considerarse tampoco como indicio suficiente de que el proceso nervioso central debe considerarse como consecuencia del antagonismo inmediato entre el agente productor y los tejidos.

En 1940-41, FERRARO y PETTE ampliaron la teoría de la génesis alérgica de las encéfalomielitis perivenosas a todas las formas de las encéfalomielitis

esclerosantes y focales de demedulación. Partiendo de la observación de que las fases iniciales de las formas procesales, que en su estadio final se distinguen claramente entre sí, permiten reconocer determinadas coincidencias en su relación con la parte venosa del sistema vascular cerebral, PETTE ha deducido una patogenia de curso similar o al menos similar en determinadas porciones, para ambas formas, formulando la hipótesis de trabajo de la *neurologia*. Posteriormente, se han presentado numerosas objeciones a esta concepción.

Prescindiremos de las opiniones de aquellos autores que creen haber aportado material demostrativo suficiente con sus investigaciones, afirmando que la esclerosis múltiple es una enfermedad vírica, una micobacteriosis, una afección por espiroquetas, una enfermedad metabólica, etc., ya que una respuesta crítica a estos trabajos sobrepasaría el marco de nuestro tema. Por ello, sólo contrastaremos detalladamente un único argumento contrario. Desde el campo anatomopatológico se ha indicado frecuentemente que el substrato morfológico característico de la esclerosis múltiple, la demielinización focal electiva, no puede aunarse con la suposición de una patogenia alérgica. Según este concepto, para el fundamento anatomopatológico de una afección alérgica, debería exigirse el predominio de las alteraciones mesenquimatoso-inflamatorias, ya que la reacción alérgica-hiperérgica sólo puede desarrollarse en el tejido conjuntivo vascular, como lo demuestran numerosas observaciones de reacciones alérgicas en otros órganos y experimentos de sensibilización.

Encefalitis alérgica experimental

La encéfalomielitis «alérgica» experimental es una afección aguda del encéfalo y de la medula que puede provocarse en una serie de especies animales por inyección subcutánea repetida de tejido cerebral homólogo y heterólogo. El punto de partida para estas experiencias animales, que fueron efectuadas con éxito por vez primera en los años 1933-34 por RIVERS y colaboradores en Estados Unidos, consistió en la idea de que las complicaciones encefalomielíticas que aparecen después de la vacunación antirrábica, que no coinciden con el cuadro de la encefalitis a virus, podrían ser provocadas por el tejido cerebral o medular contenido en la vacuna. RIVERS consiguió desencadenar en el mono una afección inflamatoria del sistema nervioso central, no condicionada por el agente patógeno, acompañada de extensas demedulaciones, efectuando numerosas inyecciones subcutáneas, durante meses y meses, de suspensiones acuosas o extractos alcohólicos de tejido cerebral. En los años siguientes se demostró que el mismo método puede utilizarse en las demás especies animales, especialmente en el conejillo de Indias.

Estas experiencias quedaron limitadas a un estrecho círculo de autores a causa de la extraordinaria duración de los experimentos, siendo los resultados relativamente inseguros.

De los autores que posteriormente se ocuparon de la provocación e investigación de la encéfalomielitis experimental mencionaremos aquí a ADAMS, ALLEGRANZA, ALVORD, CAZZULLO, FERRARO, FOLCH, FRICK, JERVIS, KOPROWSKI, LUMSDEN, ROIZIN y WAKSMANN. Sus trabajos se refieren al análisis del substrato morfopatológico de la afección y a su comparación con las enfermedades demielinizantes inflamatorias del sistema nervioso central del ser humano, o bien se dirigen a la representación del denominado «factor encefalitógeno», esforzándose en aclarar la patogenia del proceso.

El concepto según el cual la encéfalomielitis provocada por inyección subcutánea de tejido cerebral no es más que la expresión de una reacción alérgica del tejido nervioso central, se ha visto apoyada considerablemente por la determinación de un desencadenamiento acelerado al añadir substancias coadyuvantes. Todos los intentos de obtención en estado puro del antígeno activo y del anticuerpo han fracasado hasta el momento presente. Los anticuerpos cerebrales que aparecen en la sangre de los animales de experimentación inyectados con la emulsión cerebral, aun sin afección clínica, no son capaces de desencadenar por transmisión pasiva al animal sano de control el cuadro del proceso. El factor encefalitógeno, es decir, la substancia (o substancias) del tejido cerebral inyectado que en última instancia es responsable de la aparición de la encéfalomielitis en el animal receptor, debe ser órgano-específico y no homólogo-específico, ya que el proceso puede provocarse con tejido cerebral homólogo y heterólogo. Es patente que el hecho va ligado a la existencia de mielina madura, de donde procede la denominación de «antígeno mielínico». Al aumentar la madurez medular aumenta también la actividad encefalitógena del tejido cerebral. Al utilizar tejido de la medula espinal o porciones del nervio óptico no se ha demostrado por el momento una dependencia entre la topografía característica de las alteraciones morfopatológicas y la localización de la toma para preparar la inyección.

Recientes investigaciones, según las cuales se puede provocar en el conejo (WAKSMAN y ADAMS) y en el mono (HEITMANN, KERSTING, E. PETTE) una polineuritis selectiva por inyección de tejido nervioso periférico, han abierto nuevos horizontes a este respecto. En general, se niega una acción patoplástica de las substancias coadyuvantes, o sea, una influencia inmediata de las mismas sobre la conformación del substrato morfopatológico de la afección. Su modo de acción parece ser de índole general y posiblemente apenas podría valorarse de otro modo que como interventores para acelerar e intensificar las reacciones inmunológicas en el origen de la encéfalomielitis experimental «alérgica».

De 30 conejos que recibieron una cantidad variable de inyecciones de suspensión de tejido cerebral con substancias coadyuvantes (dosis aislada, unos 50 mg de cerebro vacuno, 3 mg de Mycobact. butyricum, coadyuvantes c. s. p. 1,0 c. c.) enfermaron al cabo de 2 a 13 inyecciones 12 animales, con el cuadro de una encéfalomielitis diseminada típica.

Cuadro clínico de la afección. — Sin tener en cuenta el hecho de que una cierta parte de procesos encefalomielíticos ligeros escapan completamente al diagnóstico clínico neurológico en el animal o bien provocan un síndrome general indeterminado, que no puede considerarse con seguridad como manifestación de una afección encefalomielítica inflamatoria, lo cierto es que el cuadro de las afecciones de intensidad media y grave del sistema nervioso del mono en la encéfalomielitis experimental «alérgica», muestra una serie de rasgos fundamentales característicos, generalmente repetidos. Los síntomas rectores de la afección están constituidos por paresias o parálisis de una o varias extremidades, encontrándose más frecuentemente hemiparesias que paraparesias o monoparesias, trastornos atáxicos de tipo cerebeloso manifiesto y trastornos visuales del tipo de la amaurosis parcial o total con desaparición

de la reacción pupilar a la luz. Estos síntomas tan notables de la fase aguda se combinan con intensidad variable, de tal modo que en cada caso aislado sobresalen uno u otro de un modo diverso, aunque la exploración neurológica detenida descubre siempre la amplia coincidencia de los sistemas funcionales afectos.

Entre los *síntomas* menos característicos pero de aparición más regular, cabe destacar el temblor, que no faltó en ninguno de nuestros casos. Se observan todos los grados intermedios entre un temblor fino, generalizado, apenas notable, de todo el cuerpo, que sólo puede observarse por los movimientos de la piel erizada, y un temblor agitante burdo de la cabeza o de las extremidades, que se transforma en convulsiones clónicas accesiformes o en jactaciones duraderas, pasando por un temblor intencional más o menos exclusivo. En contraposición a lo que sucede con los síntomas de la fase aguda ya mencionados, el temblor no aparece constantemente, sino que es pasajero. Puede observarse también varias veces en el curso de la afección aguda. En cambio, en la fase estacionaria no se observa dicho temblor, si se prescinde de un débil temblor intencional de las extremidades.

FIGS. 1-15. ENCÉFALOMIELITIS EXPERIMENTAL «ALÉRGICA» DEL MONO.

FIG. 1. Alteraciones hemorrágico-encefalíticas en las capas medulares del cerebro frontal derecho. 1:1.

Junto a los mencionados síntomas rectores, la imagen clínica de la fase patológica aguda puede complicarse con otros signos menos intensos de afección neurológica. Deben mencionarse aquí, sobre todo, las anomalías de los reflejos, consistentes unas veces en una intensificación de los reflejos propios de los músculos y otras en una debilitación de los reflejos extraños. Sólo excepcionalmente se encuentra una debilitación de los reflejos propios de los músculos. Suele ser difícil encontrar en el mono —en general, es imposible— anomalías motoras de tipo espástico como las que se observan en el hombre, especialmente en forma de marcha espástica, en las lesiones de las vías cerebrospinales largas. En cambio, en los cuadrúpedos genuinos, como el conejillo de Indias, puede reconocerse una espasticidad de los miembros, en forma de elevación de la grupa por alargamiento de las extremidades posteriores, que aparece precozmente. Finalmente, se han observado en algunos animales trastornos pasajeros de la musculatura ocular, tanto en forma de parálisis aisladas como también en forma de convulsiones visuales típicas.

FIG. 2. Infiltrados perivasculares inflamatorios y proliferaciones gliales en las capas medulares del cerebro frontal derecho. Nissl, 2:1.

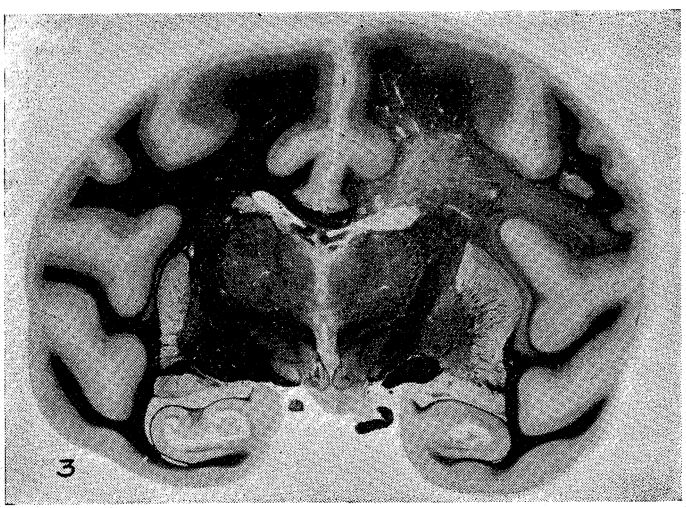


FIG. 3. Aclaramiento difuso de la capa medular, destrucción total de la vaina medular en una zona medular limitante con el ventrículo lateral derecho. Heidenhain-Wölcke, 2:1.

Sólo en unos pocos casos apareció nistagmo, pero cuando lo hizo fue muy violentamente. En el mono no se han observado trastornos funcionales de la vejiga o del recto, que en algunos animales pequeños dominan el cuadro clínico.

El curso del proceso clínico es igualmente característico, como la sintomatología descrita correspondiente a los casos graves. El síndrome neurológico aparece de un modo agudo. Sin embargo, llama la atención el hecho de que la aparición repentina de los síntomas neurológicos rectores vaya precedida de una limitación no característica del estado general, cuyo inicio no

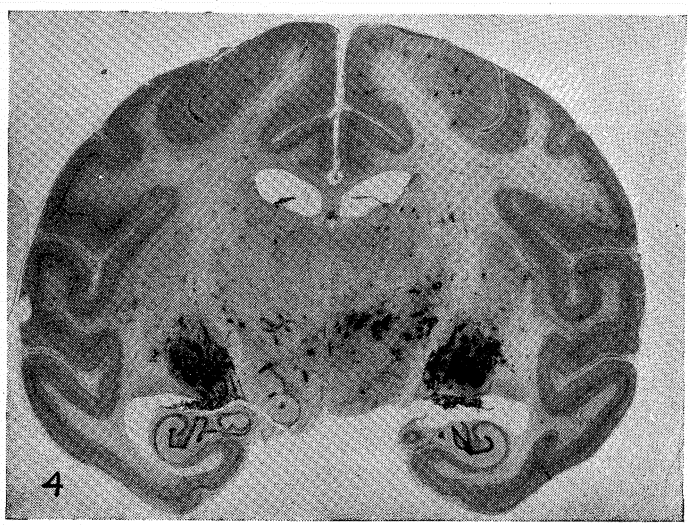


FIG. 4. Infiltrados perivasculares y proliferaciones gliales en medula y corteza de ambos hemisferios cerebrales. Acentuación de las alteraciones en el tálamo, cuerpo subtalámico y cuerpos geniculados laterales. Nissl, 2:1.

puede determinarse con exactitud y que no puede explicarse a satisfacción por los depósitos inyectados previamente. Si durante la administración de las inyecciones se mantienen unos intervalos suficientemente largos, se demuestra una cierta dependencia entre el inicio de la fase neurológica aguda y el momento de la última inyección (6-9 días). La fase aguda de la afección conduce frecuentemente a la muerte en pocos días, sin que se haya manifestado alteración esencial alguna de la sintomatología clínica.

En otros casos, la intensidad de los síntomas se debilita rápidamente y el animal de experimentación se coloca en un estado estacionario que se caracteriza por una debilitación general de los síntomas primarios o por la persistencia de alguno de los síntomas iniciales. En ninguno de nuestros casos hemos podido observar una reaparición de los síntomas primarios o un desarrollo de otros síndromes neurológicos sin ulteriores inyecciones después de un intervalo largo, o sea, una verdadera formación de brotes. En cambio, varias veces ha sido posible provocar una exacerbación repentina y grave por ad-

D. C. A. R. 679

ministración ulterior de la suspensión cerebral mientras los procesos encefalomielíticos persistían, exacerbación que en poco tiempo condujo al exitus letalis. Este segundo brote se pudo delimitar con toda claridad, en la investigación histológica, del proceso anterior más antiguo.

Substrato morfopatológico de la afección. — En los 12 casos afectos observados por nosotros, el proceso nervioso central del mono se limitaba al cerebro, cerebelo y tronco cerebral. El entrecruzamiento de la vía piramidal fue sobrepasado en un solo caso. En todos los demás casos afectos se manifestó una limitación caudal de las alteraciones morfopatológicas. En todos los casos, la medula espinal, los ganglios espinales, las raíces nerviosas, los nervios periféricos, los nervios cerebrales genuinos y sus ganglios, así como el sistema nervioso vegetativo periférico total, se vieron libres de alteraciones.

FIG. 5. Infiltrados perivasculares intensos y proliferaciones gliales difusas en el tracto óptico izquierdo. Nissl, 12:1.

La señal característica de la afección es la destrucción perivascular de las fibras nerviosas con la correspondiente proliferación celular de la glia cercana a los vasos. Estas demielinizaciones predominantemente perivenosas en forma de banda, aunque no exclusivamente, y las proliferaciones gliales pueden confluir hasta formar focos más o menos limitados, que a veces no permiten reconocer una estrecha relación con respecto a los vasos.

Las alteraciones del mesénquima cerebral consisten en un aflojamiento intenso y transformación metacromática de las paredes vasculares venosas y parcialmente de las arteriales, con dilatación máxima de sus luces y tumefacción considerable y proliferación ocasional de los endotelios. El espacio intersticial adventicio está dilatado, el tejido conjuntivo deshilachado y entrecortado. Raras veces puede reconocerse en los espacios perivasales un depósito regular de fibrina. En general, se encuentran en este lugar acúmulos flojos de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y leucocitos polimorfonucleares, mezclados con eosinófilos. Estas infiltraciones mesenquimatoso-celulares no se suelen limitar al espacio vascular inmediato, sino que se extienden de un modo difuso por las proliferaciones gliales que las rodean.

Junto a estas infiltraciones flojas de los espacios perivasales es frecuente observar proliferaciones considerables del mesénquima adventicio, las cuales, atravesadas por células del infiltrado, adoptan un carácter genuino de granuloma. Estas proliferaciones granulomatosas no suelen atravesar por lo regular la membrana glial perivasal limitante. Sin embargo, en algunos lugares con lesión hística demasiado intensa, se puede demostrar la presencia simultánea y la íntima mezcla de proliferaciones gliales con células fibro- e histiocitarias. La tinción de las fibras del tejido conjuntivo muestra en estos lugares no ya el simple desmenuzamiento del tejido conjuntivo adventicio, sino una penetración difusa de fibras argirófilas, en parte ya colágenas, hacia la profundidad de las proliferaciones celulares vecinas. La piamadre y la aracnoides suelen estar también afectadas en la mayor parte de los casos por el proceso

inflamatorio. Sin embargo, es raro que en este punto se produzcan infiltraciones inflamatorias de alguna importancia.

A la infiltración inflamatoria y a la proliferación de las paredes vasculares y del espacio intersticial perivascular se añade hacia afuera una proliferación mal delimitada en la periferia, de la glía celular, en la que participan por igual los astrocitos, la oligodentroglía y la microglía. Desde el punto de vista citológico, las células gliales proliferantes no muestran peculiaridades características del proceso. En las alteraciones de la microglía se trata casi exclusivamente de proliferaciones difusas de las células en bastoncillo, que desde la periferia de los focos de proliferación se irradian ampliamente por los tejidos adyacentes. Raras veces se observan células con gránulos lipoideos. En ninguno de nuestros preparados se encuentran formaciones microgliales de nodulillos. En la zona del sistema óptico y en la parte más profunda del tronco encefálico confluyen las proliferaciones perivasculares formando focos

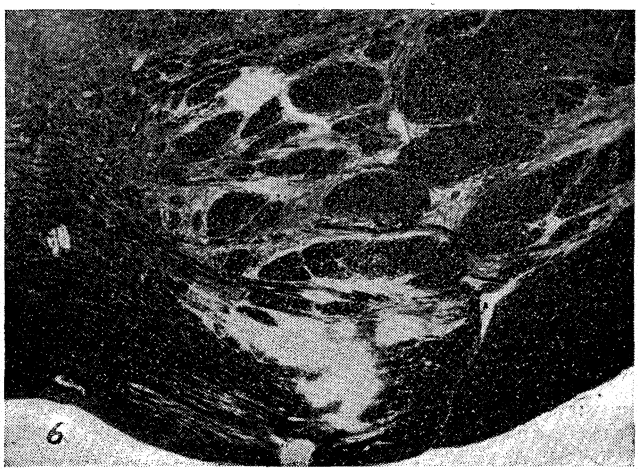


FIG. 6. Demielinizaciones confluyentes en la base del puente. Heidenhain-Wölcke, 12:1.

mayores que ya no permiten reconocer una relación estrecha con respecto a los vasos. Las amplias áreas así constituidas pueden mostrar a veces unos límites más netos.

En la zona de las proliferaciones mesenquimogliales, el parénquima nervioso está gravemente dañado en todos los casos. Las vainas medulares son las más afectadas. En los territorios ocupados por las proliferaciones celulares se encuentra siempre una pérdida total de la mielina. Hasta los territorios marginales de los focos y desde el tejido no dañado con estructura vaginal y tinción mielínica normales, se encuentran restos y fragmentos de vainas medulares destruidas. En cambio, en el preparado graso se encuentran muy pocas células en empalizada cargadas de grasa neutra. Los cilindroejes de las fibras nerviosas, también totalmente destruidos en los centros de los focos de proliferación, están mucho menos afectados que las vainas medulares en los territorios marginales. Raras veces pueden observarse deformaciones, fragmentaciones y otras alteraciones de forma. Las células nerviosas de los territorios nucleares del tronco encefálico, afectados también por las demielinizaciones y proliferaciones gliales, son las menos lesionadas. Frecuentemente se reconocen células nerviosas bien conservadas en medio de proliferaciones gliales intensísimas, células que muestran escasas manifestaciones de lisis. En ningún lugar se encuentran neuronofagias.

Si se prescinde de la existencia de lugares típicos de predilección, está permitido constatar que el proceso, es decir, las bandas o focos de demielinización, no respetan la estructura preexistente del tejido nervioso, al menos en el sentido de que los límites de estas estructuras no representen también simultáneamente los límites de las demielinizaciones o de las proliferaciones gliales. De todos modos, hemos observado dos excepciones a esta regla en nuestro material.

1. En las destrucciones graves del quiasma y del tracto óptico se encontró en todos los casos —según las alteraciones poco delimitadas de los cuerpos geniculados laterales— una delimitación clarísima contra las partes adyacentes del hipotálamo.

2. En las grandes demielinizaciones entre sí relacionadas del bulbo raquídeo no fue raro constatar que los tractos centrales del N. abducens y facialis atravesaban el foco durante trechos bastante largos sin sufrir lesión alguna ni mostrar signos de demielinización ni de proliferaciones gliales, y que en la exploración neurológica en el animal de experimentación afectado no se determinaban cesaciones funcionales de estos nervios.

Este proceso encefalomielítico se ve complicado en algunos casos de lesión cerebral gravísima por la aparición de alteraciones de otra índole. Unas veces se trata de la aparición de necrosis hísticas totales, mayores y menores,

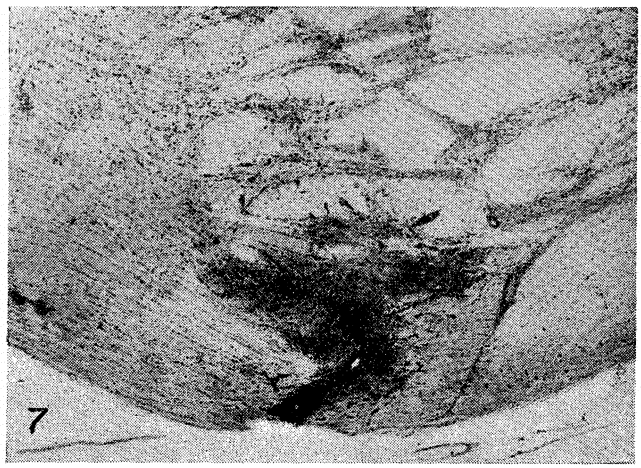


FIG. 7. Infiltración linfocitaria perivenosa y proliferación glial difusa en la base del puente. Nissl, 12:1.

en otros casos de hemorragias extensas por diapédesis. Las necrosis, que pueden alcanzar una magnitud considerable, abarcan todos los elementos estructurales nerviosos y gliales, dejando en cambio relativamente indemnes las porciones mesenquimatosas.

Están limitadas con bastante exactitud; su dependencia vascular no puede demostrarse en todos los casos. Es notable la gran rapidez con que la destrucción total ataca a las estructuras hísticas de las áreas afectas. El espacio ocupado previamente por los tejidos necrotizados es rellenado ahora por acúmulos densos de leucocitos polimorfonucleares, lo cual hace que los focos tengan una semejanza superficial con abscesos. En el caso de las necrosis puras jamás se ha podido observar un paso intenso de líquido hemático o un edema notable del tejido adyacente. La localización preferente de estas necrosis se encuentra en el tronco encefálico desde las partes posteriores del tálamo hasta el bulbo raquídeo. En dos casos hemos encontrado alteraciones hemorrágico-encefalíticas, combinadas en determinados lugares con necrosis agudas. Estas alteraciones no están repartidas de un modo difuso, sino que se limitan en un caso a los cuerpos geniculados bilaterales, así como al putamen de un hemisferio y, en el otro caso, a la zona medular frontal derecha. El examen macroscópico del corte cerebral fijado en ambos casos permitía sospechar una hemorragia masiva, pero los preparados microscópicos demostraron la existencia de transvasaciones diapedéticas masivas

de sangre y de plasma con un extenso aflojamiento edematoso de los tejidos circunvecinos y un considerable aumento volumétrico del hemisferio cerebral afectado.

Respecto a la distribución topográfica de las lesiones descritas, cabe determinar que pueden afectarse todas las regiones encefálicas desde el cerebro frontal hasta el bulbo raquídeo, aunque es raro que las cortezas cerebral y cerebelosa estén afectadas por el proceso patológico. En el límite córticomedular se encuentra una cierta sensación de las proliferaciones gliales perivasculares. En las capas medulares del cerebro, el cuadro morfológico está determinado predominantemente por las demielinizaciones en forma de banda. En cambio, en los ganglios basales, mesencéfalo, puente de Varolio, medula cerebelosa y bulbo raquídeo se encuentran demielinizaciones confluyentes de tipo focal y proliferaciones celulares, alcanzando este proceso, en general, su máxima intensidad en el quiasma, tracto óptico, cuerpos geniculados laterales y zonas profundas del tronco encefálico. Aquí también se encuentran las necrosis descritas con la infiltración leucocitaria masiva. Debe mencionarse una cierta orientación de las alteraciones de la medula cerebral hacia los ventrículos laterales, que destaca muy visiblemente en los casos de encefalitis hemorrágica grave.

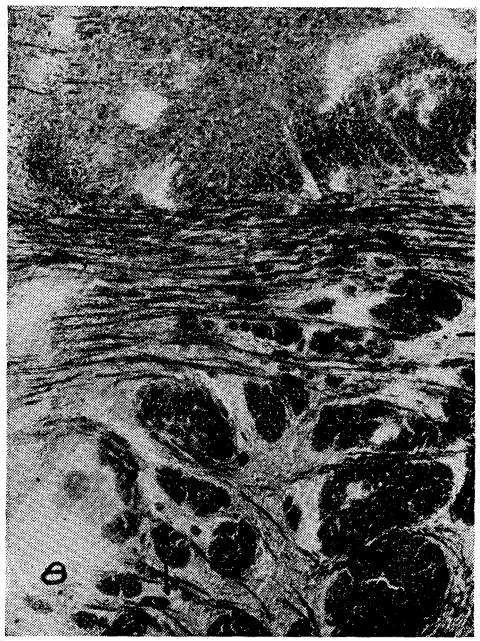


FIG. 8. Demielinizaciones confluyentes en la zona de las vías piramidales y en el casquete del pedúnculo cerebral. Spielmeyer, 16:1.

Discusión. — RIVERS y colaboradores, que fueron los primeros en producir una encéfalomielitis experimental en el mono [RIVERS, SPRUNT y BERRY (1933), RIVERS y SCHWENTKER (1935)], utilizaron en sus investigaciones suspensiones acuosas y extractos etéreo-alcohólicos de tejido cerebral de conejo y describieron como lesión anatomopatológica una encéfalomielitis diseminada con acentuación especial en la substancia blanca del cerebro y del tronco encefálico con demielinizaciones perivasculares, infiltrados leucocitarios y extensas proliferaciones de la glía. Merece mencionarse en su material la aparición de dos formas de células gigantes, una similar a las de cuerpos extraños y la otra parecida a las células globoides descritas por GREENFIELD en la esclerosis difusa del tipo Schilder-Foix. La afección de curso subagudo se caracterizaba clínicamente por ataxia, ptosis palpebral, ceguera y anomalías de posición. En sus animales de experimentación no aparecieron parálisis de las extremidades.

Los resultados de estos autores fueron confirmados en 1940 por FERRARO y JERVIS, los cuales también consiguieron provocar en el mono un cuadro patológico progresivo similar administrando entre 30 y 100 inyecciones durante un espacio de tiempo de 4 a 13 meses. Este cuadro patológico pudo ser clasificado después del examen histopatológico como encéfalomielitis diseminada con numerosas demielinizaciones perivasculares y focales y escasas alteraciones inflamatorias. FERRARO y JERVIS fueron los primeros en conside-

rar que las lesiones nerviosas centrales eran provocadas por la acción de anticuerpos cerebrales específicos.

Las siguientes investigaciones de MORGAN, así como de KABAT, WOLF y BEZER (1946), se distinguieron de las anteriores por la introducción de los coadyuvantes de FREUND en la técnica de inoculación. Estos autores consiguieron provocar el proceso patológico con sólo 2 ó 3 inyecciones y en pocas semanas, en el 90 por 100 aproximadamente de los animales de experimentación.

Como síntomas clínicos característicos de esta forma más aguda de encéfalomielitis experimental del mono, KABAT, WOLF y BEZER describieron paresias o parálisis de las extremidades, ataxia, nistagmo, amaurosis, así como

FIG. 9. Demielinizaciones perivenosas en banda en la zona medular del cerebelo. Heidenhain-Wölcke, 12:1.

trastornos de la musculatura ocular, temblor y mioclonias. La observación macroscópica de los cortes fijados con formol permite reconocer formaciones focales aisladas rosa gris o amarillento gris, poco delimitadas, y una reducción de la consistencia en las capas medulares cerebrales y cerebelosas y en el tronco encefálico. Histopatológicamente, las lesiones recientes se caracterizan por extensas infiltraciones leucocitarias y demielinizaciones perivasculares parcialmente concluyentes, con aceptación mediana de los cilindroejes. Cuando el tiempo de supervivencia es más largo, los leucocitos polimorfonucleares son substituidos progresivamente por linfocitos y grandes células mononucleares. Simultáneamente se produce una extensa proliferación de la microglía perivascular y una hipertrofia de los astrocitos.

En los preparados de WOLF no se encuentran ya las células gigantes multinucleadas cuya existencia han indicado especialmente RIVERS y FERRARO, ya que aparecen también en las enfermedades demielinizantes humanas. En ulteriores investigaciones informan estos autores sobre los hallazgos en animales de experimentación con una mayor supervivencia procedentes de series más

amplias. Pudieron observar que en el mono, después de pasar la fase aguda, persisten síntomas más suaves y que en algunos animales aparece una segunda fase aguda después de un intervalo de bastante duración, tanto por inyección

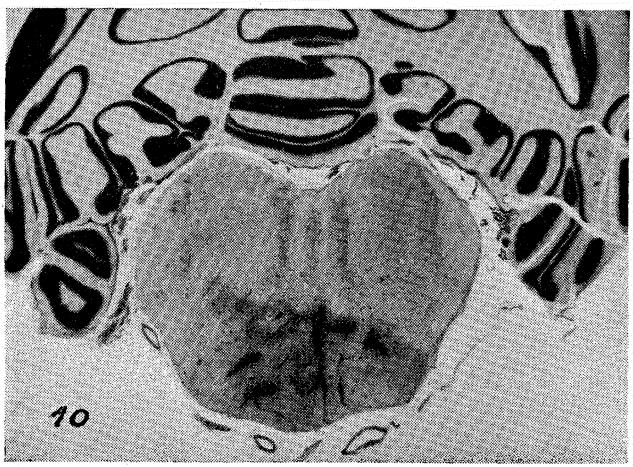


FIG. 10. Proliferaciones gliales focales e infiltrados perivasculares densos en el bulbo raquídeo. Nissl, 5:1.

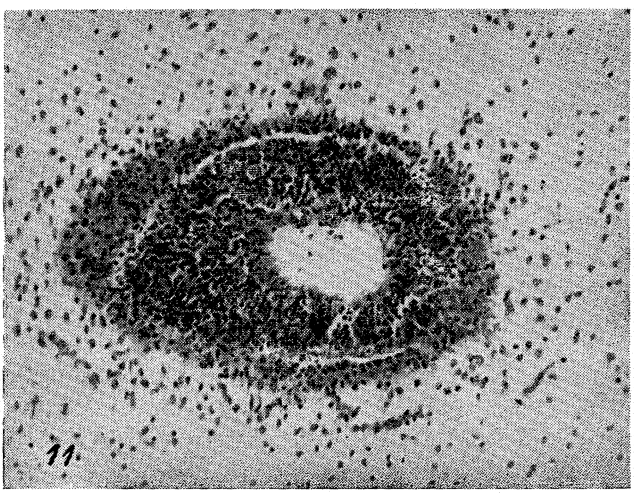


FIG. 11. Infiltrado linfocitario denso y proliferación conjuntiva de la pared vascular, proliferación glial laxa en el tejido cerebral limitante. Nissl, 80:1.

ıovada como sin una provocación de este tipo. En los preparados histoló-
:os de estos animales se encontró consiguientemente una mezcla de lesiones
ientes y antiguas, en forma de focos de demielinización visibles y clara-
nte delimitados que estos autores comparan con los focos de la escleró-
múltiple humana. Las alteraciones del sistema nervioso central de los monos

de MORGAN coincidían ampliamente con las descritas por KABAT, WOLF y BEZER. Sin embargo, y de un modo general, en el material de MORGAN existía una tendencia más intensa a las hemorragias y a los infiltrados eosinófilos, más necrosis y menos demielinizaciones.

Además de estos autores, FERRARO, CAZZULLO y ROIZIN han efectuado investigaciones amplias sobre la histopatología de la encéfalomielitis experimental del mono. Una disminución de las dosis administradas tanto de tejido cerebral como de bacilos tuberculosos (FERRARO y CAZZULLO, 1948) determi-

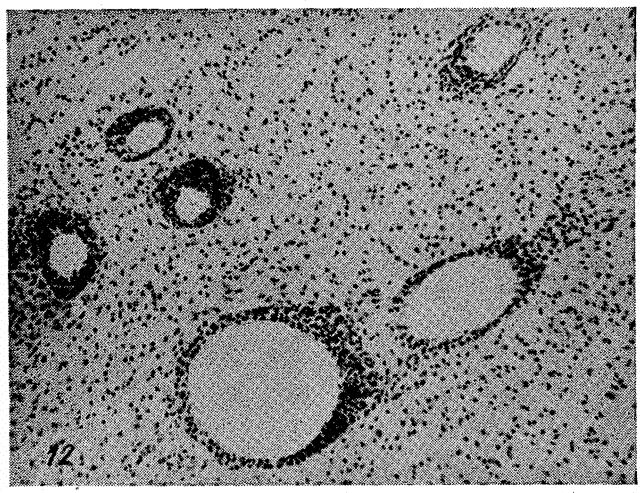


FIG. 12. Intensa dilatación de los vasos venosos, infiltrado laxo de las paredes vasculares. Nissl, 60:1.

naba un proceso patológico más crónico que podía seguirse durante largo tiempo con remisiones y exacerbaciones repetidas.

Anatomopatológicamente se encontraban demielinizaciones focales y necrosis en la medula cerebral, así como alteraciones inflamatorias subagudas. La reacción astrocitaria-glial del cerebro era semejante a la de las enfermedades demielinizantes humanas, aunque siempre mucho más débil que en la esclerosis múltiple. Conjuntamente con ROIZIN, FERRARO informó en 1954, incluyendo los experimentos antes mencionados, sobre sus investigaciones en 27 monos. Los animales de experimentación recibieron 1-9 inyecciones de cantidades variables de suspensiones de tejido cerebral (50-200 mg) junto con coadyuvantes según la técnica de FREUND. El tipo de supervivencia de los animales investigados osciló entre pocos días y dos años y medio. FERRARO distingue 5 síndromes neurológicos diversos según el cuadro clínico y anatomopatológico:

1.° Tipo cerebeloso-vestibular.
2.° Tipo óptico.
3.° Tipo paralítico (con mono-, para-, hemiplejías).
4.° Tipo oftalmopléjico-letárgico.
5.° Tipo difuso.

FERRARO y colaboradores describen las siguientes reacciones morfopatológicas estudiando longitudinalmente el proceso: las primeras reacciones en los estadios tempranos consisten en infiltraciones perivasculares de leucocitos polimorfonucleares mezclados con algunos elementos monocelulares, histiocitos, células de microglía. A veces se encuentran necrosis totales del tejido afectado. Las reacciones inflamatorias no siempre muestran una clara relación con respecto a los vasos sanguíneos, pues se encuentran también en distribución difusa.

La fase subaguda se caracteriza por una disminución progresiva de los leucocitos y un aumento relativo de los elementos mononucleares, predomi-

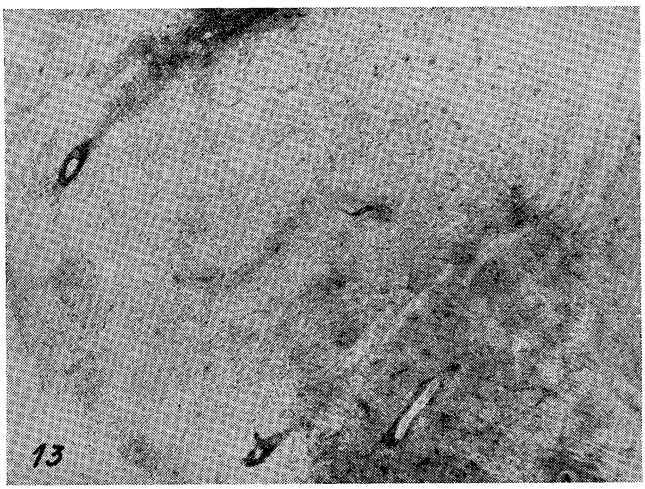


FIG. 13. Densos infiltrados de la pared vascular con linfocitos y leucocitos, arriba; proliferación glial poco delimitada y focalmente confluyente, abajo. Nissl, 20:1.

nando los linfocitos, monocitos y células plasmáticas. Además se encuentran las primeras células en empalizada. En las lesiones subcrónicas han desaparecido por completo los leucocitos polimorfonucleares. Aquí se encuentran formaciones granulomatosas aisladas. En muchos lugares se produce una confluencia de las pequeñas lesiones focales, de tal modo que aparecen demielinizaciones más o menos delimitadas que en la imagen celular permiten reconocer una proliferación considerable de la glía local. La reacción astrocitaria consiste en una hipertrofia de las células formadoras de fibras y se observa progresivamente en los casos de afecciones más duraderas. Entonces es posible reconocer una formación circunscrita de fibras gliales.

En los estadios más tardíos, y dentro de las células en empalizada, se encuentran predominantemente los productos de la destrucción de lipoides. El proceso abarca todas las partes del sistema nervioso central con acentuación especial en el tronco encefálico y se ve frecuentemente complicado por alteraciones meningíticas y radiculíticas.

Si comparamos el resultado de nuestras propias investigaciones con las descripciones de los mencionados autores, observamos en primer lugar que en nuestro material faltan los casos de afección manifiestamente crónica de FERRARO. Por ello, en nuestros preparados no pueden esperarse gliosis fibrilares focales a pesar de una considerable reacción astrocitaria. Los focos de demielinización de amplia superficie y clara delimitación observados por KABAT, WOLF y BEZER con amplia conservación de los cilindroejes —de un modo semejante a las formaciones focales de la esclerosis múltiple— tampoco se encuentran de un modo tan manifiesto en nuestros animales de experimentación.

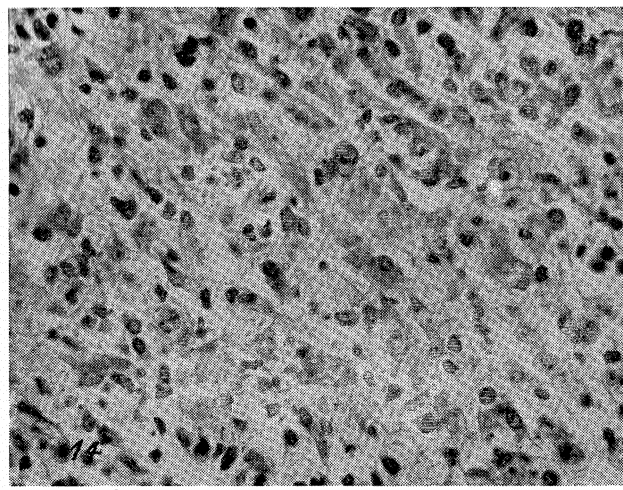


FIG. 14. Sección de una proliferación glial focal. Leucocitos y linfocitos aislados, numerosas macro- y microglias proliferadas. Nissl, 320:1.

Las alteraciones histopatológicas de nuestros casos corresponden esencialmente a lesiones agudas y subagudas y, excepcionalmente también, a lesiones subcrónicas. En los casos de curso grave se encuentra una superposición del proceso ya existente y clínicamente no característico, por alteraciones peragudas graves generalmente acompañadas de necrosis visibles. Mientras que en los casos más antiguos —sean proliferaciones gliales perivenosas, sean proliferaciones conjuntivas granulomatosas— en general puede demostrarse una clara relación vascular, dicha relación falta frecuentemente en las alteraciones agudas necrotizantes. Aparte de este curso patológico paroxístico que puede encontrarse en algunos casos aislados, no hemos podido confirmar, en general, la sucesión fásica descrita por FERRARO y WOLF de las alteraciones morfopatológicas del sistema nervioso central.

Nuestros preparados permiten concluir que en muchas de las pequeñas proliferaciones gliales perivasculares de origen subagudo pueden desarrollarse también sin una fase inicial leucocitaria y que en las lesiones peragudas graves del tronco encefálico, los infiltrados leucocitarios intensos siempre van acompañados de una destrucción necrótica del tejido nervioso. La sintomato-

logía ofrecida por nuestros animales de experimentación afectados coincide con las observaciones de los autores mencionados, aunque la ordenación de los cuadros clínicos en los grupos propuestos por FERRARO sólo es posible aceptarla con gran reserva.

Con la misma intensidad con que algunos autores afirman que la encéfalomielitis experimental «alérgica» del mono constituye tanto clínica como topográficamente la contrapartida histológica experimental de las encéfalomielitis demielinizantes humanas incluyendo la esclerosis múltiple, hay otros autores que discuten la comparación de ambos cuadros morfopatológicos. Aunque, en conjunto, las lesiones experimentales del mono son muy similares a las alteraciones de la afección humana, como lo demuestra claramente la confrontación

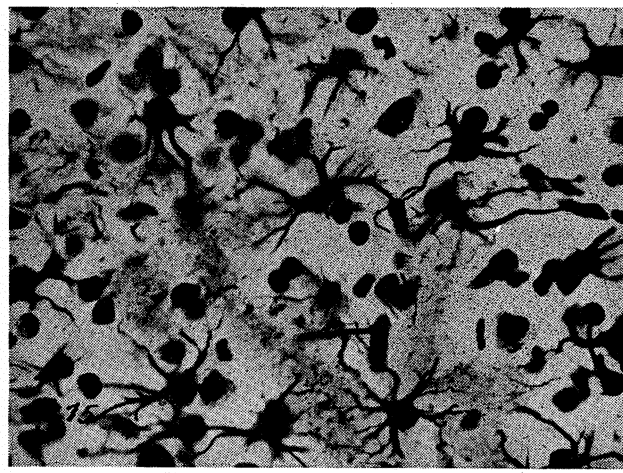


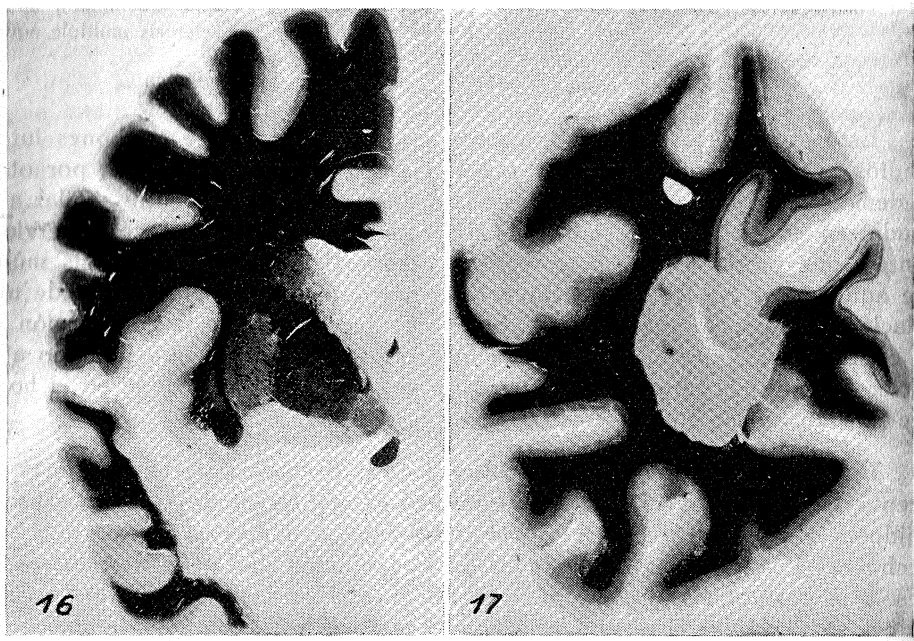
FIG. 15. Astrocitos proliferados, procedentes de una zona demielinizada. Hortega, 400:1.

de preparados de la encéfalomielitis experimental «alérgica» con los de esclerosis múltiple en un trabajo de WOLF, KABAT y BEZER en 1947, las alteraciones histológicas no se corresponden hasta el punto de poder deducir de ello un parentesco más estrecho entre ambos procesos.

No puede pasarse por alto el hecho de existir diferencias, por ejemplo, infiltración leucocitaria más intensa y necrotización en la esclerosis múltiple aguda experimental. También WOLF se ha mostrado más reservado en este punto en sus trabajos posteriores. FERRARO, que siempre ha acentuado los parecidos entre ambos síndromes, ha comprendido finalmente que con la ayuda de inyecciones de tejido cerebral por vía subcutánea en el mono, no es posible provocar una «esclerosis múltiple» uniforme y clara. Sin embargo, no es posible aceptar sin más su propuesta de conformarse con la producción experimental de un proceso más o menos parecido a la esclerosis múltiple y deducir que con ello se ha aclarado la etiología de una parte de los casos humanos. Mientras la esclerosis múltiple sea una enfermedad cuya definición dependa esencialmente del detalle histopatológico, no serán suficientes simples similitudes para aceptar un parentesco patogénico, ni aun cuando este parentesco se limite a una parte no claramente definida de los casos humanos.

PETTE ha afirmado en 1952 que la esclerosis múltiple es una enfermedad específica del hombre, es decir, ligada a la especie en el sentido de que el substrato morfopatológico característico de la esclerosis múltiple constituye el resultado de una reacción multiestratificada, cuyas características humanas específicas sólo pueden reproducirse aproximadamente mediante la experimentación en animales tan elevados como el mono, pero nunca de un modo idéntico. Por lo tanto, es necesario recurrir a otros detalles.

Si consideramos la encéfalomielitis experimental del mono y la esclerosis múltiple aguda del hombre en su relación mutua, observamos que se trata de los síndromes morfopatológicamente parecidos, pero no idénticos. Mientras se considera la encéfalomielitis demielinizante aguda diseminada en general como forma etiológicamente no aclarada y aguda del síndrome poliesclerótico anatómicamente bien definido, resulta que el proceso experimental es una



FIGS. 16 y 17. ENCÉFALOMIELITIS DEMIELINIZANTE DEL HOMBRE DESPUÉS DE VACUNACIÓN ANTIRRÁBICA. (Preparados cedidos amablemente por el Prof. UCHIMURA, Tokio.)

FIG. 16. Demielinización focal en la zona del lóbulo temporal izquierdo y en los ganglios basales. Spielmeyer, 1:1,5.

FIG. 17. Demielinización focal en el cuerno posterior del ventrículo lateral izquierdo. Spielmeyer, 1:1.

afección de etiología conocida por lo menos hasta el punto de poder reproducirla en cualquier momento.

Nuestra suposición según la cual en la génesis de la encéfalomielitis diseminada del hombre podían participar primariamente mecanismos patogénicos que corresponden a los de la afección experimental, se ve esencialmente apoyada por la afección descrita en 1955 por UCHIMURA y colaboradores, encéfalomielitis demielinizante diseminada consecutiva a una serie de vacunaciones antirrábicas según el esquema de PASTEUR, es decir, después de administración subcutánea repetida de suspensiones de medula espinal de conejo.

Para las observaciones de UCHIMURA, cuyo substrato morfopatológico corresponde a todos los criterios de la encéfalomielitis demielinizante aguda diseminada, puede aceptarse al parecer el mismo mecanismo patogénico que para

la encéfalomielitis experimental tras inyecciones de tejido cerebral. Los nueve casos patológicos de UCHIMURA constituyen un grupo cerrado que pertenece etiológicamente a la encéfalomielitis experimental «alérgica» y, en cambio, anatomopatológicamente sin duda alguna a la encéfalomielitis demielinizante aguda diseminada del hombre.

Encéfalomielitis experimental «alérgica» del mono.	Nueve afecciones tras vacunación antirrábica (UCHIMURA, 1955).	Encéfalomielitis demielinizante diseminada aguda, esclerosis múltiple aguda.
Unidad etiológica		Unidad morfopatológica

Esta doble relación, por una parte el paso sin fallo de eslabones intermedios entre la afección espontánea humana y la experimental y, por otra, la demostración de que en el hombre una disposición experimental similar a la usada en la experimentación animal puede provocar un proceso nervioso central que morfopatológicamente debe diagnosticarse como esclerosis múltiple aguda, nos parece ser mucho más importante para la posibilidad de una relación patogénica entre ambos grupos de afecciones, que la consecución en la experimentación animal de un cuadro morfopatológicamente idéntico a la esclerosis múltiple humana sin tener a la vez una indicación de si en el hombre pueden actuar mecanismos patogénicos similares.

Patogénesis del síndrome. — Muy pronto (FERRARO y JERVIS, 1941) se aceptó que en la encéfalomielitis consecutiva a inyecciones subcutáneas de tejido cerebral se trataba de la manifestación de una reacción alérgica. De hecho es posible presentar en favor de esta opinión una serie de motivos de peso. La posibilidad de reproducir libremente el proceso con tejido cerebral de origen diverso y el resultado siempre negativo de los intentos de aislamiento del germen productor y de transmisión del proceso de un animal a otro, hacen muy improbable una etiología infecciosa. El hecho de que el tejido cerebral aplicado por vía intracerebral jamás conduce a una encéfalomielitis diseminada, excluye ampliamente una acción tóxica inmediata del agente lesionante.

Por otra parte, la necesidad de repetir las inyecciones y la aceleración del desencadenamiento del proceso al utilizar coadyuvantes, de los cuales se conoce un efecto intensificador del curso de las reacciones inmunológicas, constituyen indicaciones esenciales sobre la existencia de una tercera forma posible: una reacción alérgica. Como quiera que otros mecanismos conocidos no entran en cuestión, será necesario decidirse por el momento a aceptar una reacción alérgica, si es que no se quiere considerar un mecanismo totalmente nuevo y de principio aún desconocido.

Se ha afirmado que el tejido cerebral inyectado actúa como antígeno y estimula la formación de anticuerpos, que no sólo son capaces de atacar el producto inoculado, sino también el tejido cerebral del animal receptor. A este concepto pertenece el término de «isoalergia». Las numerosas investigaciones inmunológicas de la última década han demostrado que esta hipótesis simplificada no corresponde en modo alguno a la complejidad del proceso. Hasta

hoy no se han conseguido determinar claramente los factores activos de la reacción postulada: antígeno y anticuerpo.

De todos modos, en la actualidad, pueden efectuarse manifestaciones bastante esenciales sobre el factor encefalitógeno. Se denomina «factor encefalitógeno» a la substancia activa que necesariamente debe encontrarse en el principio de la cadena causal que conduce a la afección aprehensible clínica y anatomopatológicamente, sin tener en cuenta reacciones y transformaciones eventuales que pueda sufrir en el organismo antes de iniciarse el proceso patológico. Dicha substancia resiste sin disminución apreciable de su actividad la ebullición, desecación, acción del autoclave, tratamiento con formol, etcétera. Probablemente está ligada a la presencia de mielina madura, de donde procede el concepto sinónimo de antígeno mielínico. Dicho antígeno es más bien organoespecífico que específico de especie. La provocación del proceso característico se consigue con numerosos tejidos cerebrales heterólogos y además con el homólogo obtenido del animal receptor por lobectomía.

A este respecto resulta importante, para la experimentación, la cuestión de la autoalergia del sistema nervioso. Se ha intentado determinar el factor encefalitógeno en una fracción química determinada del tejido medular, efectuando una serie de fraccionamientos del tejido cerebral. Se han descrito como soportes de las substancias activas o como estas mismas en sí, unas veces lipoides, otras prótidos o lipoproteínas y, últimamente, glicoproteínas. Si se llegan a confirmar los datos de E. Roboz, son los glicoproteidos los primeros que realmente cumplen la exigencia de aumentar la actividad al incrementar su purificación. Por lo que respecta a la topografía del proceso cerebral, hasta ahora no se ha podido demostrar una dependencia del lugar de extracción del tejido cerebral inyectado en el sentido de que una suspensión del quiasma óptico provocaría predominantemente un proceso localizado en las vías ópticas, etc.

Nuestros conocimientos sobre el factor endógeno necesario para la reacción, o sea, los anticuerpos activos, son escasísimos. A continuación de inyectar el tejido cerebral y los coadyuvantes se produce, en la mayor parte de los casos, una formación de anticuerpos circulantes tanto contra el tejido cerebral como contra los componentes antigénicamente activos de las micobacterias muertas utilizadas como coadyuvantes. La formación y la aparición de anticuerpos cerebrales no muestran relación alguna con la génesis del proceso encefalomielítico, ni son capaces dichos anticuerpos de desencadenar el proceso por transmisión pasiva a un animal receptor no tratado previamente.

Por lo tanto, es necesario considerar los anticuerpos en sangre como expresión de una reacción inmunológica que no está en relación causal con la patogenia de la encéfalomielitis experimental. Frente a este hecho, se consigue la demostración de anticuerpos celulares con la ayuda de la prueba cutánea, que muestran una cierta relación con respecto al inicio de la afección clínica. Sin embargo, parece ser que nos encontramos aquí con una manifestación acompañante inmunológica o alérgica cuyo curso está ligado al proceso aunque no incluido inmediatamente en la reacción que conduce a la afección.

El hecho de existir una cierta dependencia procesal de los resultados de la prueba cutánea, parece reforzar el concepto manifestado por FREUND, STERN y PISANI y más tarde por WAKSMAN y MORRISON, de que la reacción alérgica cursa en la encéfalomielitis experimental según un tipo retardado (delayed o tuberculínico), ya que también con esta prueba la respuesta hística al antígeno de prueba se produce de un modo retardado. Otros hallazgos apoyan la suposición de que en la encéfalomielitis experimental «alérgica» la reacción cursa según el tipo retardado y no según el tipo anafiláctico. El favorecimiento del desencadenamiento del proceso por adición de micobacterias muertas armoniza con el hecho de que la inyección de estos agentes conduce a la formación de una hipersensibilidad correspondiente al tipo reactivo retardado, que sirve de prototipo a este tipo reactivo (alergia de tipo tuberculínico).

Aparte de esto, la inyección combinada de micobacterias con otro antígeno frente al cual el organismo reacciona normalmente con una alergia anafiláctica, conduce a que se desarrolle también frente a este segundo antígeno una alergia de tipo retardado. La morfología ofrece una nueva indicación a este respecto. Mientras es característico de las reacciones de tipo anafiláctico la lesión grave vascular, primeramente sólo funcional, con transvasación de líquido hemático —inflamación serosa hiperérgica— y más tarde infiltración leuco- y linfocitaria, en la localización de una reacción de tipo retardado aparecen predominantemente alteraciones gravísimas del parénquima, así como alteraciones proliferativas del sistema retículoendotelial con infiltración mediana de elementos hematógenos.

Este substrato indica que su especificidad se explica fácilmente por la participación responsable de anticuerpos celulares. Una ojeada de la exposición de lesiones morfopatológicas del sistema nervioso central de nuestros monos de experimentación muestra claramente que especialmente las alteraciones subagudas corresponden por completo a lo que se esperaría como acompañamiento de una reacción alérgica de tipo retardado por colaboración de anticuerpos celulares.

La localización perivascular de las alteraciones parenquimatosas no constituye demostración suficiente para el hecho de que estas alteraciones sean provocadas por las alteraciones inflamatorias. El preparado histológico no excluye el concepto de que la lesión del parénquima se produzca independientemente de la reacción inflamatoria del sistema vascular y aun a veces antes de la misma. Por ello, debemos retener el hecho de que el concepto patogénico causal de una reacción alérgica de curso retardado debe coincidir armónicamente con una patogenia formal tal como la que permite el preparado morfológico.

La polineuritis experimental «alérgica»

El problema etiológico de la polineuritis inflamatoria aguda está relacionado en muchos aspectos con el problema de las encéfalomielitis perivenosas. Esto aparece muy claro en las complicaciones del sistema nervioso después de inyecciones de suero, en las cuales se pueden observar en un caso manifestaciones polineuríticas, en otro encefalomielíticas y, en un tercero, combinaciones de ambos cuadros patológicos.

Desde hace mucho tiempo se discute también la participación causal de las reacciones alérgicas en la aparición de estos síndromes (LANDRY-GUILLAIN-BARRE), que no sólo aparecen después de inyecciones de suero, sino también después de infecciones bacterianas o víricas, vacunaciones, influjos climáticos especiales y aun sin motivo aparente alguno.

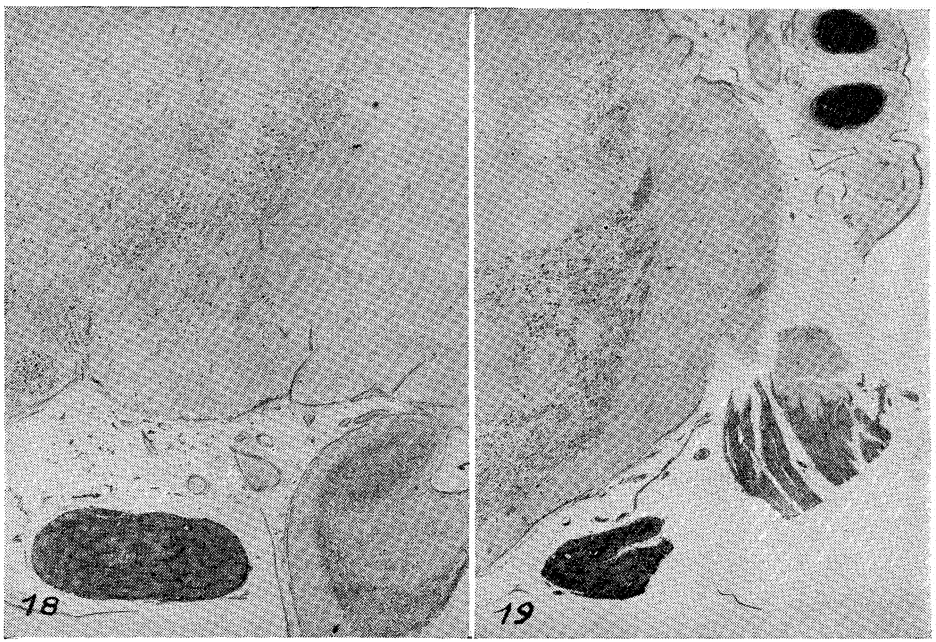
La frecuente participación del sistema nervioso periférico en numerosos procesos patológicos no nerviosos inclina a ver también en la polineuritis inflamatoria aguda no una unidad etiológica, sino más bien una forma reactiva normalizada del organismo frente a diversos estímulos primarios. De un modo análogo a las encéfalomielitis demielinizantes difusas perivenosas, la polineuritis aguda aparece como una típica postenfermedad en cuyo desencadenamiento deben suponerse reacciones alérgicas como acompañamiento de una reacción inmunológica. Esta analogía entre polineuritis y encéfalomielitis demielinizante difusa se extiende también al substrato morfopatológico, que tanto en estas formas de polineuritis como en las mencionadas encéfalomielitis, constituye una combinación de demielinización y reacción inflamatoria.

Mientras que para las encéfalomielitis perivenosas del hombre existe ya desde hace tiempo el modelo de la encéfalomielitis experimental «alérgica» —como se ha dicho en lo que antecede— y se han podido explicar determinadas relaciones patogénicas mediante investigaciones sistemáticas, hasta ahora no ha existido un modelo similar que demuestre la posibilidad del origen alérgico de los cuadros patológicos polineuríticos. En 1955, WAKSMAN y ADAMS han provocado en el conejo un proceso degenerativo-inflamatorio del sistema nervioso, según el mismo método, utilizando tejido nervioso periférico, proceso que ha afectado predominantemente el sistema nervioso periférico con amplia conservación del tejido nervioso central.

Estos hallazgos han sido confirmados en nuestro laboratorio por las investigaciones de HEITMANN y MANNWEILER. El proceso neurítico correspondía en su sintomatología clínica y en su curso (datos de LCR, etc.) y en su substrato morfopatológico a las imágenes conocidas de la polineuritis inflamatoria aguda del hombre. En estas investigaciones fue especialmente interesante la estrecha correlación entre el resultado positivo de la prueba cutánea de anticuerpos celulares y la iniciación del síndrome clínico, cuya gran importancia patogénica ya se ha descrito al hablar de la patogenia de la encéfalomielitis experimental. Con la misma técnica se consiguió provocar una polineuritis en el mono que sobrepasa en selectividad a los hallazgos del conejo acercándose así a los hallazgos de la autopsia humana (HEITMANN, KERSTING, E. PET-

TE). Los diversos datos peculiares han sido presentados extensamente en otro lugar.

El *cuadro clínico* de la enfermedad en el mono, después de inyecciones repetidas del nervio periférico de ganado vacuno con coadyuvantes, se caracterizó en nuestras experiencias, esencialmente, por fallos masivos en la zona de los nervios craneales motores, mientras pasaban a un segundo plano las afecciones de los nervios medulares periféricos que en el conejo destacan en



FIGS. 18-22. POLINEURITIS EXPERIMENTAL «ALÉRGICA» DEL MONO.

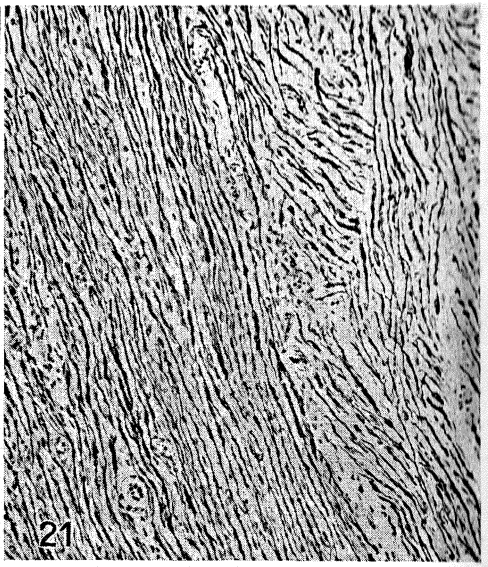
FIG. 18. Infiltrado inflamatorio y proliferación masiva de las células de Schwann en el nervio óculomotor derecho. Nissl, 12:1.

FIG. 19. Proliferación celular intensa e infiltración en las porciones periféricas de los nervios craneales V y VI. Nissl, 12:1.

un primer plano. El proceso comienza con una parálisis unilateral del tercer nervio craneal y afecta muy pronto al cuarto y al sexto nervios craneales, hasta llegar a una oftalmoplejía total. Simultáneamente se desarrolla una parálisis facial periférica de la misma hemicara o de la contralateral. Estos fallos retroceden en general al cabo de pocos días para reproducirse de nuevo en el mismo lugar, pero en el lado opuesto, después de la siguiente inyección, con un tiempo de incubación acortado. Uno de los monos sufrió de esta manera tres veces un mismo proceso patológico, aunque variaban las hemicaras afectadas.

En todos los casos clínicamente afectados, el examen anatomopatológico del sistema nervioso condujo al diagnóstico indudable de poliangliorradículoneuritis. Las alteraciones degenerativas e inflamatorias en el curso del nervio

óculomotor experimentan una acentuación especial, ya que en su paso a través de la piamadre en la base del cráneo y hasta sus finas ramificaciones en los músculos del bulbo, experimenta una pérdida total de las vainas medula-



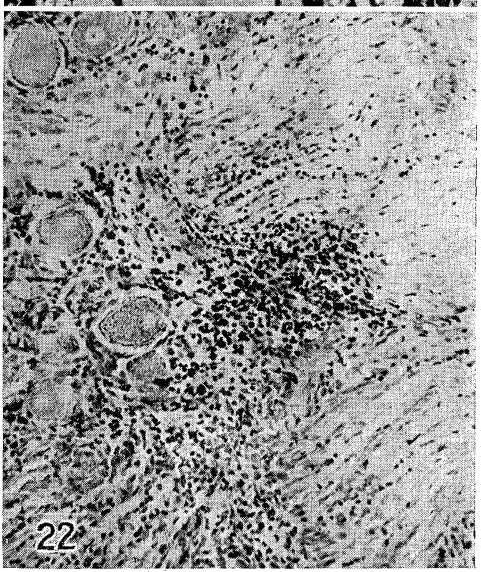


FIG. 20. Destrucción macular de las vainas medulares en el nervio troclear. Spielmeyer, 120:1.

FIG. 21. Conservación de los axones con pérdida total de las vainas medulares del nervio óculomotor (compárese con la fig. 18). Bodian, 120:1.

FIG. 22. Infiltrado linfocitario inflamatorio en un ganglio espinal. Nissl, 120:1.

res con abundantes productos de destrucción mielínica en acúmulos de células con gránulos lipoideos, proliferación reparadora intensa de las células de Schwann y del tejido conjuntivo endoneural, así como infiltrados linfocitarios y de células plasmáticas de forma macular densificada. La impregnación argéntica en dirección longitudinal de las células nerviosas, muestra

claramente que los cilindroejes se conservan relativamente bien a pesar de las graves alteraciones de las vainas medulares.

Las alteraciones de los demás nervios craneales motores y sensoriales son mucho menos intensas que las del óculomotor. En estos casos, es excepcional que las demielinizaciones sean totales, pues generalmente se encuentran esparcidas por los nervios en forma de manchas. Hasta las raíces nerviosas de la medula espinal y los ganglios espinales están lesionados en forma de manchas, mientras que los nervios periféricos de las extremidades están prácticamente libres de alteraciones patológicas.

En todos los preparados debe mencionarse la clara limitación del proceso patológico al tejido nervioso periférico y la no afectación del sistema nervioso central. Este hecho puede demostrarse muy bien en los lugares de salida de los nervios craneales. Aun con degeneración máxima e infiltración inflamatoria masiva de la porción nerviosa periférica, el proceso no sobrepasa el límite hacia el nervio central. En la porción central no se puede demostrar una ulterior degeneración de la fibra nerviosa. En cambio se encuentran considerables alteraciones retrógradas de las células nerviosas en el territorio nuclear correspondiente, que muestran los signos típicos de una irritación primaria con desplazamiento de núcleo y tigrolisis.

Discusión. — El resultado de estas experiencias demuestra que es posible provocar en conejos y monos un proceso degenerativo-inflamatorio por inyección de tejido nervioso periférico heterólogo, proceso que especialmente en la última especie mencionada corresponde, por su sintomatología clínica y por su curso, así como por su substrato morfopatológico, a las polineuritis inflamatorias agudas del hombre. Por inyección repetida de tejido nervioso, pueden desencadenarse exacerbaciones agudas de esta enfermedad que normalmente declina en pocos días. De un modo análogo a lo que sucede con la encéfalomielitis experimental «alérgica», se podrá postular también para esta polineuritis experimental una génesis alérgica. Desde luego, no es posible todavía presentar pruebas claras en favor de este concepto, pero teniendo en cuenta todos los argumentos expuestos anteriormente, es posible suponer un mecanismo genético alérgico.

Frente a los síndromes polineuríticos que pueden desencadenarse en el conejo con el mismo método, la polineuritis experimental «alérgica» del mono se caracteriza por una especial selectividad en la disposición topográfica de las lesiones. Con respecto a la estricta dependencia sistemática del proceso, se encuentra aquí la misma jerarquización como en la encéfalomielitis experimental, siendo en el mono mucho mayor la tendencia a formar demielinizaciones focales —de un modo análogo a las afecciones demielinizantes humanas— que en el conejo o en el cobaya.

Hasta qué punto esta dependencia sistémica de la localización del proceso va acoplada a la estructura diferenciada y a la composición del sistema nervioso inyectado o del tejido periférico nervioso del animal receptor, es un problema que no puede resolverse todavía. El hecho de que ciertas diferencias desconocidas de la estructura química del tejido nervioso pueden deter-

minar decisivamente el resultado positivo o negativo de estas experiencias, indica que en el mono no hemos conseguido provocar una polineuritis con tejido nervioso homólogo, al contrario de lo que sucede en el conejo. Por otra parte, no hemos podido provocar en el conejo ninguna afección polineurítica inyectando tejido nervioso autólogo previamente extraído, mientras que la aplicación de tejido cerebral propio del mono puede desencadenar, desde luego, una encefalitis alérgica en dicho animal.

Hasta ahora la falta de demostración de una disposición reactiva alérgica del tejido nervioso periférico constituía una oposición esencial contra el concepto de la génesis alérgica de determinadas formas de polineuritis, defendido por BANNWARTH y PETTE. En cambio, la producción experimental de una polineuritis claramente basada sobre un fundamento alérgico en diversas especies animales demuestra que el sistema nervioso periférico puede ser aisladamente el órgano efector de una reacción alérgica.

Por lo tanto, ya no se puede rechazar la importancia de estos mecanismos en la génesis de las polineuritis humanas. Tanto más cuanto que el proceso provocado experimentalmente corresponde en su sintomatología clínica, síndrome LCR, curso y substrato morfopatológico a la afección humana en todos los puntos de un modo desemejante a la encéfalomielitis experimental. Desde luego, sigue sin aclararse cómo puede considerarse la génesis de las polineuritis inflamatorias agudas del hombre teniendo en cuenta los hallazgos experimentales.

27

Alergia y Patología de la totalidad

Por F. ARASA. BARCELONA

1.° Alergia y medicina psicosomática

En estos últimos años, preocupa grandemente a los alergólogos, psiquiatras e internistas, la posible psicogénesis alérgica. Antes de estudiar este tema, queremos señalar que, en el momento presente, aún se debe aceptar que el desencadenamiento de la reacción antígeno-anticuerpo se produce tan sólo a causa del antígeno, después que éste ha inducido a la formación específica de anticuerpos, a causa de una, o bien sucesivas irrupciones en el cuerpo. Como ya se ha demostrado en este libro, *tanto el antígeno, como el anticuerpo específico son las condiciones previas e indispensables para la reacción alérgica: sin la existencia del antígeno y de su anticuerpo, no se puede hablar de verdadera alergia.*

Puede suceder que exista dificultad para identificar a los alérgenos, pasándose fácilmente por alto la efectiva importancia del origen material de la alergia, atribuyendo entonces el ataque alérgico a causas netamente nerviosas. Será posible la condición psíquica cuando las cantidades de antígenos sean extraordinariamente débiles, adquiriendo únicamente una cifra límite bajo la influencia de determinadas condiciones adicionales, por ejemplo, en el caso que estudiamos.

La inmensa mayoría de alergólogos e internistas sustentan, como es bien sabido, que la disposición general a la reacción alérgica, así como el especial carácter del ataque alérgico, tienen siempre un fundamento somático, es decir, están preparados mediante la sensibilización, así como el contacto desencadenante a consecuencia de un antígeno. Con los grandes alergólogos KÄMMERER, HANSEN, así como otros, podemos admitir que el principio de una enfermedad alérgica, jamás hay que atribuirlo originariamente a una causa psíquica. En cuanto a las descripciones de la literatura acerca del hecho de que estas reacciones pudiesen ser inhibidas mediante la sugestión, KÄMMERER, WITTICH, E. BROWN, HANSEN y demás autores con gran experiencia sustentan que podrían fundamentarse en un error, debido seguramente al empleo de métodos deficientes. Los defensores de la génesis alérgica, única y exclusivamente somática, sostienen que jamás han logrado en sus pacientes, ni tan siquiera mediante hipnosis profunda, reprimir un «test» cutáneo positivo, así como tampoco provocarlo con una solución no alérgica.

Ahora bien, se debe aceptar que un *proceso psíquico puede influir en el umbral de tolerancia para el aflujo antigénico y su poder de efectividad,* contribuyendo de esta manera a que pueda producirse la reacción antígeno-anticuerpo, o bien, que alcance el nivel límite necesario para que se llegue a ma-

nifestar clínicamente. Pero aún por parte de la gran mayoría de autores se sustenta que, mediante un proceso psíquico, no es posible *un desencadenamiento de la reacción antígeno-anticuerpo,* punto éste que no compartimos ni mucho menos.

Se habla acerca de un *carácter psíquico del individuo alérgico,* pero también son dispares las opiniones acerca de este hecho. Vemos cómo HANSEN sustenta que en el alérgico se observan. desde luego, determinadas características corporales, aunque éstas no se presentan tan sólo en estos enfermos, ni pueden interpretarse como características especiales; también ALEXANDER y colaboradores hablan en iguales términos.

Por obra de psiquiatras y psicólogos (así como de internistas, por ejemplo, ORTIZ DE LANDÁZURI, en su Ponencia de 1951), se ha intentado una minuciosa descripción de la particular naturaleza psíquica, así como un análisis caracterológico del alérgico, pero con resultados poco satisfactorios, incluso por parte de los defensores acérrimos de la psicogénesis alérgica. La impresión de una falta de carácter, tan sólo se da algunas veces en pleno ataque agudo, proporcionado por el fuerte desmoronamiento físico. Según HANSEN, casi nunca se ve al enfermo, víctima o entregado a su dolencia en letargo o desespero, sino más bien al contrario, aunque MOHR piensa que el alérgico tiene permanentemente miedo causado por la espera de un nuevo ataque, y casi siempre está neuróticamente estigmatizado y, en su virtud, hipersensible respecto a irritaciones somáticas y psíquicas, y, por ende, poseído de un sentimiento inconsciente de inferioridad y de un afán de notoriedad correspondientemente aumentado. Este autor defiende el papel preponderante que juega la génesis psíquica en el asmático, el cual, la mayoría de veces, se ha conformado con su suerte, entregándose a ella sumiso.

ZIMMERMANN y TOCHTERMANN, entre otros, van más lejos y defienden que hay un carácter asmático. LEIGH observó en sus asmáticos los tipos más diferentes, no logrando definir una característica estructura de la personalidad, pero considera que el asmático, independientemente de su estructura personal, dispone de una sensibilidad, ya sea adquirida, o bien natural, a la cual corresponde una sensibilidad psíquica especial: se trata de una particularidad que precisamente es compartida por todos los alérgicos. Sustentan aquellos autores que esta particularidad induce a estos enfermos, sobre todo a los asmáticos, a oponer resistencia a sus inmediaciones y a su ambiente, aislándose como con una coraza contra determinadas influencias.

En la actualidad no es posible discutir qué influencias psíquicas pueden alterar el curso de las enfermedades alérgicas, pero la verdadera cuestión se dirige al hecho de saber si los factores vivenciales y emocionales vinculados están relacionados directamente con la constitución de la disposición de las reacciones alérgicas, o tan sólo con su transcurso. Solamente después de haber resuelto este problema se podrá determinar, como dice MITSCHERLICH, si a las medidas psicoterapéuticas se les puede atribuir una importancia sintomática o bien causal.

Quizás resulte conveniente, como aconseja algún autor, el clasificar a los pacientes alérgicos en tres grupos, examinando el papel de la psique en cada uno de ellos. El primero incluiría a pacientes «atópicos», enfermos que de-

muestran los hallazgos inmunológicos clásicos y se benefician de la terapéutica ordinaria antialérgica. El segundo grupo incluye los pacientes «paraalérgicos», en los que se presentan síntomas similares, pero sin hallazgos inmunológicos y, el tercer grupo, abarcaría a los llamados por BURDEN «casi alérgicos», enfermos que en su sintomatología imitan los síntomas alérgicos, sin tener la verdadera enfermedad.

En los enfermos atópicos debemos aceptar que los trastornos emocionales pueden poner en marcha los ataques alérgicos. Menos aceptada es la idea de que existan individuos verdaderamente alérgicos en los que los factores emocionales alérgicos son esenciales para el ataque; estos enfermos responden mejor a la terapéutica alérgica, que a la psiquiátrica, siendo la solución una combinación de ambos métodos.

Los pacientes paraalérgicos presentan una provocación etiológica a muchas preguntas formuladas, sin que ningún patrón inmunológico pueda ser deducido por la aceptación de los «tets». En los paraalérgicos, el concepto básico etiológico del asma, al menos teóricamente, es, como ya veremos, el rechazo materno, representando en ellos el ataque asmático un grito contenido de rabia o de ansiedad.

El grupo tercero, o de los llamados «casi alérgicos», no merece ser discutido con las verdaderas enfermedades alérgicas, aunque a veces pueden imitarlas. Son enfermos que suelen ir al médico con un diagnóstico que ellos mismos ya se han hecho de antemano, y cuentan al facultativo que están afectos de asma, fiebre del heno, rinitis, urticaria, colitis, etc. En el examen no se encontrará ninguna evidencia física de estas afecciones. BURDEN señala acerca de la necesidad de conocer este grupo de enfermos, tan sólo para llamar la atención de no confundir el enfermo «casi-alérgico» con el «paraalérgico», pues este grupo demuestra signos y síntomas similares a la verdadera alergia, en tanto que en los «casi-alérgicos» no sucede. Aunque la causa de sus síntomas se apoya también en la psique, los disturbios básicos no son los mismos, y probablemente son mucho más superficiales y fáciles de descubrir.

El psiquiatra ha visto llamada su atención en el sentido de que las manifestaciones alérgicas son raras en la psicosis, en tanto que son frecuentes en las neurosis, y, así, por ejemplo, autores de la experiencia de BLEULER apoyan estas ideas. En opinión de dicho autor, todavía son más significativos que estas características, los resultados de la exacta investigación psicológica de los verdaderos grandes alérgicos somáticos, como, por ejemplo, asmáticos.

También para estos enfermos, la hipersensibilidad constituye una faceta en sus relaciones con sus prójimos. Cuanto más se profundiza en la psicología de los alérgicos, tanto más difícil resulta ser la confrontación de los fenómenos somáticos y psíquicos, y con tanta mayor frecuencia aparecen los síntomas corporales como fenómenos expresivos de problemas psíquicos. M. BLEULER señala acertadamente que no deja de tener su importancia el hecho de que las enfermedades alérgicas regresan con frecuencia de modo parecido a como lo hacen gran número de manifestaciones neuróticas, cuando se produce un verdadero peligro de muerte.

Según HANSEN, la disposición psíquica para el acceso alérgico se observa con mucha frecuencia, pero no forma precisamente parte de las causas esen-

ciales de la enfermedad, como quisieran considerarla actualmente aquellos que están demasiado poco familiarizados con las disposiciones orgánico-humorales de este proceso, o que éstos quisieran pasar por alto con su ímpetu reformista.

Pero, precisamente esta objeción, a juicio de MITSCHERLICH y de los que como él piensan, merece ser discutida, y así solamente será posible establecer una relación entre la primera e insistente manifestación patológica y el lugar biográfico o la anamnesis, si se investiga la historia del desarrollo de la persona en sentido de arriba abajo y no sólo en una sección transversal, determinada por la actuación del primer ataque. Ciertamente que con una observación de tipo transversal será difícil emitir un juicio acerca de la importancia de antiguos sucesos, que, al parecer, serán para muchos autores intrascendentes, y que precisamente en muchos enfermos han sido la preparación para el ataque. Tan sólo después de una observación que siguiese a las líneas psicodinámicas del desarrollo, sería posible valorar en su justo sentido el campo emocional del enfermo y la situación actual en que se ha producido el primer ataque.

Con MITSCHERLICH defendemos que es preciso hallar el acceso a un campo emocional más amplio, del que pueda conseguirse por el simple normal contacto social del paciente, y del que también al principio pueda ser accesible al mismo enfermo. No se trataría de la revelación de estímulos inconscientes, sino de la comprensión de su relación, con la participación psíquica consciente.

Es cierto, desde luego, que, en estos casos, la técnica del psicoanálisis puede ser difícil y, por lo tanto, el médico que la practica debe estar bien entrenado con ella. Precisamente los que no dominan esta técnica, o valoran poco sus resultados, se sitúan en el polo opuesto, y no conceden el valor que en estos casos puede tener el factor psíquico; pero queremos dejar constancia de nuestras más amplias reservas en cuanto a la exageración de esta técnica.

Personalmente hemos observado muchos enfermos en los que un factor psíquico fue fundamental para desencadenar el proceso alérgico. Uno de los que más nos impresionó, fue el de una enferma de 18 años, la cual de pequeña vivió en un ambiente familiar muy humilde, cargado de sinsabores para ella. Su padre era cojo; la madre era quien, con su trabajo, sustentaba la familia, siendo muy dura con el padre y con la paciente, a la cual pegaba. A los siete años, jugando con otras niñas, fue tirada desde unas rocas al mar, en donde estuvo a punto de ahogarse, salvándola un marinero, el cual le propinó una fuerte paliza para que sacase el agua de sus pulmones. Cuando llegó a su casa, su madre la volvió a pegar; a partir de este día, le empieza el asma. La niña siempre estaba triste y preocupada por su padre, ante la dureza del trato de su madre. A los diez años vio un muerto en un ataud y durante años lo soñó; según refiere la enferma, el cadáver no podía respirar por estar encerrado en el ataud. El asma continuó hasta que la vimos nosotros. Durante todos estos años había estado sometida a todos los tratamientos somáticos, por haber estado mal enfocado el caso, con todas las exploraciones somáticas del asma, sin mejorar lo más mínimo. Con psicoterapia conseguimos que mejorase, pero no llegó a curar, al menos que sepamos nosotros.

Con estos casos no pretendemos que exista la alergia puramente psíquica, sino sólo demostrar el valor a veces considerable de la psique en la alergia.

Es bien conocido que KATSCH e igualmente MACKENZIE fueron capaces de desencadenar un ataque asmático mostrando una rosa de papel a un paciente que padecía hipersensibilidad al aroma de esta flor. Pero, como ya dijimos, existen autores que no dudan de la existencia de enfermos en los cuales es posible determinar una alergia, y en los que el suceso psíquico llena todo el primer plano. En estos pacientes, opina HOLLMANN que posiblemente se trata con frecuencia de una reacción vegetativa sobre una base fundamental psicógena, que sintomáticamente impresiona con una respuesta, por ejemplo, asmática, pero que etiopatogénicamente pertenece más a alteraciones respiratorias psicógenas. Para dicho autor, estos pacientes también podrían conceptuarse como ejemplo de neurosis vegetativas, en los cuales la reacción neurótica utiliza el árbol bronquial como órgano de respuesta.

Un autor de la experiencia del gran clínico que es JORES, cree que aún no ha podido ser hallado ningún factor exógeno de importancia que pueda ser considerado como causa originaria de la alergia. Cree el autor que el asma, por ejemplo, no es causada por la alergia, pues no es el asma la consecuencia de la alergia, sino más bien el hecho de que alguien, *frente a determinada materia* tolerada por millones de personas, y que no enferman por ella, a cierta edad, o *en cierto momento de su vida, se vuelve de pronto hipersensible frente a esta materia,* que hasta aquel momento había soportado normalmente. Para JORES, reside aquí el verdadero problema etiológico del asma.

Diversos autores, incluidos nosotros, han visto que los «tests» cutáneos, no sólo resultaron positivos en un grupo control alérgico-atópico, sino incluso en pacientes que presentaban síntomas psicosomáticos. Esta postura intermedia no es la que aceptan autores que, a nuestro juicio, pecan de exagerados, y, así, por ejemplo, queremos citar a ZIMMERMANN, quien piensa que, además de los pacientes con verdaderas psicoalergias, los hay con aparición psicógena en alergias específicas, sin que se pueda reconocer una relación entre estas dos posibilidades patogénicas. Para ZIMMERMANN existen incluso enfermos en que la exposición alérgica no provoca ataques y, sin embargo, sí los conflictos psíquicos; y, además, enfermos en los que no existe una sensibilización bacteriana, tratándose de verdaderas psiconeurosis. También BURDEN está convencido de la existencia de pacientes asmáticos, o con síntomas nasales de fiebre del heno, o con urticaria, eczema, etc., en quienes la reacción antígeno-anticuerpo no pudo ser demostrada. Igualmente, SAUL sostiene que cuando los instintos son reprimidos de una manera intensa, se puede provocar asma en personas no alérgicas. WILSON es de la opinión de que en el verdadero paciente alérgico, la irritación por un alérgeno no podría precipitar un ataque, si los estímulos psicológicos fuesen eliminados.

* * *

Como se puede comprender, el psicoanálisis será necesario para algunos de estos enfermos, pero resulta muchas veces engorroso, puesto que representa por lo menos cuatrocientas horas o más de estar en contacto con el enfermo,

y ello, desgraciadamente, no es posible en la gran mayoría de casos, bien por falta de tiempo por parte del médico, bien por razón económica por parte del enfermo. Digamos que en muchos de estos enfermos no será necesario un psicoanálisis, y sí tan sólo una buena historia clínica, como ya insistiremos.

También se puede observar muy a menudo que, a pesar de un perfecto psicoanálisis de la personalidad del paciente, y a pesar de descubrirse una génesis psíquica, o bien la puesta en marcha psíquica del asma, estos enfermos no curen. Para MITSCHERLICH, estos fracasos, no tan sólo no proporcionan un argumento contra la génesis psíquica, sino que contribuyen a dar un gran paso en la aclaración de las relaciones psicosomáticas, o sea, un indicio acerca de la autonomía secundaria sobre el suceso orgánico patológico. La consecuencia más importante que se deriva de esta limitación de un tratamiento psicoterapéutico es la de considerar que a menudo se trata de un proceso vanguardista yatrógeno de la enfermedad, la cual se convierte finalmente en intratable.

Cuando una enfermedad alérgica va en vías de convertirse en crónica, lo más prudente es sospechar en una influencia psíquica, y no tan sólo cuando todos los demás procedimientos terapéuticos somáticos han fracasado. Uno de los problemas más difíciles de la medicina psicosomática lo constituye la especificidad del conflicto emocional que estimula el suceso orgánico.

Por parte de diversos autores se sustenta que las relaciones entre psique y alergia no deben ser buscadas en síntomas de predisposición constitucional, sino en los trastornos del sinergismo dinámico de las fuerzas psíquicas, siendo HOLLMANN uno de los autores que más defienden esta postura. Según I. H. SCHULTZ, son de importancia en la génesis y mantenimiento de estos procesos, los reflejos condicionados, el miedo, factores de expresión, malformaciones complicadas y posturas viciosas de carácter neurótico, así como todos los trastornos del equilibrio psíquico.

Sobre todo, por parte de ALEXANDER, FRENCH, ABRAHMSON, MILLER, BARUCH, etc., se han descrito en el asma bronquial, y durante el tratamiento específico psicoanalítico, determinados conflictos personales debidos a la amenaza de una separación de la madre. Estos autores y muchísimos otros consideran el ataque asmático como un equivalente de gritos de angustia reprimidos, ante la pérdida de la madre, o sea, ante el peligro de tener que valerse por sí mismo. Avala tal conducta de los pacientes durante el análisis, el que, al principio, exista una suspensión de los ataques, pues hay alguien en quien el enfermo se pueda apoyar psíquicamente; pero, más tarde, cuando el paciente empieza a comprender su conflicto, los ataques vuelven a presentarse, e incluso son más graves.

En la casuística publicada por estos autores, casi todos sus pacientes estaban fuertemente sensibilizados alérgicamente; no obstante, después de un tratamiento psicoanalítico con pleno éxito, en la mayoría de los pacientes permanecía inalterable la reacción alérgica. Los componentes psíquicos de estos enfermos demuestran especialmente una necesidad por una buena madre, o una sed de afecto para estos niños. Es muy importante el ambiente familiar, pues en los hogares en donde existen conflictos, éstos son captados, a juicio de algunos autores, más fácilmente por los niños alérgicos que por los que no

lo son. Es muy frecuente el rechazo materno hacia el hijo, y en un gran número de casos, las madres han confesado con franqueza que sus hijos fueron accidentes que ellas no habían deseado. Son factores perniciosos las desavenencias de los padres, la muerte de parientes, nacimiento de otros hermanos, con el temor de que les quiten el amor materno, pérdida de uno de los padres, ya real, ya tan sólo supuesta o temida, así como falsas medidas pedagógicas, etc., etc. Todo ello son circunstancias que enrarecen el ambiente familiar y hacen que la génesis psíquica llegue a jugar un gran papel en el desencadenamiento alérgico.

Queremos indicar que determinados autores, como, por ejemplo, DUNBAR, se sitúan en una postura muy exagerada, avanzando demasiado en este terreno, pues dicen haber encontrado igualmente en el niño ya maduro afecto de asma, predominio de una conducta oral, es decir, sadística anal, la cual va ligada muchas veces con síntomas impuestos y una endeble organización del yo.

A todos los que interese estudiar con bastante profundidad el tema psicosomática y alergia, se les puede recomendar el libro de MILLER y BARUCH, aunque, desde luego, queremos señalar la postura exagerada que a veces estos autores imprimen en sus páginas. Debemos admitir que un proceso psíquico puede activar una reacción antígeno-anticuerpo, pero se condiciona previamente a ello la existencia de un antígeno o de un anticuerpo. Y, además, paralelamente a la existencia de ambos, se precisa de mecanismos especiales mediante los cuales quede fijado en el órgano de shock.

PASTEUR VALLERY-RADOT y su discípulo HALPERN, así como otros autores, por ejemplo MELLI, han demostrado como causa de esta fijación del anticuerpo, la existencia precisamente de una alteración hística. Es de gran interés que también en individuos así predispuestos, influencias psicocorticales, en el sentido de PAWLOW y sus discípulos, pueden originar tal clase de fijación y concentración en determinados órganos, pero, desde luego, sin la virtud de formar anticuerpo. Hasta qué extremo determinan o pueden dirigir factores psíquicos la selección de un órgano o una reacción alérgica, como, por ejemplo, la fijación de los anticuerpos, es una incógnita. Queda pendiente de respuesta porqué en un caso o en otro resulta un asma, un edema de Quincke, una colitis alérgica o una urticaria, etc. Parece como si la elección del órgano tuviese por base de la reacción alérgica causas biológicas tal vez hereditarias.

Después de lo dicho interesa preguntarse, ¿son todas las afecciones alérgicas, tributarias de la puesta en marcha por un mecanismo psíquico? Aquí se puede responder de una manera afirmativa. Somos muchos los autores que tenemos experiencia en este sentido, aunque hemos podido observar que existen afecciones alérgicas que se presentan más frecuentemente que otras, motivadas por un mecanismo psíquico. Así, por ejemplo, KRAFT y colaboradores, de 75 pacientes en los cuales un factor psíquico jugaba un papel preponderante, observaron 32 casos con asma, 14 con dermatitis atópica, 10 con rinitis vasomotora, 8 con urticaria, 7 con cefalea, 2 con una afección de Menière y 2 con conjuntivitis. Precisamente de estos 75 pacientes tratados por el

psicoterapeuta de su clínica, mejoraron extraordinariamente 41, y 15 se vieron libres de síntomas.

En cuanto al asma, ABRAHMSON incluso estima que, según la actuación de una particularidad característica o un tono emocional, existen seis tipos de asmáticos, a saber: el angustioso, el depresivo, el preocupado, el agresivo, el dependiente y el fóbico. Como ya diremos más tarde, posiblemente en vez de hacer tanta filigrana buscando las más diversas variedades de asma, que a fin de cuentas conducen a poco, mucho más importante es el dejar sentado que existe un componente psicógeno que puede poner en marcha al asma o demas afecciones alérgicas, y que, a la vez, existen otros mecanismos también capaces de poner en marcha estos procesos.

Por lo que se refiere a la urticaria puesta en evidencia por mecanismos psíquicos, es perfectamente comprensible si pensamos en el desencadenamiento de la misma mediante substancias activas del sistema nervioso vegetativo como es la acetilcolina, lo cual constituiría el puente para la influencia psíquica. Para HANSEN, el concepto de la urticaria psicógena, en su severa aceptación, debería ser reservado únicamente a aquella forma en la que un trauma psíquico pueda ser el único causante de su constitución primaria, y este autor defiende que no cabe la menor duda acerca de la existencia de una urticaria psicógena, si bien su frecuencia oscila siempre según el criterio, así como según las facultades y conocimientos del investigador. Es indiscutible que también la piel puede revelar los estados emocionales, a semejanza a como lo hacen otras partes corporales.

En lo que concierne a la urticaria y al eczema, por parte de algunos autores se ha llamado a estas manifestaciones, rupturas de la piel; desde luego, ruptura implica la idea de abrirse paso hacia algún obstáculo. SAUL y otros autores de escuelas psicoanalíticas, sobre todo americanas, han expresado que tales rupturas son muchas veces expresiones de hostilidad, o bien de otros factores que se abren paso por la barrera de la piel para expresar, mediante simbolismos físicos, lo que el individuo no puede o bien no se atreve a expresar mediante sus modales.

Como el jadeo en el asma se supone que representa deseos reprimidos de gritar, así, el llanto de la piel en el eczema y la urticaria, piensan los psicoanalistas que son manifestaciones de idéntica frustración. WILSON informó que fue capaz de demostrar que, en sus casos de urticaria, como también en sus asmáticos, el llanto podía remediar los ataques de ambos procesos y aparentemente podía reemplazarlos.

Se ha sugerido que las emociones, así como la inseguridad, ansiedad, hostilidad y delito, pueden conducir a la estimulación del sistema nervioso autónomo, y con ello sobreviene el sonrojar, sudar, experimentar picazón y excoriaciones.

Para los representantes de las escuelas psicoanalíticas, sobre todo americanas, la ira interna experimentada por el paciente por múltiples causas, se volvería exteriormente contra él mismo, conduciendo a una prolongación del eczema alérgico. Señalan estos autores la frecuente eliminación de la dermatosis alérgica, cuando cambia la situación emocional, lo cual a veces es cierto.

Un autor como MILLER, que se ha dedicado al estudio de esos temas de una manera especial, señala que, a semejanza de otros pacientes alérgicos, el enfermo de dermatitis atópica se ha comprobado que vive excesivamente temeroso de ser abandonado por su madre, o bien por la persona que él ha tomado como substituto de la misma: ello constituye una amenaza siniestra, desde los primeros días de la vida, cuando las satisfacciones alimenticias orales y los contactos cutáneos difusos con la madre, representaron para el pequeño una garantía de seguridad, y por razones imaginarias o reales, el paciente con dermatitis atópica, a medida que crece, siente inconscientemente que los contactos cutáneos le son negados, insuficientes, o bien insatisfactorios.

Por MILLER fue descrito el caso de una niña de dos años afecta de un eczema generalizado que suspendió el incesante rascar de su propia piel tan sólo cuando, sin advertirlo, arañó a su madre sin que ésta se diese cuenta. Fue entonces cuando quiso furiosamente desgarrar a su madre, pero tan pronto como ésta se opuso, la niña inmediatamente volvió a arañarse ella misma. Después de una erupción cutánea fortuita, ya sea inducida alérgicamente o no, había notado que ello atraía la atención de su madre, la cual podía interpretar como amor. Esta atención vino en la forma de aplicaciones locales a base de pomadas, compresas, etc., y tales manipulaciones trajeron determinadas satisfacciones a la niña, pero aún esto no calmaba su ansiedad, ya que dejaba sin tocar sus conflictos entre el hambre de amor y, según MILLER, el odio a su madre. De esta manera, a despecho de usar sus uñas para lastimarse a sí misma en lugar de hacerlo a su madre, continuaban sus sentimientos recelosos, a la vez que temía que ellos pudieran ser descubiertos; tales sentimientos la acompañaron a través de los diferentes cuadros del desarrollo psicológico de su crecimiento.

En un estado más tardío del desarrollo corporal, los niños atraen el foco sobre el área genital, o bien lo trasladan a la misma por la satisfacción cutánea del tacto. De esta manera, el niño con eczema usa frecuentemente todo su cuerpo, en lugar del área genital, para recibir la estimulación cutánea que él desea. En los niños ya mayores, o bien en los adultos con dermatitis atópica, pueden permanecer trazas de cualquier significado emocional procedente de cualquiera de los estados de su desarrollo psicológico.

A causa del gran aumento de pacientes afectos de fiebre del heno en estos últimos años, MITSCHERLICH cree en un papel nada secundario, sino muy preponderante, representado por el cambio de vida operado en estos tiempos, pues el mundo emocional ha quedado alterado mucho más profundamente por este cambio de época. ABRAHMSON es del parecer que, en los pacientes afectos de fiebre del heno, existiría un tipo específico de personalidad. Estos pacientes como grupo difieren del término medio en la incidencia de neurosis o síntomas neurósicos. El paciente polinósico es señalado por los psicoanalistas — con evidente exageración — como muy ansioso, ambicioso y obsesionado, existiendo autores que, a raíz de sus estadísticas, sustentan que los síntomas neurósicos en estos enfermos, se presentan con una frecuencia tres veces mayor que en el grupo control. Cuando la mucosa nasal está en un estado de hiperfunción como resultado de la tensión emocional, la rinitis infecciosa, o bien la exposición previamente repetida al polen atmosférico, así como

la adicional hiperfunción nasal que se engendra, puede producir alteraciones hísticas patológicas.

Después de un estudio psicoanalítico de 7 pacientes afectos de fiebre del heno, WILSON sugiere que el componente psicológico se basa en el desplazamiento de la curiosidad sexual desde la visual a la esfera olfatoria. Sucedería que los ojos y la nariz, que son los órganos de la curiosidad sexual, asumirían el carácter de los genitales sexualmente estimulados, con su congestión y secreción mucosa incrementada.

Un autor de la experiencia de WINKLER nos dice que son contadas en la literatura psicosomática las comunicaciones acerca de casos de rinitis vasomotora u otras alteraciones funcionales parecidas de la mucosa nasal. A pesar de esta rareza, se han citado ejemplos de miembros de la marina de guerra en los que la conducta de la mucosa nasal en circunstancias de grave sobrecarga psíquica corría pareja con temores agudos o crónicos, y HOLMES y colaboradores demostraron que en la fiebre del heno, aparejados a la alergia por el polen, juegan también un papel preponderante los factores psíquicos, tanto más, cuanto que las excitaciones psíquicas pueden llegar a provocar hiperemia, hipersecreción, hinchazón de la mucosa nasal y, con ello, una mayor sensibilidad al polen. Por lo visto, existen circunstancias parecidas a las de las otras afecciones alérgicas, en las que, al lado de la reacción antígeno-anticuerpo, pueden contribuir momentos psíquicos desencadenantes, o también, como en las distonías vegetativas, en las que se produce un enlazamiento entre la disposición constitucional y los factores psíquicos reactivos.

Recordemos el paciente señalado por MURRAY y BIEBERT. Se trataba de un muchacho que durante treinta y cinco días seguidos padeció continuos estornudos rebeldes a la terapéutica, comprobándose en él la existencia de factores reactivos alérgicos y psíquicos, alcanzándose con la psicoterapia un pleno éxito. Determinados autores han señalado la relación de la función de la mucosa nasal con el ciclo menstrual, habiéndose observado en mujeres un aumento de la circulación capilar de la mucosa nasal, con un aumento secretorio de los espacios cavernosos nasales durante la menstruación. Señalaremos que HUTERROTH observó una hiperemia de la mucosa nasal después de la administración de elevadas dosis de testosterona y progresterona. Precisamente apoyándose en los resultados de observaciones similares, y a raíz de sus propias experiencias psicoanalíticas. SAUL ha llegado a la conclusión de que una represión de los impulsos sexuales en la mujer, provocaría una alteración de la mucosa nasal.

Es también ilustrativa la historia clínica citada por WINKLER que tiene gran similitud con un caso descrito por HINSIE. En el caso de este último autor, se trataba también, como en el de WINKLER, de una muchacha que continuamente experimentaba la necesidad de sonarse y estaba descontenta de su nariz. Tanto en el caso de WINKLER como en el de HINSIE, los padres habían deseado tener un hijo y no una hija, y la habían educado como si se tratase de un varón. También la paciente de WINKLER se imaginaba poseer un apéndice facial de proporciones masculinas. Con todo, creemos muy juiciosa la conclusión de WINKLER, cuado previene contra la generalización por las experiencias obtenidas gracias a estos casos aislados. Es muy natural que

en cualquier caso de rinitis vasomotora, se deberá buscar ante todo la fuente originaria fisiológica y no la psíquica.

* * *

En cuanto al tratamiento psicoterapéutico de estos enfermos, debemos decir que muchas veces da excelente resultado, si bien el tratamiento psíquico, como ya dijimos, no debe empezarse cuando todos los procedimientos somáticos ya se han agotado, pues, de esta manera, se dificulta mucho la psicoterapia, y aún a veces se la hace imposible. La terapéutica aún tendrá más éxito si logramos, no sólo reconocer un alérgeno específico anafiláctico, sino, además, llegar a concebir la determinación psíquica de aquella sensibilización mediante una buena anamnesis, pues, así, muchos pacientes no deberán ser sometidos a un psicoanálisis profundo, por el hecho de que una minuciosa anamnesis nos puede bastar. Ésta se dirigirá en parte hacia una transformación de la personalidad neurótica total, así como también al logro de una sedación del sistema nervioso vegetativo excitado, en el sentido de una hipnosis o de un entrenamiento autógeno. Ambas conducirán al relajamiento; de esta manera la irritabilidad psíquica desaparece y la respuesta de los estímulos corporales vuelve a adquirir su sentido.

Naturalmente que los hechos clínicos muchas veces no son duraderos, y sucede así algunas veces debido a que los pacientes vuelven a sus preocupaciones anteriores, con lo que no se ha eliminado la verdadera causa. Con ello se quiere decir que el tratamiento psicoterapéutico debe ser lo más completo posible, y aceptamos que en algunos casos tendrán razón los psicoanalistas cuando atribuyen el fracaso de su doctrina a un mal tratamiento, si bien no es menos cierto que existen pacientes en los que un tratamiento psicoterapéutico, por completo que se realice, tampoco conducirá al éxito.

Según BERUSTIEN, no es aconsejable colocar al paciente en un estado profundo de hipnosis, ya que pocas personas consiguen dicho estado. De los tres estados de la hipnosis, el primero es el de la fatiga y abandono; el segundo, el de la catalepsia, y, el tercero, el del sonambulismo. Para la sugestión posthipnótica, el tercer estado es el mejor, pero la mayor parte del trabajo puede ser llevado a cabo en el segundo estado, y aun gran parte en el primero, que es cuando el paciente conoce exactamente lo que sucede y puede oir sonidos dentro y fuera de la habitación.

A tenor de la etiología emocional desencadenante de la alergia, se debe tener en cuenta el tratar la sed de afecto del paciente, así como el miedo, e igualmente reducir la ansiedad y el sentimiento de culpa, los cuales motivan que el enfermo bloquee la expresión de su cólera. También se debe ayudar al paciente a expresar esta ira, a fin de que con ello no se haga daño ni a sí mismo ni a sus semejantes, ayudándole a que reconozca el verdadero y real objeto de su cólera, sin ansiedad y sentimiento de culpabilidad. El psicoterapeuta también debe planear el tratamiento presente considerando la salud futura del paciente, su propia estimación y seguridad.

Se debe lograr un acercamiento tridimensional al complejo problema de la enfermedad alérgica, incluso mediante el uso de medicamentos tranquilizan-

tes asociados a las medidas clásicas, como son los procedimientos desensibilizantes. La mayor parte de los medicamentos tranquilizadores prestan buenos resultados (recordando naturalmente sus posible complicaciones) en esta clase de enfermos, siendo utilizados por nosotros el Ansiowas y el Saronamin. En este sentido, citaremos las estadísticas de PARISH, quien, en 12 enfermos alérgicos pediátricos, observó cómo en un 42'9 por 100 se alcanzaron resultados excelentes, y en un 57'1 por 100, los resultados fueron bastante buenos. En los pacientes adultos, en un 50'5 por 100 de ellos se alcanzaron excelentes resultados, y en un 46'5 por 100, los resultados fueron buenos, en tanto que no se obtuvo ninguna modificación en el 3 por 100 restante. Este autor, durante una semana administró placebos a 23 pacientes, después de la terapéutica con tranquilizantes, de otra semana de duración, y en 19 de ellos observó una pérdida de efectividad del tratamiento, en tanto que 4 no notaron el cambio; estos 23 pacientes habían respondido excelentemente al tratamiento inicial con Trilafon. Se presentaron efectos secundarios en un 17'6 por 100 de adultos y en un 3'6 por 100 de adolescentes, siendo lo más común la somnolencia. Nosotros podríamos citar estadísticas algo similares, por cuyo motivo hemos elegido las de PARISH.

* * *

De cuanto llevamos comentado hemos visto que un buen número de psiquiatras consideran a la alergia como un proceso a menudo de génesis psíquica, e incluso existen psiquiatras para quienes el factor psíquico desempeña un papel primario indiscutible. También hemos señalado que la inmensa mayoría de alergólogos nunca conceden un primer papel al hecho psíquico, sino que, a lo sumo, a veces le conceden un papel coadyuvante, e incluso algunos ni tan siquiera esto.

A nosotros, *como internistas, nos parece que lo mejor es el situarse en un término medio,* posición ésta que a veces es difícil, tanto para el alergólogo, como para el psiquiatra, por desconocer en buena parte cada uno de ellos muchos conocimientos de la especialidad de su oponente, y consideramos que es tan erróneo tener la mente cerrada a la importancia de los verdaderos factores alérgicos, como lo es tenerla cerrada a la importancia de los factores psíquicos.

Sustentamos que lo básico es el hacer una *perfecta historia clínica,* y cuanto más acostumbrado esté el médico a hacer buenas historias clínicas, tanto más descubrirá la causa del proceso alérgico.

De nuestros maestros, sobre todo centroeuropeos, y en especial del gran G. v. BERGMANN, hemos aprendido *que la historia clínica es un hecho fundamental dentro de la medicina.* En España, LAIN ENTRALGO también ha insistido sobre el particular. Cuanta más libertad se dé al paciente para exponernos sus problemas, sus inquietudes, o los hechos que él considera de importancia en la génesis de su enfermedad, tanto mejor habremos actuado para con el paciente, y la entrevista habrá sido más fructífera. Desde luego que para hacer una buena historia clínica es necesario concentrarse en el paciente, olvidando todo cuanto es ajeno a la consulta.

Por desgracia, vemos cómo existen alergólogos que apenas si conceden importancia a las explicaciones que les da su paciente, pues, para ellos, lo básico son las exploraciones complementarias. Por el contrario, vemos cuán supérfluas son a veces las sesiones de docenas de horas de duración entre el psicoanalista y su paciente, porque aquél se va por «las ramas de la psiquis», olvidando hechos que pueden tener una importancia fundamental en la puesta en marcha o en el origen de la alergia del paciente.

Ya dijimos ser cierta la posibilidad de que la formación de anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo sean influidas por reacciones nerviosas, mas no es posible apreciar un manifiesta relación psicológica entre la vivencia psíquica y la reacción antígeno-anticuerpo. La prueba de un alérgeno específico depende, en grado sumo, del interés y de la capacidad del médico, y de lo fidedigno de sus posibilidades diagnósticas, así como de los posibles errores del laboratorio y del experimento. Pero ello vale lo mismo ante la posibilidad de determinar la relación entre la alergia y sistema nervioso.

2.° El factor neural en la alergia

Como sabemos, el sistema nervioso vegetativo regula la actividad de todos los órganos aislados y, lo que es aún más interesante, de todas las células del organismo, resumiéndolas en una totalidad razonable. F. KRAUSS fue el primero que prestó un gran servicio al resumir los dispositivos reguladores, las hormonas, el sistema nervioso vegetativo y los sistemas físico-químicos, en su concepto del sistema vegetativo.

Estos dispositivos reguladores a los cuales el estudio de las vitaminas añadió las substancias activas del mundo ambiente, en cierto modo, las hormonas exógenas, y por otra parte el mesénquima en el sentido del gran clínico Nicola PENDE, son el fundamento necesario de la vida y de todas las actividades del organismo. Con mucha razón se ha afirmado que estos dispositivos reguladores son lo esencial en los procesos vitales, más que la evolución causal de los procesos físico-químicos en las células aisladas, sin negar todo el valor que entrañan tales procesos.

Una condición necesaria para la vida, así como un deber esencial de los dispositivos reguladores, es, como dice F. HOFF, el mantenimiento de las constantes físico-químicas necesarias para ella.

También en esta regulación influyen las glándulas endocrinas que, como sabemos, son reguladas por las hormonas supraordenadas hipofisarias (ACTH, tireotropa, gonadotropa, pancreotropa, etc.), las cuales, por su parte, se hallan vinculadas con los centros diencefálicos para constituir la unidad funcional del sistema diencéfalo-hipofisario, de la cual tanto se han ocupado PENDE, HOUSSAY, SELYE, F. HOFF, TONUTTI, BARGMANN, nosotros mismos, etc. En un plano superior se halla la región cerebral cortical tan valorada por PAWLOW y discípulos, y la esfera psíquica que recoge los estímulos procedentes del mundo exterior.

Conocemos igualmente que los centros nerviosos vegetativos influyen sobre la totalidad del sistema regulador por medio del simpático y del parasimpático.

Recordaremos también el mecanismo inverso que se puede producir igualmente, lo que representa un dato de gran trascendencia, y es cuando se actúa desde la periferia sobre el centro. Gracias a estas correlaciones se puede comprobar a diario y en ciertos sujetos que las vivencias anímicas. preocupaciones, emociones, sustos, miedo, etc. coadyuvan al origen de una enfermedad; por ejemplo, es sabido que un susto puede desencadenar un ataque de asma o urticaria, una afección tiroidea o bien un ataque colecístico, un parkinsonismo (ARASA), el recrudecimiento de una úlcera gástrica, una esclerosis en placas (ARASA), o bien una angina de pecho, etc.

La clínica nos ha enseñado que estos procesos anímicos no sólo son importantes como causa o desencadenamiento de la enfermedad, sino que toda enfermedad resulta inseparable de la historia del enfermo, y todo tratamiento anímico ofrece posibilidades de curación que nunca se deben menospreciar.

Se debe insistir que estas regulaciones, no solamente evolucionan en el sentido de que provienen de dispositivos reguladores supraordenados sobre los procesos de dirección de evoluciones subordinadas, o sea, en cierto modo de arriba abajo; también las evoluciones subordinadas actúan, como ya he dicho, de abajo arriba; y, en consecuencia, sobre el sistema diencéfalohipofisario y la corteza cerebral. Por lo tanto, no se produce una regulación causal en una dirección, sino un círculo de funciones. A su vez, el círculo de funciones reguladoras para las diversas glándulas, posee asimismo gran importancia dentro de las regulaciones vegetativas. Todos estos procesos se correlacionan con hechos psíquicos que, en parte, se hallan determinados y a la vez dirigidos por el diencéfalo, el cerebro mismo y, en menor medida, por el tálamo.

En la estructura del sistema diencéfalohipofisario (BARGMANN) es imposible distinguir con precisión cuándo termina el tejido glandular y empieza el nervioso y, por otra parte, es sabido que este sistema es el que proporciona el tono para la función armónica de las diversas glándulas endocrinas.

Se debe hacer hincapié en el hecho de que las glándulas endocrinas se hallan en íntima vivencia con el sistema nervioso autónomo, el cual es el que aporta su esfuerzo para que aquéllas segreguen, si bien el sistema vegetativo resulta también influido por el sistema glandular.

Transcendental es para nosotros que el sistema nervioso simpático eferente libera noradrenalina, combinada o no con adrenalina, bajo el estímulo de sus terminaciones nerviosas, en tanto que el simpático libera acetilcolina. La acetilcolina es liberada por la terminación motriz del nervio, estando contenida en vesículas de 0,04 micras. Una vesícula puede vaciar su contenido cuando se pone en contacto con el aparato subneural (membrana presimpática) y bajo circunstancias particulares. Ya normalmente, la sola agitación térmica puede ser el origen. La llegada de un influjo nervioso a la placa motriz multiplica durante una fracción de milisegundo la probabilidad de liberación del «quantum» de acetilcolina por varias centenas de millares. Disminuyendo la concentración del ion Ca^{++} y aumentando la del ion Mg^{++} en el medio externo se puede reducir la cantidad de «quanta» acetilcolínica liberada en cada excitación del nervio motor.

Posee un valor verdaderamente grande la circunstancia de que el sistema nervioso vegetativo, en sus más tenues arborizaciones, forme más o menos parte

de todo el organismo como retículo terminal vegetativo, comprendiendo así a cada célula mediante el contacto (no desconocemos que hay ideas en contra), que establecen sus filetes terminales. En estas tenues arborizaciones no cabe diferenciar las partes de ambos sistemas, o sea, del parasimpático y del simpático, pues a tanto llega su intimidad. Para los que opinan así (PH. STHOER, SUNDER-PLASMANN, etc.), esta tenue malla nerviosa es la expresión anatómica de la regulación de la entidad nerviosa hasta cada célula. Con ello se comprende la trascendencia de tales datos.

Demos la importancia necesaria al hecho de que todo el mecanismo de la regulación vegetativa puede ser puesto en acción por medio del impulso de la voluntad, actuando desde el cerebro, realizándose de esta manera todas las acciones superiores del hombre que están en relación con su personalidad, su voluntad y su conciencia, y ello por una actividad vinculada al sistema nervioso central, como órgano de las relaciones ambientales, y la regulación vegetativa como principio de orden en el interior.

Así, pues, se debe conceder una importancia capital al sistema nervioso vegetativo y también a todas las regulaciones, como lo hacen, por ejemplo, otros autores previamente mencionados, y nos atrevemos a sustentar que ninguna enfermedad se origina sin que sobrevengan cambios en las regulaciones.

La alergia en sí *es un estado y no un proceso*, siendo la disposición adquirida por una reacción distinta. La reacción en sí puede ser hiperérgica, hipoérgica o anérgica. Según el criterio del anatomopatólogo LETTERER, hay que hablar fundamentalmente de una alergia antígeno-anticuerpo, y de aquella forma que debe su origen a cualquier otra irregularidad de la respuesta irritativa, es decir, a una alergia disregulativa en la que no existe una reacción antígeno-anticuerpo, sino una excitabilidad del sistema vegetativo, con lo que puede ser intensificada o aun provocada clínicamente una alergia específica-anafiláctica con una reacción final antígeno-anticuerpo. Muchas veces esta alergia disregulativa es ocasionada por focos, en el sentido de una infección focal, o bien en el de un proceso focal no infeccioso. En este caso, la hiperergia vegetativa cursa concomitantemente con una hiperexcitabilidad psíquica. LETTERER no hace distinción entre la alergia anafiláctica-hiperérgica y disregulativa, sino entre la alergia antígeno-anticuerpo y la alergia disregulativa.

La alergia antígeno-anticuerpo abarca todo lo relacionado con las reacciones antígeno-anticuerpo, es decir, la reacción al anticuerpo anafiláctico y la reacción a los anticuerpos celulares también denominados alérgicos. Todo lo demás, en tanto sea alergia adquirida y no idiosincrasia, aquel autor aconseja agruparlo bajo la alergia disregulativa.

Mi antiguo maestro LETTERER afirma que la localización e intensidad, y ante todo también, el desencadenamiento de unas reacciones alérgico-hipérgicas, dependen en gran medida de las condiciones neurales, vasales y humorales, o sea, del mecanismo que tanto PENDE como nosotros consideramos, en buena parte, básicos para nuestra *Patología de la Totalidad*. Para LETTERER, la alergia puede ser interpretada como una parte de los llamados mecanismos de defensa del organismo, aunque, en realidad, la reacción alérgica-hiperérgica no es un mecanismo de defensa orgánico.

Hay algunos autores que no están del todo conformes con las ideas de LETTERER, y así, por ejemplo, SYLLA piensa que una división de la alergia en distintas formas (alergia disregulativa, idiosincrasia, etc.) sería un tanto superflua para la caracterización del estado alérgico, si bien cree sería distinto si, más allá de la disposición alérgica, se plantease la cuestión respecto al motivo de la alergización, la reacción alérgica y la enfermedad alérgica; en este caso, para SYLLA es posible la utilidad de estas denominaciones.

Concedemos valor al hecho de que un conocedor tan grande de la alergia, como es LETTERER, crea que la cantidad de los antígenos y anticuerpos reaccionantes no sea decisiva para el grado de la reacción alérgica. Por su parte, SPERANSKY rechaza totalmente el concepto de la alergia ya que, según él, está desprovisto de contenido, sin que merezca la pena el ser discutida. Opina, en principio, que el concepto de especificidad da lugar a una evidente confusión. Pero que si prescindimos del concepto «antígeno específico» y del de «sensibilización específica», queda destruido todo el edificio de la alergia.

Se admite por SPERANSKY que la facultad de formar anticuerpos es una función de la célula normogénica, no siendo posible el dudar de la capacidad de formar anticuerpos o cuerpos de reacción, en tanto sea posible demostrar estas substancias (o sus propiedades) en el suero o en el experimento. A juicio de KÄMMERER, no está todavía suficientemente aclarado el si a partir del ingreso del antígeno, el tono del sistema nervioso sufre una transformación tal que las células forman anticuerpos exclusivamente ante los estímulos nerviosos. Por otra parte, tampoco se conoce bien que éstos reaccionen con el antígeno. Sin embargo, es probable, como dice aquel autor, que el sistema nervioso también se sensibilice de forma específica, sin que sea tan sólo irritado de un modo genérico o sujeto a un cambio de tono.

Sorprende sin duda la posibilidad que en el estado alérgico, todas las células del organismo se hallen sensibilizadas y reaccionen frente al alérgeno. Como hay que sospechar que al ingresar el antígeno en el organismo, no podrá fijarse en todas las células del mismo, es muy sugestivo admitir una transmisión del estímulo a través de la red terminal nerviosa. De este modo se podría tal vez aceptar que las células pueden formar anticuerpos sin haber estado en contacto con el antígeno.

Si como el excelente inmunólogo H. SCHMIDT acepta que el sistema nervioso vegetativo es estimulado por la substancia química excitante (acetilcolina) formada en la reacción antígeno-anticuerpo, cabe igualmente aceptar que la excitación del sistema nervioso puede ser un fenómeno consecutivo al proceso celular químico previo.

Somos de la opinión de que el sistema nervioso vegetativo es capaz de influir sobre la producción de anticuerpos. Una actividad aumentada de los nervios parasimpáticos, o bien la administración de substancias farmacológicas parasimpaticomiméticas, podrá redundar en un aumento del título de los anticuerpos. En cambio, los agentes parasimpaticolíticos actúan con un efecto opuesto. Esto es probablemente también cierto respecto a las substancias simpaticomiméticas y simpaticolíticas, es decir, que la actividad aumentada del sistema nervioso simpático provocará una disminución del contenido de los

anticuerpos. Lo que aún no está perfectamente aclarado es hasta qué punto este mecanismo opera finalmente a través de la corteza suprarrenal, o bien si existe una aplicación alternativa.

A juicio de KÄMMERER, debe aceptarse en la primera relación antígeno-anticuerpo, después del primer contacto entre el antígeno y el anticuerpo, una estimulación simultánea del centro del vago.

Si se parte del concepto confirmado por las conocidas y repetidas investigaciones de P. STHOER y otros autores, que la fina red nerviosa que inerva todas las estructuras del organismo representa una unidad funcional, se debe concluir que el *diencéfalo,* a modo de centro superior, debe recibir inmediatamente la afectación del estímulo colinérgico, al principio localizado, actuando dicho centro como estructura autónoma superior, en forma directriz y reguladora.

Ante el hecho de que los músculos lisos y las células glandulares están en parte controlados por el sistema nervioso vegetativo, y dado que los capilares se hallan también inervados por dicho sistema, se han realizado múltiples investigaciones para establecer una relación entre ambos. Para RICKER es de una importancia capital la función vascular para el funcionalismo vegetativo que, con todo, se halla regido por el S. N. V. Por un lado, los enfermos alérgicos con frecuencia presentan síntomas de una regulación desordenada de su sistema nervioso vegetativo, en el sentido, por ejemplo, de alteraciones del ritmo cardíaco, de reacciones vasculares anormales, variaciones marcadas en la presión sanguínea, alternativas de diarrea y estreñimiento, ataques de sudoración profusa, etc.; son enfermos que se clasifican como pertenecientes a la llamada disarmonía vegetativa, o estigmatización vegetativa de nuestro maestro G. v. BERGMANN. Por otro lado, se ha establecido, de una manera explícita, que los síntomas alérgicos sólo pueden ser aparentes cuando se ha alterado el equilibrio del sistema nervioso vegetativo.

Puesto que una porción considerable de las llamadas manifestaciones alérgicas guardan un notable parecido con el efecto que hubiese ejercido la histamina en el sitio donde el síntoma ha hecho su aparición, y como sea que la desaparición de estas manifestaciones en órganos controlados por el sistema nervioso vegetativo puede conseguirse alterando el estado de equilibrio local entre los nervios simpáticos y ortosimpáticos, es útil conocer, en los órganos y tejidos principales, los efectos de la histamina y el estímulo del sistema nervioso simpático, así como el de los nervios parasimpáticos.

Para DANIELOPULOS, el papel de la acetilcolina estaría por encima de ser un «medio reaccional neuroquímico», ya que tendría el puesto central en la aparición de los fenómenos alérgicos, y así, para este autor, el asma sería una «neurosis acetilcolínica». La similitud entre el shock acetilcolínico y los fenómenos generales agudos de anafilaxia, son muy significativos. Señalemos que para LUNEDEI y otros autores, el punto central de la reacción neuroquímica sería la histamina.

Entre otros autores, THADDEA y STURN, señalaron ya hace años en el diencéfalo un punto central de conexión con los procesos alérgicos. Esta hipótesis surgió como resultado de los estudios practicados en sujetos portadores

de heridas cerebrales. Pero, en los ejemplos que citan estos autores, de migraña, epilepsia, shock, úlcera gástrica, susceptibilidad al tabaco, etc., en los enfermos afectos de heridas cerebrales, faltaba la demostración de que se tratase de procesos alérgicos genuinos, por lo que todavía no existe la demostración evidente de la existencia de un centro diencefálico especial para la alergia. Claro que no sería necesario un centro alérgico específico para las reacciones inespecíficas, sino más bien para la formación de anticuerpos y la sensibilización específica. Pero, de momento, falta la demostración de estos hechos, que quizá se podrían evidenciar mediante los electrodos utilizados por W. R. HESS. Ciertamente que no se pensará sólo en centros bien delimitados y fijos, sino en grupos reaccionales, como demostró genialmente el autor últimamente citado.

En sus estudios para demostrar la importancia del sistema nervioso en el marco de los procesos pulmonares, STURM se ha ocupado del asma siendo del parecer que el análisis del proceso broncopulmonar en este proceso evidencia que lo primitivo no es la contractura bronquiolar, sino la reacción neurovascular desencadenada por vía neural, mediante la histamina que es liberada en el tejido «shockado» de las venas más pequeñas, tanto pulmonares como bronquiales.

Es interesante que HOCHREIN clasifica el asma como una forma particular dentro su concepción de la «disarmonía pulmonar», es decir, como un apoyo neurovegetativo defectuoso o equivocado de la circulación pulmonar y, junto con TSUJI, sitúa el trastorno neurocirculatorio en el punto medio del asma. También es necesario señalar que JACQUELIN y TURIAF conceden una marcada importancia a los síntomas vegetativos concomitantes, relacionándolos con supuestos trastornos característicos del sensorio y de la psique, enlazando al mismo tiempo las diferentes formas de asma con la tesis diencefálica sostenida hace años por THADDEA y STURM. En estos últimos años se han podido conseguir determinadas diferencias mediante la investigación electroencefalográfica en el asmático, y así, PANZANI alude a trastornos de los centros mesodiencefálicos, apoyado por la actividad eléctrica de la corteza cerebral.

Señalaremos que en el asma existen reflejos alvéolovasculares que cierran el riego sanguíneo en aquellos sectores pulmonares mal aireados, ampliándolo en otras zonas de mejor aireación. Debido a ello tiene importancia la presión gaseosa alveolar, dando la impresión que este mecanismo no pertenece a un impulso nervioso.

Se podría deducir que una de las causas principales de la hipertonía pulmonar la constituye una continuación de hipoxia e hipercapnia, aunque tal mecanismo no puede ser admitido con certeza.

Para algunos autores, el tono de los bronquiolos estaría relacionado con sus vasos; la relajación de los mismos conduce a la vasodilatación y al aumento de la vasoconstricción. Tienen igualmente importancia las condiciones de la elasticidad pulmonar que se influencia por los movimientos torácicos, estando en relación con el volumen circulatorio y con el contenido gaseoso pulmonar. Por lo tanto, los factores nerviosos en la circulación pulmonar se encuentran tan proporcionalmente enlazados con la capacidad de aireación física, química y humoral, que para determinados investigadores, la hipótesis de que el asma

fuese un proceso neurocirculatorio, debe ser sólo aceptada parcialmente. No ignoramos que estamos aún en el principio de un campo movedizo y poco claro en el que imperan varias doctrinas, siendo menester no desconocerlas, incluso a pesar del consiguiente riesgo que supone el simpatizar con una determinada de ellas.

El factor vegetativo en el asma es de mucho peso, y son infinidad los trabajos que lo atestiguan.

Últimamente, DASKALOV y colaboradores han estudiado en 150 enfermos de asma bronquial la capacidad reactiva neurovegetativa mediante el dermograma eléctrico. En el intervalo exento de ataques, impera el tipo de la hiporreactividad simpática (61'3 por 100), en tanto que en el grupo control con personas clínicamente sanas, domina la normorreactividad simpática. Los indicios obtenidos durante el ataque han señalado una hiperreactividad simpática. Se llega a la conclusión de que el asma bronquial se presenta, la mayoría de las veces, en combinación con una hiporreactividad simpática; esta última es de condición neural y humoral. Ello constituye una base para el tratamiento del asma bronquial con la vista puesta en una alteración de la reactividad simpática de hipo- a hiperreactiva.

A juicio de STURM e igualmente nuestro, en tanto que las afecciones primitivamente diencefálicas tan sólo muy pocas veces provocan manifestaciones alérgico-asmáticas, la intervención de la corteza cerebral, bajo la ayuda diencefálica, es un fenómeno regular en todo asmático.

Aunque no aceptamos, ni mucho menos, en todo asma, un factor diencefálico primario, creemos que si bien muy raramente en determinados asmáticos el diencéfalo representa el principal factor. Incluso se deberá invocar esto en los pacientes con asma psíquica que hemos observado, la cual se puede comprender patogénicamente, considerándola un círculo funcional en el que se tiene que valorar a la periferia y al centro. En favor de estos determinados casos de asma diencefálica inclinan, sobre todo, los modernos tratamientos del asma y del enfisema que aprovechan la relación asma-corteza cerebral, mediante el reflejo condicionado, o el entrenamiento autógeno de SCHULTZ, o los cambios vegetativos del órgano central, por ejemplo, mediante la piretoterapia, con Pyrifer, Sufrogel, Piromen, punción lumbar, determinados shocks como el insulínico que habíamos practicado a menudo en nuestros años de Tübingen, o por el sulfato de magnesio endovenoso, etcétera.

La escuela rusa piensa que existen pruebas suficientes en el sentido que, las llamadas reacciones alérgicas orgánicas en el fondo son de origen nervioso obedeciendo por lo tanto a las leyes del sistema neural.

Por todo ello, la moderna enseñanza de la doctrina alérgica se va apartando cada vez más del factor humoral, dirigiéndose hacia los elementos vegetativos. En la alergia cerebral por ejemplo, y como ha enseñado con gran maestría el neurólogo PETTE, los elementos celulares vegetativos que se hallan situados en los grandes capilares tienen alterada su excitabilidad, originando con ello el estado inicial de la encéfalomielitis. Aquí, lo sensibilizado y lo que motiva el cambio de reacción son los elementos vegetativos de la corriente sanguínea, y no, como aún se acepta, las células. Lo que todavía

falta por aclarar es si los centros del diencéfalo participan en la misma forma que el sistema vegetativo periférico.

Hasta cierto punto se demuestra esta incertidumbre en el terreno de la alergia, en el hecho que el tratamiento del asma bronquial ofrece todavía grandes dificultades y, precisamente por ello, merece ser considerado cualquier método terapéutico que tienda a la mejoría de los resultados hasta ahora obtenidos con la terapia ordinaria.

También en el asma en particular, aparte otros procesos alérgicos, es recomendable el bloqueo novocaínico. BULATOW y ATANASJEVA han publicado las experiencias obtenidas con este método en 61 enfermos ya antiguos, con el que han observado buenos resultados, llegando a la conclusión que el bloqueo novocaínico debe ser considerado como un método de tratamiento patogénico del asma bronquial, actuando sobre la disposición reaccional del organismo, sobre el sistema nervioso vegetativo y, en parte, sobre el sistema nervioso central y la psique. Conjuntamente se recomienda, además, el tratamiento etiológico habitual, pues, en un elevado tanto por ciento, se demuestra también una infección de las vías respiratorias.

* * *

Es básico tener en cuenta que los procesos psíquicos y alérgicos no se presentan sin la colaboración del cerebro: ambos están en cierto modo interesados en el éxito de la discrepancia con el mundo y el medio ambiente, pero no están siempre adaptados cualitativa y cuantitativamente. Debemos conceder su justa importancia a lo transversal, o sea, el ataque antigénico, dando valor en lo que merece al antígeno, pero, a su vez, el alergólogo debe valorar lo vertical, o sea, lo que se inicia desde el cerebro. Al decir aquí «cerebro», queremos señalar, además, todo lo que se refiere a las correlaciones, tanto las que van de arriba abajo, como las que ya vimos van de abajo arriba. Esto nos conduce precisamente a valorar en lo que merece a las antiguas y modernas enseñanzas emanadas de los trabajos del gran fisiólogo Ivan PAWLOW.

Las observaciones que, según dijimos, determinados autores citan como originadas por una génesis netamente psíquica, sin que exista contacto alguno con antígenos, tan sólo se pueden explicar pensando que a los ataques puramente psicógenos han precedido unos auténticos fragmentos de shock gracias al previo contacto con un antígeno, entrando aquí en juego los reflejos condicionados de PAWLOW y sus discípulos.

Una función orgánica que en un principio evolucionase como reflejo incondicionado, puede presentarse también posteriormente como reflejo condicionado, cuando tan sólo sea invocada por un adecuado indicio característico. Es de esta manera cómo se pueden comprender los ejemplos ya clásicos citados por TROUSSEAU, OSLER y KATSCH.

Frente a una alergia monovalente, en un principio aún se pueden sufrir ciertos ataques, a pesar de la anulación de los antígenos, por el solo recuerdo de los mismos. Naturalmente que la mayoría de las veces se observará cómo posteriormente van desapareciendo tales ataques, de la misma forma a

como sucede en el experimento, en que con el tiempo se van perdiendo los reflejos condicionados, en el supuesto que no adquieran persistencia a causa de continuos estímulos incondicionados o indicios característicos intercalados.

No cabe la menor duda que los conflictos de diverso orden que es dable vivir pueden llevarnos a reacciones psíquicas que afectan de manera tal el sistema vegetativo, que se pondrá psíquicamente en marcha no sólo un asma, sino cualquier reacción alérgica, gracias al mecanismo córticovisceral de reacciones vegetativas, por experiencias emocionales. Aceptando la doctrina de PAWLOW, se puede hablar de una reacción psicocortical con una reacción vegetativa, y en todos estos pacientes, la exposición a los alérgenos coincidiría con un traumatismo psíquico, a la vez que posteriormente el efecto de los alérgenos continuaría existiendo también sin el traumatismo psíquico.

Mas no sólo la psique afecta al soma para producir respuestas psicosomáticas, sino que, a su vez, el soma afecta a la psique para producir respuestas somatopsíquicas. De esta manera, la alergia puede reaccionar sobre la psique ocasionando síntomas psicológicos: lo que no sería causa sino efecto. Aquí podrían originarse las diferencias de criterio, a la vez que los errores, entre alergólogos y psiquiatras con pensamientos precisamente demasiado unilaterales. También, a su vez, un círculo vicioso puede ser iniciado por el stress psicológico inducido, el cual puede afectar el soma.

Según la escuela rusa, el punto de actuación de los antígenos en el organismo, también pueden ser las terminaciones nerviosas, y no solamente las células del tejido conjuntivo activo del S. R. E., como lo acepta la antigua inmunología. Estos investigadores sustentan que en el proceso de intercambio entre antígenos y nervios sensitivos, los quimiorreceptores de los vasos sanguíneos son de una importancia esencial, cuya irritabilidad frente al antígeno correspondiente es capaz de alterarse en los distintos estadios del proceso alérgico. Los autores rusos señalan haber demostrado que la excitación en los diversos estadios del desarrollo de la alergia e inmunidad de las zonas vasculares reflexógenas, mediante antígenos, efectúa una influencia reflexógena sobre la producción de anticuerpos, variando de esta manera el número de leucocitos en la sangre; al mismo tiempo, es posible estimular reflexógenamente la actividad de los leucocitos mediante la administración de adrenalina. Las alteraciones de la sensibilidad de los quimiorreceptores a la influencia repetida de antígenos, ocupa un sitio importante en el mecanismo de los reflejos condicionados. BELAK ha llegado a la conclusión que, mediante la titulación de aglutininas, el tono del S. N. V., en el momento del ingreso del antígeno en el organismo, influye decisivamente sobre las características cuantitativas de la formación de anticuerpos; estas ideas han sido confirmadas por otros investigadores.

Estos reflejos condicionados aparecen solamente gracias a la influencia del antígeno sobre algunas terminaciones nerviosas sensitivas. Pero esto no basta, pues el estudio del problema de la regulación nerviosa del estímulo antigénico en el macroorganismo revela las legalidades de la transmisión y alteración del estímulo antigénico en las regiones centrales del arco reflejo. Estimula, además, la investigación de las alteraciones en los procesos de ex-

citación e inhibición del sistema nervioso central, en los diversos estadios del desarrollo de la alergia e inmunidad.

De especial importancia sería el hecho, si se demostrase con certeza, que la corteza cerebral fuese el órgano más importante para el desarrollo y curso de la reactividad alérgica. A este respecto son muy valiosos los experimentos de la alumna de PAWLOW, PETROWA. Esta autora parece haber demostrado, con la ayuda de determinadas influencias correlativas de los procesos especiales de excitación e inhibición, que es posible obtener una disminución importante de la resistencia frente a las infecciones cutáneas ordinarias, pues con ello se desarrollaron dermatosis, por ejemplo, eczemas y otros procesos.

El estudio de las reacciones alérgicas es posible que desemboque finalmente hacia el problema del posible mecanismo de la correlación entre los antígenos (alérgenos) y los miembros eferentes de los diversos arcos reflejos que se pueden poner en acción mediante tales antígenos; con otras palabras, existiría igualmente una correlación entre antígenos y nervios efectores. En relación con tales hechos, es importante considerar que los tejidos que producen anticuerpos tan sólo serían uno de estos nervios efectores que forman este complicado reflejo y que se pone en acción mediante uno u otro antígeno en el órgano en cuestión.

Como antes hemos mencionado, la irritación antigénica provocaría alteraciones reflectoras en el organismo. La penetración de un antígeno sería capaz de cambiar, tanto por vía reflexógena como por vía inmediata, la sensibilidad de todos los tejidos frente a los estímulos, así como a ulteriores acciones, tanto del antígeno correspondiente como de otros gérmenes.

El mecanismo de la sensibilidad del organismo frente a los alérgenos se puede aceptar bajo el punto de vista fisiológico de la irritación general, como un proceso de acumulación de pequeñas irritaciones subumbrales en intervalos retardados. Se puede suponer que las grandes moléculas de éste o aquel antígeno, que llegan al organismo, ejercen frecuentes pero muy débiles efectos hísticos, y en primer lugar, como dijimos, a las extremidades de los nervios sensitivos.

Las investigaciones electrofisiológicas en tales tejidos han demostrado que el estado de la sensibilización frente al suelo, provoca una determinada disminución de la reobase y un determinado aportamiento de la cronaxia del nervio, lo que indicaría una labilidad funcional aumentada del mismo en el estado alérgico. RAFIKOW estudió el carácter de las alteraciones de la labilidad neural durante la sensibilización.

Conocemos la importancia trascendental de la corteza cerebral, capaz de alterar, entre otras, las reacciones viscerales por dos caminos: bien sea por la «puesta en camino» de BYKOW (cuando el impulso cortical levanta el funcionamiento), o, por el contrario, mediante el mecanismo de «corrección» (un órgano en actividad puede ver a ésta modificada por una solicitud cortical). En estos casos, el papel que desempeña el sistema nervioso vegetativo en las regulaciones representa sólo una parte de este sistema, del cual probablemente la corteza cerebral sería el centro superior.

Tiene gran importancia que BYKOW haya logrado descubrir también reflejos a partir de los receptores situados en los órganos internos, calificándolos

de reflejos interoceptivos, siendo aquí lo interesante que la elaboración de ciertas respuestas viscerocorticales pone en acción lo inconsciente. Resulta lógico ver en la existencia de reacciones viscerocorticales primitivas el eslabón psicológico que proporciona al inconsciente un control biológico.

Es interesante la existencia de reflejos condicionados interoceptivos inconscientes, conociéndose igualmente la intervención reguladora de la corteza en los procesos visceroviscerales. BYKOW y sus discípulos han demostrado que los impulsos corticales pueden ser lo bastante fuertes para provocar, no sólo la inhibición de las respuestas viscerales, sino incluso su inversión.

Entre la corteza y el diencéfalo, que como se sabe juega el trascendental papel de presidir la vida vegetativa, existe la intervención del tálamo, encargado, conjuntamente con la corteza, del control emocional. Precisamente el diencéfalo regula el aspecto vegetativo así como visceral de la emoción, en tanto que el tálamo parece encargado de la emoción misma.

Una posible explicación bioquímica acerca los efectos psicológicos en la alergia podría residir en la consecuencia del stress psicológico al actuar en el eje hipófisis-corteza suprarrenal. Si, como hemos dicho, el diencéfalo regula la emoción, el estímulo que se origina afectará a la hipófisis y, mediante las hormonas adrenocorticales, afectará la secreción de la glándula suprarrenal, a la vez que otras glándulas endocrinas, mediante otras hormonas. Estos procesos, conjuntamente a los efectos de los esteroides segregados en la alergia, sugieren un interjuego en relación con la afectación de la homeostasis.

La escuela de BYKOW defiende que los innumerables agentes y mecanismos en dependencia externa e interna del hombre, determinan el desarrollo psíquico mediante la creación de cadenas de reflejos condicionados que precisamente serían uno de los elementos básicos de nuestra *Patología de la Totalidad*.

Recientemente parece haber sido demostrado que las lesiones experimentales de determinadas áreas cerebrales previenen, o bien reducen, la anafilaxia, posiblemente por una alteración en la producción de anticuerpos. Es indudable que si ello fuese cierto, su importancia podría ser muy grande, demostrándose el valor preponderante de las interrelaciones entre la psique, la alergia, y aun el papel de la infección, circundando todo ello el papel diencefálico.

También queremos señalar la importancia que para la Alergia tiene el trastorno de la permeabilidad capilar en el sentido de nuestro maestro EPPINGER. Las alteraciones celulares que se producen en los tejidos objetos de shock, y en la reacción antígeno-anticuerpo, al mismo tiempo que la excitación del parasimpático, provocan siempre el mismo cuadro de shock anafiláctico con arreglo al tejido de shock correspondiente y con los demás diversos antígenos. Este cuadro consiste, ante todo, en procesos de motilidad de los órganos efectores. En este sentido es trascendental el aumento que se produce de la permeabilidad capilar (con su alteración iónica y su repercusión en la liberación, sobre todo, de acetilcolina), la exudación y la inhibición del tejido conjuntivo.

Además, conocemos, como se estudia en otra parte de este libro, el valor de la constitución en la alergia, la que está genéticamente determinada. La

constitución imprime su característica sobre los mecanismos inmunológicos, como se evidencia por la presencia de anticuerpos anormales (reaginas), imprimiendo también su característica sobre los mecanismos neurales y hormonales, que, como ya hemos repetido, entran ambas en escena en la mayor parte de los estados alérgicos. Igualmente, la constitución actúa sobre el desarrollo emocional alérgico, como se pone en evidencia por las respuestas emocionales características que acompañan a las derivaciones inmunológicas y fisiológicas.

Se debe aceptar la posibilidad de diferentes factores condicionadores que influyen de manera indiscutible en el efecto anormal de diversos agentes patológicos en potencia. Estas condiciones pueden ser la consecuencia de estímulos externos o ambientales. o bien de factores internos y aun emocionales, vivencias psíquicas que, con sus efectos simultáneos, pueden actuar de forma condicional.

* * *

Resumiremos diciendo que si bien no está probada ni mucho menos la génesis puramente psíquica de los anticuerpos alérgicos, ello no quiere decir que se tenga que desechar la instauración de fragmentos de shock debidos a representaciones psíquicas, ya que está demostrada la producción de acetilcolina y de histamina y, por lo tanto, la aparición de signos de shock a causa de un mecanismo psico-córtico-diencéfalo-hormonal-vegetativo-humoral, conjuntamente a la característica conferida por la constitución, por lo tanto, con la presencia o no de antígenos.

Naturalmente que el estado alérgico se podrá interpretar en unos casos, como «alergia vera» (casos con antígenos), o bien como «paraalergia» (cuando falten tales antígenos). Ésta es la postura que consideramos como más probable, al menos en el estado actual de nuestros conocimientos.

Creemos que el estado alérgico, concebido tal como lo hace LETTERER, entraría dentro la doctrina que PENDE y nosotros hemos creado bajo el concepto de *Patologia de la Totalidad;* o sea, el proceso interesa más o menos a todo el individuo, verticalmente, con una fisiopatología que alcanzaría no sólo lo neural (en el sentido más amplio, o sea, cortical-diencefálico y vegetativo), sino, igualmente lo hormonal, basal y humoral, a la vez que lo mesenquimal y lo iónico, conjuntamente a lo psíquico y constitucional, sin olvidar el medio ambiente, con sus múltiples facetas, como los stress mas diversos, como el «Aran» señalado por URBAN, entre otros autores. Así, pues, a nuestro juicio, son múltiples los mecanismos que pueden influir en el estado alérgico.

La alergia en el Trópico

Por M. SALAZAR MALLÉN. México

Los Trópicos son dos líneas imaginarias paralelas al Ecuador terrestre y situadas al Norte y al Sur, respectivamente, a una latitud de 23° y 27'. El «clima tropical» se caracteriza por su estabilidad a lo largo del año; en el trópico las estaciones son poco marcadas, la temperatura media mensual es siempre superior a los 18° C, y la humedad relativa es, en general, mayor del 70 por 100. Sin tomar en cuenta los casos de excepción constituidos por los desiertos y por las mesetas cuyo régimen climático presenta diferencias con el descrito, puede imaginarse a los territorios tropicales cubiertos perennemente por una flora constituida en la selva por angiospermas, lianas y epifitas; en el bosque, por angiospermas desnudas, sin enredaderas ni parásitos, y en la sabana, por plantas herbáceas, escaseando, aunque sin faltar de modo absoluto, los zacates y las malezas, más propios de los climas templados (VIVÓ, 1949). La humedad y la temperatura uniformemente tibia garantizan, en fin, la vida microscópica de los mohos y facilitan la constante descomposición de la materia orgánica.

Las zonas más cercanas al Ecuador disfrutan de una «calma ecuatorial» que se rompe más al norte, en donde las masas de aire caliente tropical y de frío de origen polar, al encontrarse, constituyen «frentes» caracterizados por la coexistencia temporal dentro de un área relativamente pequeña, de sectores movibles entre los cuales la temperatura, la presión barométrica y el régimen de lluvias cambian significativamente y siguiendo un proceso bien definido (BRUNT, 1948).

Las anteriores consideraciones señalan desde ahora algunas de las particularidades de los alérgenos del trópico, precisando el contraste entre las manifestaciones típicamente estacionales de la alergia polínica de las zonas templadas causada sobre todo por zacates y por hierbas cuyo ciclo vital es anual, y los síntomas más o menos perennes propios de los habitantes del trópico, en donde los pólenes como alérgenos tienen un papel accesorio.

El tema de la «Alergia en el Trópico» no permite, pues, un desarrollo ortodoxo: estudio de la flora alergénica, riqueza atmosférica en pólenes, conocimiento de los hongos atmosféricos alergénicos, síntomas de la alergia de las vías respiratorias y su relación con la estación y, a continuación, análisis de los factores perennes y de los accesorios: polvo, alimentos, infecciones, alérgenos por contacto, participación del sistema nervioso en las alergias, etc. A lo dicho, que se relaciona solamente con las diferencias en el método descriptivo, hay que añadir todavía las situaciones que se desprenden de las características del clima tropical: influencias meteorológicas, flora, fauna y población (rara y

susceptibilidad), son estas últimas las que en realidad singularizan desde el punto de vista de la alergia la región del mundo que nos ocupa y es a ellas a las que vamos, a continuación, a referirnos.

a) Raza y alergia

El mundo moderno y nuestra civilización tienden a borrar cada vez más el confinamiento del hombre desde el punto de vista geográfico. Los negros y los hindúes, habitantes por excelencia del trópico, se encuentran ahora en importante proporción en países con clima predominante o exclusivamente templado, como son los Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra, mientras que un número considerable de blancos habita en las zonas tórridas. Ahora bien, los estudios estadísticos señalan la innegable participación de los factores constitucionales en el desarrollo del asma, por lo cual resulta de interés examinar la posibilidad de que exista una mayor o menor predisposición de las razas de origen tropical para las alergias.

1) *La alergia en los negros:* Los negros se sensibilizan fácilmente mediante el experimento. KAILIN y colaboradores (1947) llevaron a cabo estudios en individuos de las razas negra y blanca, inyectando en ambos grupos antígeno de *Áscaris* y observaron comparativamente la formación de anticuerpos sensibilizantes de la piel, concluyendo que los negros forman reaginas más rápidamente que los blancos. Por su parte, DERBES y ENGELHARDT (1943) estudiaron las admisiones hospitalarias por asma según la raza, y encontraron valores un poco inferiores para los individuos de color.

2) *La alergia en los indígenas americanos:* La mayor parte de los indígenas americanos habita el trópico, dándose en la República mejicana el caso de convivir en el mismo ambiente, permitiendo una comparación relativamente fácil, individuos blancos e indígenas puros. En lo relativo a la capacidad de formación de reaginas puede afirmarse con KAILIN y colaboradores (1947) que los indígenas tienen un comportamiento que no los singulariza del de los blancos, lo cual sí ocurre en lo tocante a la morbilidad alérgica, la cual es excepcional en lo tocante al asma infantil y a la de dermatitis atópica en nuestra población nativa.

3) Los padecimientos alérgicos y en particular el asma, son frecuentes en los nativos de la India y en los cingaleses, así como en Saipán (asma infantil) y en los habitantes de las islas del Pacífico del Sur (Micronesia) (BLUE, 1946).

b) Factores climáticos y alergia tropical

Existe una relación directa entre la presión atmosférica e inversa entre la humedad del ambiente y la densidad de la sangre, fenómeno que puede considerarse como factor accesorio en el desencadenamiento de las crisis asmáticas, favorecidas por la dificultad de la circulación pulmonar (BLACK y BRADEN, 1936).

BAKER (1948) habla de la mejoría de los alérgicos habitantes de la Ciudad de México (clima templado), en el trópico (Veracruz), atribuyéndola al efecto comparativamente adverso de la altitud (Ciudad de México, a 2.240 metros sobre el nivel del mar), pero CORTRIGHT, HURWITZ y BETTS (1942), haciendo en cobayas experimentos de sensibilización y de choque, en condiciones atmosféricas controladas, no encontraron —alterando la presión, la temperatura y la humedad— diferencias de comportamiento dignas de mención de los animales.

Por nuestra parte, y para el caso de la costa tropical de México, hemos observado como fenómeno muy importante la manifestación de síntomas asmáticos en relación con el movimiento de masas de aire frío, de origen polar, hacia nuestras latitudes; en los muy numerosos y típicos ejemplos que son de nuestro conocimiento, los pacientes originarios o simplemente residentes en algún punto costero al sur del Trópico del Cáncer, pueden mantenerse en estado satisfactorio de salud, hasta la época de «nortes» (meses del invierno), cuando en ocasión del cambio meteorológico y aún antes de que sean aparentes los aspectos más bruscos de la perturbación (enfriamiento de la atmósfera y lluvia en particular), presentan gradual y progresivamente síntomas asmáticos cuya duración coincide en términos generales con el meteoro.

Ahora bien, desde los estudios de JIMÉNEZ-DÍAZ (1930) atribuíamos estos casos de asma al clima marino y en particular a la presencia de esporos de hongos en la atmósfera húmeda de la costa, hipótesis válida desde el doble punto de vista de la relación precisa de las molestias con el sitio geográfico y con la mayor abundancia de reacciones cutáneas para los mohos en nuestros pacientes, pero como KAHN y FREZZI (1957) apuntan, la relación casi «instantánea» entre los fenómenos bronquiales y los cambios atmosféricos no puede explicarse ni por la movilización brusca de esporos de hongos (la cual no ha sido verificada), ni por la germinación violenta de los mohos, lo cual hace pensar en la concurrencia de dos factores: una sensibilización a los antígenos del ambiente participando como causa principal y, accesoriamente y actuando como desencadenante, una baja barométrica brusca con descenso de la temperatura. Nos inclinamos a dar en estos casos un papel preponderante a los antígenos, no sólo tomando en cuenta los ejemplos típicos de alergización a los mohos y a los polvos locales en los pacientes de las regiones húmedas y calurosas de nuestro país, sino también en virtud de los efectos favorables que sobre los síntomas respiratorios imputables a los «nortes» tiene la desensibilización con los alérgenos de mohos y del polvo local.

La anterior observación toca el importante asunto de los alérgenos locales y, al respecto, vale la pena señalar los estudios de HARSH (1951) acerca del singular poder antigénico del polvo de San Diego (California), población caracterizada por la humedad y lo tibio de su ambiente y las observaciones de ORDMAN (1957) en lo que hace a la relación del asma observada en las mesetas elevadas del interior del Continente.

De acuerdo con nuestra opinión existen, según el clima, diferencias antigénicas entre los polvos caseros. Los antígenos de polvo de los lugares tropicales disfrutan, en comparación con los obtenidos en las zonas templadas, de mucha mayor actividad; su empleo en el diagnóstico permite descubrir casos

de alergia que, mediante la investigación con los antígenos de rutina, resultarían negativos y su utilización en el tratamiento ha simplificado la evolución de numerosos casos nuestros.

TABLA I

Comparación de las reacciones positivas para tres polvos de diferente origen, en sujetos con alérgicas respiratorias y residentes en diversos lugares.

Pacientes residentes en:	*Reacción positiva Jalapa*	*Intensa Torreón*	*Al polvo de: México, D. F.*
Jalapa (tropical húmedo): 42 casos	22 (52 %)	4 (9 %)	13 (30 %)
Torreón (tropical seco): 17 casos	8 (47 %)	1 (5 %)	5 (29 %)
México, D. F. (templado lluvioso): 102 casos	47 (46 %)	12 (11 %)	18 (17 %)

(Tomada de RODRÍGUEZ, *Alergia*, 5: 19, 1957).

c) Pólenes alergénicos de interés en el trópico

Pese a lo dicho al principio del presente capítulo en relación con el interés secundario de los pólenes como factores de alergias respiratorias en los trópicos, conviene señalar que diversos autores han apuntado su interés como causa de fiebre de heno y de asma en diferentes lugares tropicales. El motivo de la aseveración hecha en primer lugar no es el hecho de que la flora típicamente tropical no comprenda las especies que en las zonas templadas son causa importante de alergias respiratorias, ya que este tipo de vegetación suele ser abundante en el clima cálido y húmedo *(C. dactylon)*. Si las polinosis tienen un interés secundario en las zonas tórridas, es en virtud de que la humedad del aire, aumentando el peso de los granos de polen, estorba su vuelo, y también porque las especies vegetales propiamente tropicales están representadas, sobre todo, por plantas cuyos pólenes son entomófilos, lo cual da una importancia relativa a las flores de ornato y, sobre todo, a los árboles cercanos a las habitaciones.

Según CASTELLANI (1938), en el trópico habría que tomar en cuenta especies de *euphorbia, eragrostis, cynodon dactylon* y *schinus molle*. Para RODDIS (1939) importarían, en el territorio de Hawai, *cynodon dactylon, hibiscus*, la palma real, la datilera, la algarroba, la caña de azúcar y el mango. Gay CURTS y NORRIS (1941) hicieron un estudio de los pólenes del aire de las Bermudas e identificaron granos de *juniperus bermudiana, myrica cerefera*l y de algunos pastos; el primero alcanzó, durante los meses del otoño, una concentración de hasta 7.000 granos por centímetro cuadrado, pero no produjo alergias; tampoco observaron los autores síntomas alérgicos imputables a las otras plantas. ZIVITZ (1941) señala la presencia en Cuba y en Florida de las *casuarinas equisetifolia* y *lepi dipholia*, productoras durante el invierno de abundante polen, desprovisto prácticamente de poder alergénico. Ter HEEGE (1941) apunta, en las Indias Orientales Holandesas, la importancia de los pólenes de *sorghum andropogon*, maíz, café y tabaco, e insiste en la irregu-

laridad de la polinización de estas plantas en el trópico y en la falta de relación precisa entre la sintomatología y la época del año. GRECO y OLIVEIRA LIMA (1944) señalan, para Río de Janeiro, una temporada de zacates de mayo a junio, con una concentración de granos de hasta 65 por 1,8 cm², pero en trabajos posteriores indican la rareza de las polinosis. ORDMAN (1945) ha precisado la presencia del polen de ciprés como causa de alergias respiratorias en el África del Sur.

En Cuba, QUINTERO FOSSAS (1955) dice haber registrado como alergénicos los pólenes de zacates, a cuya cabeza coloca a *cynodon dactylon,* y aclara que, pese a ser la isla un sitio en donde el cultivo principal es la caña de azúcar, no conoce un solo caso de alergia para el polen de esta última.

Las hierbas alergénicas tienen poco interés, pese a existir con alguna abundancia *ambrossia eliator;* ciertas especies entomófilas producen síntomas en los individuos que establecen contacto estrecho con las mismas *(parthenium hysterophorus, viguiera helianthoides).*

En cuanto a los árboles, se registran casos debidos a una morácea *(chlorophora tinctoria)* cuyo polen es altamente alergénico y da reacciones cruzadas con quienes tienen alergia clínica, para el árbol de la mora *(morus nigra).* Los árboles de mango *(mangifera índica)* y las palmas *(roystonea regia* y *phoenix dactylifera)* producen abundante polen que apenas es alergénico.

En el Brasil las polinosis parecen ser excepcionales, habiéndose descrito hasta el año de 1946 solamente dos casos (MENDES y OLIVEIRA LIMA y GRECO). ROCHE e SILVA (1946) dice haber expuesto láminas en las ciudades de Belo Horizonte, Río de Janeiro, Salvador, Virginha, Barbacena, Juiz de Fóra y Campinas, observando durante el fin de la primavera la presencia de granos de zacates en concentraciones de hasta cerca de 120 por 1,8 cm² por día, los predominantes fueron, una vez más, *cynodon dactylon* y *melinis minutiflora.* En este país parecen no tener importancia para la alergia los árboles y las malezas, pese a que en Sao Paulo existe en alguna cantidad, en el otoño, polen de *ambrossia* (MENDES).

En la República mexicana, según se desprende del estudio de conjunto de CUEVA (1951), existen en todo el país, incluyendo sus costas cuyo clima es tropical, *cynodon dactylon* y alguna variedades de *sorghum;* entre las hierbas y las malezas sobresalen algunas *amarantáceas (a. spinosus* en particular) y diversas *ambrosiáceas.* El examen del contenido en granos del aire de un sitio típicamente tropical (La Huerta, Estado de Jalisco), está ejemplificado en el trabajo de BLACKALLER (1955), según el cual la atmósfera tiene pólenes de *gramíneas* durante el fin de la primavera (hasta 80 granos por centímetro cuadrado y por día); las *ambrosíneas* dan algunos granos a principios del verano, y a lo largo de todo el año se encuentran pólenes del grupo *chenopodium amaranthum;* el autor observó también, sobre todo durante la primavera (abril y mayo), muy abundantes granos de *ricinus comunis,* sin faltar ejemplares de *pinus, fraxinus, quercus, morus, cupressus, alnus* y *acacias,* todos éstos siempre durante el invierno y al principiar el año.

Desde el punto de vista de la Patología nos apresuramos a confirmar que, pese a que no faltan en nuestros lugares tropicales granos de pólenes de

plantas consideradas como alergénicas, las polinosis propiamente dichas son infrecuentes en nuestro trópico, debiéndose los casos, sobre todo, a *cynodon dactylon* y a *amaranthus*.

d) Hongos atmosféricos alergénicos en el trópico

Los hongos atmosféricos han sido motivo de estudio cuidadoso en algunos lugares tropicales. La participación de estos alérgenos en las alergias respiratorias y en las cutáneas (dermatitis atópica), actuando en ambos casos como inhalantes, está fuera de duda, de aquí que sea de tanto interés señalar la rareza de los esporos de hongos en la atmósfera de Alaska (Durham, ciudades de Juneau, Nome y Fairbanks) cuyo clima es templado y frío, en comparación con los hallazgos en los climas menos rigurosos y en los tropicales.

En Cuba, los antiguos estudios de CADRECHA y QUINTERO FOSAS (1939) apuntan algunas características de interés en relación con el problema de la diseminación de los esporos de mohos según la temperatura, la presión atmosférica, la humedad del ambiente y la nublazón; los investigadores cubanos observaron, en efecto, una relación directa entre temperatura y nublazón y riqueza del aire en la humedad. Las especies más notables son, para la Habano, según QUINTERO (1955), *alternaria, hormodendrum, chaetomium, monilia, spondilocladium, helminthosporium, fusarium, rhizopus nigricans, acrothecium, mucor, cephalotecium, phoma, cephalosporium, spicaria, nigrospora, penicillium* y *aspergillus*, y en Cuba los hongos, con el polvo casero, constituyen alérgenos muy importantes y de mayor interés que los pólenes (QUINTERO). Existe en la ciudad de La Habana una estación «de mohos» de octubre a febrero, época durante la cual son muy abundantes los esporos y en la que los enfermos asmáticos y alérgicos a este tipo de antígenos empeoran (CADRECHA y FERNÁNDEZ DE CASTRO).

En el Brasil existen estudios sobre los mohos atmosféricos llevados a cabo por ALEMIDA y FAVA NETTO, OLIVEIRA LIMA, ORTIZ PATTO, PASSARELLI, MURANDA y CASTRA y DA SILVA, MENES, PINTO, CARDOSO y LUCCHETTI (1956); en Río de Janeiro predominan *aspergillus* y *alternaria*, y en Sao Paulo, *hormodendrum* y *penicillium;* en Santos la flora es semejante a la anterior (predominio de *penicillium* y de *hormodendrum*), pero abunda también *aspergillus*. En contraste con los lugares templados (medio oeste de los Estados Unidos), los estudios de Brasil muestran la rareza de *alternaria*.

En Costa Rica (San José), EVANS y RUIZ (1955) encontraron, sobre todo, *hormodendrum* y después *penicillium, aspergillus*, etc.

En Honolulú (Hawai), MYERS (1956) encuentra, en primer lugar, *hormodendrum* y, después, *aspergillus, monilia, penicillium fusarium, tórula*, etc.; una vez más, la *alternaria* es rara en esta latitud. El autor no observó relación entre las molestias de la población asmática (niños) y el contenido atmosférico en esporos y el número de los últimos resultó muy inferior al encontrado en Cuba.

En México se cuenta con los estudios de BLACKALLER (1955), quien examinó la situación simultáneamente en sitios con clima tropical y con clima

más bien templado. En los primeros (Puerto Vallarta, La Huerta) predominaron *hormodendrum, penicillium* y *aspergillus*, siendo infrecuente también *alternaria*.

e) Parasitosis y alergia respiratoria

Desde 1930, SUÁREZ, de Puerto Rico, informó acerca del asma causada por la infestación por *bilharzia* y desde entonces se conocen otros casos de alergia respiratoria (asma sobre todo) causados por tremátodos *(shistosoma haematobium* y *s. mansoni)*. Se ha calculado que en el Valle del Nilo hay no menos de 10 millones de sujetos parasitados por *bilharzia*, de aquí que resulten ilustrativos los casos descritos en Egipto por MAINZER (1938), quien encontró en sus pacientes los síntomas asmáticos bronquiales característicos, leucocitosis hasta de 34,800 con eosinofilia de hasta 73 por 100, síntomas vesicales (hematuria) y huevecillos del parásito en la orina. Los enfermos curaron en el plazo de algunos meses bajo la influencia de la fuadina, droga que también normalizó el número de leucocitos y que redujo la eosinofilia. El autor señala la posibilidad de urticaria como reacción al parásito.

Según BLUE (1946), el asma por *áscaris* se observa en Guam y en Samoa y al respecto resulta de mucho interés la descripción de síntomas asmáticos y bronconeumónicos observados por HEMMINGG en los parasitados por lombrices (HEMMING, 1956) y el caso de eosinofilia crónica, con infiltraciones pulmonares y necrosis hepática debida a infestación por áscaris, señalado por LERINGIERO y GYORGY (1947); el enfermo observado por estos autores sufrió biopsia del hígado y curó después de vomitar una lombriz.

WRIGHT y GOLD (1946) analizaron la sintomatología de 52 enfermos con helmintiasis cutánea, encontrando que 6 pacientes tuvieron alteraciones pulmonares como las descritas por LEOFFLER; en estos casos no se encontraron los huevecillos en las heces y se pensó en una reacción alérgica del pulmón, ocasionada por la presencia de larvas muertas en el tejido pulmonar.

Nosotros hemos visto solamente un caso de asma por áscaris, en un niño de 7 años, cuyas molestias desaparecieron mediante el tratamiento antiverminoso.

MOJUNDAR (1944) habla, en fin, de urticarias y de asmas por malaria y describe un caso en el cual había parásitos en la sangre y las molestias (tos y prurito) desaparecieron con la quinina. Según el autor, la destrucción de los merozoitos daría lugar a la sensibilización y al choque.

f) La eosinofilia tropical

En 1943, WEINGARTEN llamó la atención acerca de un cuadro observado en habitantes de la cercanía de Bombay, caracterizado por la presencia de fiebre, leucocitosis con pronunciada eosinofilia y síntomas asmatiformes. En su excelente revisión bibliográfica COUTINHO (1956) apunta cómo desde 1923 LANGEN y DJAMIL ya habían encontrado en la India Oriental Holandesa casos de «hipereosinofilia idiopática», mientras que años más tarde WALLEDOR y

colaboradores (1939) y FRIMONT y BARTON (1940) habían señalado en Cuba y en la India, respectivamente, ejemplos de un síndrome pulmonar «leucemoide» o «pseudo-tuberculoso», comparable al descrito por WEINGARTEN.

Llama desde luego la atención el hecho de que la «eosinofilia tropical» (que es la designación adoptada por la mayoría de los investigadores siguiendo el término propuesto por WEINGARTEN) sólo se haya descrito en habitantes del trópico o en casos de individuos con antecedentes cercanos de residencia en el mismo (fig. 1). El mayor número de enfermos hasta la fecha han sido,

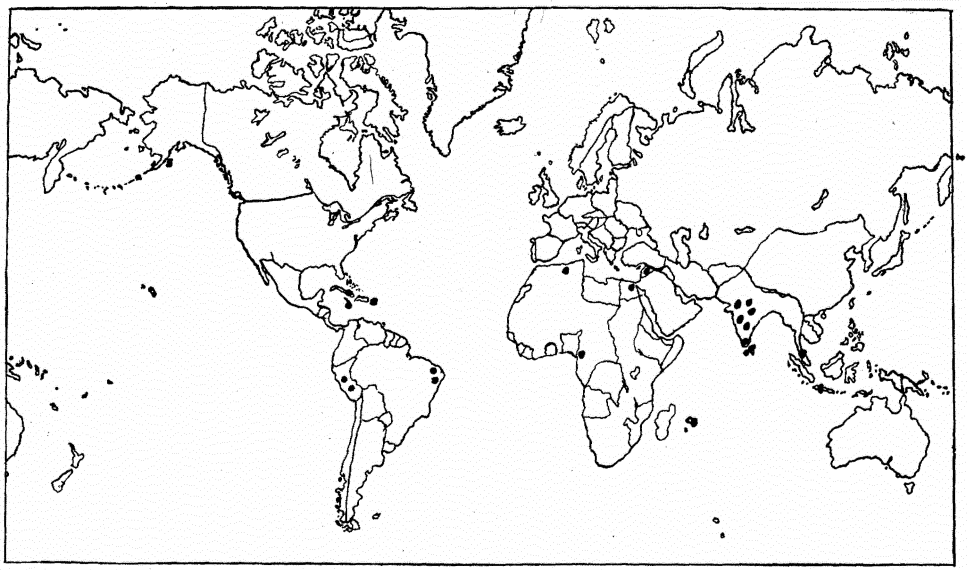


FIG. 1. Distribución geográfica de eosinofilia tropical (Coutinho, 1956).

en efecto, residentes de la India y de Ceylán, de las Indias Orientales Holandesas (VAN DER SAR, 1946), de la Malaca, de Samoa, de Tanganica, de Egipto, de Algeria, de Siria, de Nigeria (HUNTER, 1946) del África Oriental (WILSON, 1947), de las islas del Pacífico del Sur (RIFKIN y EBERHARD, 1946) y en la América, de Cuba (VALLADOR y colaboradores, 1939), de Puerto Rico (BASS, 1941), de las Indias Occidentales Holandesas (VAN DER SAR y HARTZ, 1946), de Brasil y del Perú (COUTINHO, 1956). Los casos «importados» que desarrollaron la sintomatología en países con clima templado son los de APLEY y GRANT (1945), en individuos que llegaron a Inglaterra procedentes del Oriente, los de VAN DER SAR (8 enfermos con síntomas de las vías respiratorias) y el de HUNTER (1946), pero sobresalen los enfermos vistos por EMERSON (1944), uno de los cuales había dejado el trópico 8 meses antes y los dos que menciona DARYMPLE (1955), uno de los cuales había estado en la India 34 meses y el otro 14 meses antes de iniciar sus manifestaciones.

Para WEINGARTEN (1943) y para otros autores incluyendo a COUTINHO (1956), la causa del padecimiento es desconocida, aun cuando el último autor

al hacer el análisis de los cuadros pulmonares con eosinofilia, señala la posibilidad de la intervención de un virus. En realidad y si se trata de un síndrome podrían considerarse causas diversas entre las cuales ocuparían un lugar predominante los ácaros (CARTER y colaboradores, 1946; HODES y WOOD, 1945; JOYSA y JAYAWARDENA, 1945) y diversos gusanos como las filarias *malayi* (EBERHARD) y *w. barcrofti* y el *strongyloides stercoralis* (VAN DER SAR y colaboradores). COUTINHO, en el trabajo ya mencionado, señala la existencia de aglutininas frías (Viswanathan), una sedimentación globular siempre acelerada y el efecto terapéutico uniformemente bueno de los arsenicales en estos pacientes, y se inclina en favor de una causa infecciosa, pero hay que observar el fracaso de este autor al intentar inocular el padecimiento mediante sangre, esputo o lavados faríngeos de pacientes a volutarios y también la ausencia de desarrollo epidémico y de casos de contagio (por ejemplo, tratándose de los pacientes «importados»), argumentos en nuestra opinión francamente adversos a la hipótesis de padecimiento por virus.

COUTINHO opina que los ácaros no tienen significado patológico y termina separando las formas de síntomas del aparato respiratorio con eosinofilia del cuadro propiamente dicho de eosinofilia tropical. En verdad la situación es todavía confusa y es posible admitir provisionalmente que se trata, como se dijo antes, de un síndrome, imputable a veces a la presencia de diversos parásitos, los cuales verosímilmente actuarían por un mecanismo de sensibilización.

Nada tiene de particular que se haya señalado la mayor frecuencia de este padecimiento en los hombres, ya que éstos desempeñan con mayor frecuencia que las mujeres misiones en lugares tropicales: empleados del gobierno, agentes comerciales, militares. A diferencia de los ejemplos de asma por áscaris, parece que en los casos de eosinofilia tropical no tiene papel coadyuvante el estado de nutrición.

Los datos anatomopatológicos son extraordinariamente escasos en virtud de que se trata de un padecimiento fundamentalmente benigno. En el paciente de VAN DER SAR y HARTZ (1945), que murió accidentalmente, se encontró infiltración eosinofílica del bazo, en donde también existían microfilarias; en los ganglios linfáticos (mesenterio) se encontraban nódulos ricos en células eosinófilas y células gigantes; en el hígado, en fin, los capilares sinusoides tenían un contenido rico en eosinófilos.

La sintomatología típica comprende manifestaciones generales, que consisten en fiebre irregular, pérdida de peso, anorexia y astenia. La citología hemática demuestra leucocitosis y desviación a la izquierda (se ha dicho que el cuadro es leucemoide) (VALLEDOR y colaboradores, 1939) y eosinofilia hasta del 92 por 100; existe también anemia de tipo secundario y la sedimentación globular está acelerada.

Los síntomas de las vías respiratorias consisten en tos nocturna, con espectoración mucosa, rara vez hemoptoica (hemoptisis) y en el 50 por 100 de los casos con abundantes eosinófilos, o en verdaderas molestias de tipo asmático, con paroxismos agudos. La exploración revela la presencia de estertores silbantes y roncantes.

Radiológicamente pueden verse sombras pulmonares correspondientes a neumonitis más o menos fugaces (tipo S. Loeffler) o imágenes francamente granúlicas (pseudogranulia de VALLEDOR y colaboradores).

La evolución es muy irregular, hay casos eminentemente fugaces y otros que se prolongan por muchas semanas o años (se conocen casos con duración de hasta 20 años) (COUTINHO, 1956), pero el padecimiento es benigno y dócil al tratamiento y el pronóstico es bueno.

El diagnóstico es fácil con sólo tener en cuenta las características del padecimiento: eosinofilia y síntomas de las vías respiratorias de tipo asmático y antecedentes de residencia en el trópico. La tos y el asma son característicamente nocturnas y los estertores dóciles a la adrenalina.

En el tipo Loeffler la sintomatología no se circunscribe a los habitantes de zonas tropicales y húmedas, ya que se le encuentra también en lugares templados y secos; las sombras pulmonares son fugaces y la evolución breve, mientras que en el «tropical»/las manifestaciones son más duraderas, el ataque al estado general más pronunciado y las imágenes pulmonares son más permanentes. En las formas causadas por filaria puede llamar la atención la presencia de adenopatía generalizada o localizada, la existencia de linfangitis y brotes cutáneos como eritemas, eritema polimorfo y urticaria e hidrocele (FOGEL y HUTINGTON, 1944; O'CONNOR y HULSE, 1953) y probablemente también epididimitis y funiculitis (HUTINGTON y colaboradores, 1950).

TABLA II

Diagnóstico diferencial entre eosinofilia tropical y síndrome de Loeffler

	Eosinofilia Tropical	*Síndrome de Loeffler*
Epidemiología.	Trópico.	Climas templados también.
Etiología.	Obscura (¿Ácaros? ¿Vermes?).	Parásitos, infecciones, sensibilización.
Estado general.	Fiebre, adelgazamiento, anemia.	En general indemne.
Evolución.	Semanas, años.	Fugaz.
Tratamiento.	Arsenicales.	Variable.

A veces se observan los ácaros en el esputo y en la orina o en la biopsia de los ganglios se encuentran filarias, las cuales no se han verificado, sin embargo, en la sangre (VAN DER SAR y HARTZ).

Cuando se trata de infestación por filaria, pueden tener interés las pruebas intradérmicas con antígenos del parásito (RIFKIN y EBERHARD), recordando que existen antígenos de grupo entre la *boncrofti,* la *inmitis,* la *triquina* y el *litomosoides carinii* (WARREN y colaboradores, 1946). ZARROW y RIFKIN (1946) recomiendan preparar el antígeno al 1 : 2.000, con lo cual los casos de infestación por *áscaris,* por *uncinaria* y por *e. vermicularis* dan reacción negativa. Desgraciadamente es de suponerse la existencia de reacciones falsas negativas, en casos de filariasis aguda, así como de falsas positivas, en caso de contacto (?) con filarias de animales (AUGUSTINE y LHERISSON, 1946). En los

casos de bilharziasis, los huevecillos se encuentran en la orina y aun en las lesiones cutáneas (NAGATY y colaboradores, 1957) y la prueba intracutánea con extracto del parásito no da resultados de interés (casos de dermatitis) (HAU y AMEEL, 1956).

El tratamiento sintomático es el del asma (el espasmo cede con adrenalina). En casos agudos son de utilidad la ACTH y los corticoides, empleados por SANJIVI y colaboradores (1955) en 45 pacientes con eosinofilia tropical. La mejoría se observó desde el tercer día, desvaneciéndose las sombras pulmonares, aumentando la capacidad vital y descendiendo los eosinófilos.

El tratamiento clásico de la eosinofilia tropical se hace con arsenicales pentavalentes (carbarsone) o trivalentes (arsenobenceno) (EMERSON, CARTER y colaboradores, HUNTER y HARTZ y VAN DER SAR, etc.), con los cuales los resultados son favorables. En la filariasis y en la bilharziasis procede el tratamiento con tártaro emético (VAN DER SAR y HARTZ) y con «fuadina» (MAINZER).

g) Reacciones cutáneas de naturaleza alérgica

1) En el curso de algunas parasitosis propias de las regiones tropicales se observan reacciones cutáneas de naturaleza alérgica; tal es el caso de la urticaria y de las linfangitis de repetición de las filariasis (BLUE, 1946; HUTINGTON y colaboradores, 1950). O'CONNON y HULSE (1935) observaron los tejidos de pacientes portorriqueños con linfangitis filariásica y encontraron lesiones inflamatorias con infiltración de células eosinófilas y, a veces, parásitos muertos. Entre nosotros se conoce la linfangitis propia de la parasitosis por oncocerca como «erisipela de la Costa» (MAZZOTTI, 1948), curiosa manifestación sobre todo localizada en la cara, más rara vez en las superficies externas de las extremidades, y en la cual hay eritema y edema, la piel es lisa y brillante, caliente al tacto y ligeramente pruriginosa, los parásitos se encuentran en los nódulos (en el cráneo sobre todo) (ROBLES, citado por MARTÍNEZ BÁEZ, 1945). En África la reacción cutánea a la oncocerca se caracteriza por prurito (prurito filariásico) o por lesiones ligeramente induradas y con cambios en la pigmentación (sarna filariásica), el parásito no existe «in situ» y se trata verosímilmente, por lo tanto, de una manifestación de alergia para antígenos del mismo. Que los productos de las filarias pueden dar lugar a este tipo de reacciones o a otras de tipo «urticariano sérico» (con edema y artralgias), se desprende también de la observación de MAZZOTTI (1953) tocante a los brotes eritematosos consecutivos al empleo del «hetrazán» en la oncocercosis. En este caso se trataría, no de una reacción tóxica o alérgica a la droga, sino de una manifestación de alergia a los productos de desintegración de los parásitos.

En las bilharziasis se observan, según NAGATY y colaboradores (1957), reacciones papulosas, vesiculosas y aun pústulas, en relación con el parásito. La administración de medicamentos antiparasitarios da lugar a una reacción alérgica eczematosa en la periferia de las lesiones y, una vez más, en la fase

de diseminación se observan síntomas de tipo «sérico» con fiebre, urticaria, artralgias, etc. (enfermedad de «Katayama»).

2) Ciertas plantas tropicales tienen propiedades interesantes desde el punto de vista de la sensibilización cutánea.

Dentro del género *citrus* debemos considerar el poder fotosensibilizante en el ultravioleta del aceite de la cáscara de lima *(citrus aurantifolia)* (SAMS, 1941) y el poder irritante primario del aceite de limón (SCHWARTZ, 1938).

En las Bahamas y en Cuba el contacto con el árbol *metopium toxiferum* (árbol venenoso) da lugar, según JACKSON, a dermatitis por contacto (JACKSON, 1946). Desde la descripción que hizo del padecimiento en 1555 FERNÁNDEZ DE OVIEDO, se conoce la dermatitis por el contacto con el «manzanillo» *(euforbiácea, hippomane mancinella)*, árbol que abunda en las islas del Caribe y en Centroamérica. GRANA (1946) describe 13 casos de Panamá y SNOW y HARLEY (1944) recuerdan los fenómenos conjuntivales y la queratitis, así como la eosinofilia propios de estos enfermos.

Las hojas y la cáscara de los frutos de ciertos árboles pertenecientes a la familia *anacaridácea*, tienen un poder sensibilizante importante; a este grupo pertenece, desde luego, el zumaque venenoso *(rhus toxicodendron)* y en el trópico, el mango (género *mangifera*), siendo en ambos casos el principio activo el mismo (ursiol). La dermatitis consecutiva al contacto con las hojas y, sobre todo, con el zumo o resina de la cáscara del fruto del mango, son de conocimiento popular, mencionándosele en la literatura internacional por primera vez por Isabela CONCEPCIÓN (1914), quien precisó el papel de la cáscara en comparación con la innocuidad del fruto pelado. Posteriormente PAULSON (1942) ha insistido en el asunto, describiendo la dermatitis, la estomatitis, la presencia de síntomas gastrointestinales y la posibilidad de colapso.

En nuestro país el mango se ingiere abundantemente y la dermatitis se presenta sólo de vez en cuando. En nuestra clientela hemos encontrado solamente dos casos de esta índole, uno de los cuales padecía tan extrema susceptibilidad que el sólo olor de la fruta le provocaba urticaria de la cara y al contacto con la fruta se producía edema de la cara, estomatitis y edema de la glotis.

La prueba intradérmica con extracto de pulpa de mango era negativa, y no así la aplicación de un parche con zumo de la cáscara, que provocaba una violenta reacción eritematopapulosa.

Las manifestaciones alérgicas no son, pues, raras, sino tan frecuentes o más frecuentes en el trópico que en los climas templados (alergias respiratorias) y tienen, además, en el primer caso una fisonomía especial (eosinofilia tropical), siendo en muchos casos resultantes del efecto de antígenos exclusiva o casi exclusivamente autóctonos. La literatura médica más al alcance concede relativamente poca importancia a las alergias tropicales, pero seguramente que un estudio atento de la patología tropical comparable al que se hizo cuando se movilizaron las tropas de las potencias hacia el Oriente en la última guerra, ampliará y precisará tan interesante rama de la Alergología.

29

Alergia en Otorrinolaringología

Por R. E. RYAN. St. Louis

Alergia nasal

En la práctica diaria de un otorrinolaringólogo se verán muchos pacientes que se quejan de síntomas del tipo de la fiebre del heno durante todo el año, los cuales no tienen un carácter estacional definido. Estos enfermos sufren de síntomas nasales producidos por substancias distintas al polen aunque éste puede incluirse también en su lista de sensibilidades.

Este grupo de pacientes puede sufrir trastornos por una gran variedad de substancias y, por ello, representarán una parte de la mayor importancia en la práctica del especialista.

En estos casos es muy importante obtener una historia clínica detallada a fin de determinar la presencia de las múltiples manifestaciones que pueden ser una parte del conjunto etiológico del caso. A este respecto es importante que se permita explicarse al paciente sin sugestiones por parte del médico que pueden alterar la verdadera historia.

Etiología

En la etiología de la alergia nasal pueden incluirse varios factores. Entre éstos, de capital importancia son las sensibilidades a ciertos alimentos. Este tipo de individuos puede no ser sensible a ciertas formas de polinosis, pero sus síntomas nasales son producidos por la ingestión de ciertos alimentos. Estas sensibilidades pueden confirmarse con la obtención de pruebas cutáneas positivas. Debe tenerse en cuenta que muchos pacientes con formas estacionales de alergia (fiebre del heno) también pueden presentar similares sensibilidades alimentarias. En efecto, es muy raro encontrar un enfermo con alergia estacional que no tenga alguna forma de sensibilidad alimentaria.

Los factores inhalados son otra importante etiología en las alergias nasales. En estos pacientes, los síntomas nasales son producidos por su sensibilidad a substancias tales como, por ejemplo, el polvo de la casa, cosméticos (raíz del lirio de Florencia), varios gases, pólenes o emanaciones de animales. También ésta es una forma común de la alergia nasal.

Un tercer factor etiológico frecuente en la producción de la alergia nasal son las bacterias. Éstas o sus productos que con frecuencia se encuentran acompañando a las infecciones de la nariz, garganta o tramo gastrointestinal, pueden producir anormalidades en la bioquímica hemática. Es especialmente cierto en lo que concierne al metabolismo del calcio. En estos casos, existe esencialmente una elevación del ácido úrico y del contenido cálcico local.

Un cuarto y muy frecuente factor etiológico es la llamada alergia física. Este tipo de pacientes experimentan sus molestias nasales siempre que se ponen en contacto con cambios bruscos de temperatura. Pueden producirse por alteraciones de frío a calor, o viceversa. Estos enfermos también son muy sensibles a las corrientes de aire, aire acondicionado, ventiladores y humedad. Este tipo de individuos pueden describirse como verdaderos barómetros humanos, pues, muchas veces sus síntomas nasales empiezan a presentarse antes de que haya tenido lugar una alteración de la temperatura o del tiempo. En otras palabras, las modificaciones súbitas del barómetro pueden producir sus síntomas nasales.

Desde luego, existen muchos pacientes que presentan un problema de alergia nasal consistente en la combinación de estos cuatro factores etiológicos. No es necesario que esté presente un solo factor. En efecto, en la mayoría de los casos vemos que estos enfermos tienen sensibilidades para ciertos alimentos si las poseen también para determinadas substancias inhaladas.

Sintomatología

Los síntomas típicos que presentan los pacientes afectos de alergia nasal son: estornudos, secreción nasal, obstrucción, secreción postnasal y picazón en la nariz o en el paladar.

Estos enfermos están sujetos a crisis violentas. Por lo general, estos ataques aparecen de una forma irregular durante el día. Cuanto mayor es la cantidad de secreción nasal, más pronunciados son los estornudos. Ello es cierto porque estas violentas crisis estornutatorias se producen por una irritación de los nervios etmoidales anteriores, los cuales descansan superficialmente en la mucosa nasal, en la parte ánterosuperior de la pared lateral de la nariz. Esta irritación es producida por la secreción acuosa presente en las fosas nasales de estos individuos.

Esta secreción nasal presente en las fosas nasales de los enfermos afectos de la enfermedad que nos ocupa es, por lo general, de tipo mucoacuoso. El enfermo las describe generalmente como parecidas a una flema. Sin embargo, si en el paciente con alergia nasal aparece una infección secundaria, esta secreción puede hacerse purulenta. La secreción en los enfermos con alergia nasal es casi siempre bilateral.

Una de las principales molestias de estos pacientes es la obstrucción nasal. Ésta puede ser uni- o bilateral y, por lo general, alterna de una fosa a otra. Esta obstrucción es producida por el edema de las paredes laterales de la nariz y puede ser más intensa si existe cualquier otra afección, como, por ejemplo, tumores de las fosas nasales o desviaciones del tabique. Esta obstrucción puede ser constante o intermitente. Depende en gran parte de la sensibilidad de la mucosa a los alérgenos. Por regla general, el edema de los cornetes se reabsorberá cuando remitan los demás síntomas o cuando sean intermitentes. Sin embargo, si los síntomas son constantes, el edema de los cornetes será también un proceso constante. Cuando el edema se hace crónico y se mantiene durante un tiempo prolongado, aparecen pólipos nasales o, por lo menos, se hace poliposo el tejido de los cornetes.

La secreción postnasal que experimentan estos pacientes también es de tipo acuoso-fluido. Si la obstrucción de las fosas nasales es completa, disminuye la secreción postnasal y ésta drena anteriormente. Es natural que la secreción postnasal varíe en cantidad durante el día. Durante una fase aguda la secreción postnasal siempre está aumentada y, cuando los otros síntomas están disminuidos, dicha secreción disminuye asimismo en cantidad. La cantidad de secreción postnasal es generalmente la misma en ambos lados bajo condiciones normales. Sin embargo, ciertas condiciones anatómicas, como las desviaciones del tabique, pueden alterar esta proporción y entonces la secreción será más abundante en un lado que en el otro.

Estos pacientes experimentan, por lo general, una sensación pruriginosa, ya sea en la nariz o en el velo del paladar. Con mucha frecuencia, el prurito nasal precede a una crisis de estornudos y servirá como señal de alarma para el enfermo. El prurito de la nariz puede aparecer sin estornudos y, en algunos casos, puede ser un síntoma irritativo constante. El prurito de la bóveda de la boca es un síntoma muy molesto que se observa en muchos casos de alergia nasal, especialmente en los casos de fiebre del heno. Este síntoma puede extenderse a los ojos, faringe y, a veces, hasta la hipofaringe o laringe.

En estos casos, el examen médico revelará una mucosa nasal típicamente alérgica. Esta membrana es de color pálido y en muchos casos toma un matiz gris azulado. Los cornetes están tumefactos y edematosos y con frecuencia pueden observarse alteraciones poliposas. En efecto, en muchos de estos casos existen pólipos nasales. Las secreciones acuosas fluidas pueden observarse en el suelo de las fosas nasales. El especialista observará obstrucciones en las fosas nasales y éstas pueden ser parciales o completas dependiendo del tamaño de los cornetes, el cual se debe al edema.

Citología

En el diagnóstico son muy útiles los frotis practicados con las secreciones obtenidas de las fosas nasales de los pacientes con alergia nasal. Sin embargo, a menudo es imposible hacer un diagnóstico concluyente con el examen de un frotis único de este tipo de secreciones. Por ello puede ser necesario el practicar varios frotis, sobre todo si la cantidad de secreción nasal no es suficiente para hacer un frotis espeso. El cuadro también puede complicarse si existe cualquier otro estado patológico como una afección respiratoria alta. Es un buen procedimiento tomar frotis separados de cada fosa nasal. Esto se consigue fácilmente haciendo que el paciente se suene en un pañuelo «kleenex» y empleando para cada lado un pañuelo distinto. Si el enfermo es incapaz de expulsar las secreciones de su fosa nasal, será necesario obtenerlas por medio de una escobilla. Las secreciones de los frotis nasales pueden variar en cantidad y en calidad, dependiendo de la intensidad de la sintomatología presentada por el enfermo.

El frotis típico de la alergia nasal contiene una cantidad anormal de eosinófilos. Por lo general, éstos están distribuidos irregularmente y pueden estar dispersos o distribuidos en grupos o franjas. Cuantos más eosinófilos existan en las secreciones, más intensa será la alergia nasal. Si existe una

infección aguda o crónica sobreañadida, la secreción puede contener eosinófilos y neutrófilos. Los pacientes afectos de alergia nasal pueden no presentar síntomas, pero en todo momento mostrarán eosinófilos en sus secreciones nasales. En efecto, el enfermo puede presentar una mucosa nasal libre de toda sintomatología y, sin embargo, podrá obtenerse un frotis nasal positivo para los eosinófilos.

Todo paciente que presente un cuadro de molestias nasales y que tenga unas secreciones nasales abundantes, puede esperarse que esté afecto de alguna forma de alergia nasal.

Histopatología

Las alteraciones histopatológicas que tienen lugar en la mucosa nasal de los pacientes afectos de alergia nasal se caracterizan principalmente por edema e infiltración eosinofílica. Desde luego, existen muchos otros estados que también presentan edemas, pero éstos, combinados con la infiltración eosinofílica, son típicos de la alergia nasal.

El epitelio de la mucosa nasal alérgica puede llegar a ser tan hiperplásico que adquiera el aspecto típico del epitelio estratificado. Como un resultado de la alergia, el epitelio debe adaptarse por sí mismo para el cumplimiento de la función de protección de las estructuras subyacentes. El epitelio se hace mucho más compacto y grueso, y como resultado de ello, aumenta en gran manera el número de células basales que no alcanzan la superficie. Frecuentemente, la cantidad de cilios del epitelio no es tan grande como el aumento de células presentes. También se ha observado un aumento en el número de células cebadas. Las estructuras subepiteliales muestran un aumento de tejido conectivo, así como de los elementos celulares.

En la mucosa del paciente afecto de alergia nasal se observan alteraciones consistentes en un engrosamiento generalizado de la membrana nasal.

En estos casos existe edema e infiltración eosinofílica en la capa subepitelial. El edema se debe al aumento de la permeabilidad capilar y, por lo tanto, alcanzará su mayor grado cuanto más abundantes sean los capilares. Así, pues, comúnmente se afecta la red capilar situada debajo de la membrana basal.

Aparte de la infiltración eosinofílica, en los tejidos también existen otros elementos celulares, tales como células plasmáticas, linfocitos, histiocitos y monocitos.

Los ganglios pueden sufrir alteraciones en cualquier proceso alérgico crónico. Existe una interferencia en el aporte sanguíneo y pueden llegar a obstruirse los conductos, ya sea en la salida o en las capas edematosas. Cuando los conductos llegan a obstruirse, los ganglios se llenarán de secreciones y así se convierten en quísticos.

Examen radiológico

El edema alérgico en la mucosa sinusal produce una sombra pálida de desigual densidad, los márgenes de la cual son imágenes convexas de múltiples globulillos, sin que se parezcan a la sombra ósea. En los casos de alergia nasal, los senos, así como la mucosa nasal, están sujetos a repetidos edemas o tumefacciones, los cuales muestran grandes variaciones en extensión, intensidad y duración.

Cualquier forma de infección puede complicar el examen radiológico del paciente con alergia nasal. Esto, naturalmente, dificultará la interpretación de las placas radiográficas.

En los casos de alergia nasal en los que existan alteraciones edematosas crónicas de los senos nasales, puede existir un proceso purulento crónico sobreañadido. No siempre puede determinarse por el examen radiológico el grado y naturaleza de las alteraciones crónicas (edema y, a menudo, poliposis) y la naturaleza de la infección sobreañadida. Debido a ello, es evidente que la interpretación final dependa sobre todo del análisis completo y conjunto de la historia clínica y del examen.

Como regla sencilla puede decirse que, por lo general, los casos de alergia nasal mostrarán diversos grados de opacidad en los senos nasales. Estas alteraciones pueden ser de corta duración y sólo transitorias. La infección también producirá una opacidad en los senos, por esto, si la historia y la sintomatología no son suficientes para establecer un diagnóstico correcto, será necesario practicar cultivos y exámenes citológicos de los frotis nasales.

Diagnóstico diferencial

Existen varias afecciones nasales que pueden parecerse a la alergia nasal. La rinitis medicamentosa (la sobredosificación de la medicación nasal) puede, fácilmente, producir síntomas similares, tales como obstrución nasal, secreción y goteo postnasal. En estos casos de rinitis medicamentosa, la mucosa también puede parecerse, al examen, a la mucosa de un paciente con alergia nasal.

El hipotiroidismo, las desviaciones del tabique nasal, la rinorrea cerebrospinal, los pólipos nasales, los tumores malignos o benignos, las lesiones sifilíticas, las condiciones atmosféricas o los agente físicos, tales como el polvo, productos químicos, gases o humos irritantes, todos ellos, pueden producir síntomas similares a los de la alergia nasal. Sin embargo, serán suficientes para establecer un diagnóstico correcto una historia completa del caso y un buen examen físico.

Tratamiento

Deberían practicarse pruebas cutáneas a todos estos pacientes si se sospecha que son sensibles a algún alimento o substancia inhalada. Cuando así se hace, el paciente debe ser instruido por el médico en cuanto a qué alimen-

tos o substancias inhaladas han producido reacciones positivas en estas pruebas cutáneas. Debe instruírsele para que las evite por completo. Con esto se actúa eliminando los factores etiológicos en cada caso individual. Si la substancia inhalada no puede eliminarse por completo, debe emplearse la terapéutica con inyecciones. Las inyecciones de extractos alimentarios no han producido resultados tan satisfactorios como los extractos de substancias inhaladas. Los antihistamínicos son de un considerable valor en el tratamiento sintomático de la alergia nasal. Creemos que el más efectivo de éstos es la piribenzamina. Generalmente empleamos 50 miligramos, en un término medio de casos, adultos, administrados al acostarse, por la mañana al levantarse, y una o dos veces durante el día. Otros antihistamínicos efectivos, en orden a su actividad, son: el clortrimetrón, fenergán, copyronil y cápsulas de teldrín. Por lo general, empleamos de 0,15 a 0,25 g de sulfato de efedrina o de 10 a 85 mg de neosinefrina con 50 mg de piribenzamina o equivalentes. Esto se hace para contrarrestar el efecto secundario de somnolencia que experimenta la mayoría de individuos sujetos a elevadas dosis de antihistamínicos.

En las alergias nasales de tipo bacteriano se hacen cultivos de las secreciones de la nariz y garganta, y éstos se prueban intradérmicamente. Los que den reacciones positivas se utilizan para el tratamiento.

Si se trata de un caso de alergia física, debe instruirse al paciente para que evite los cambios bruscos de temperatura, las corrientes de aire, el aire acondicionado, etc. Estos enfermos responden muy bien cuando se les administra ácido nicotínico. Particulamente, empleo un preparado conocido como Nicamin, manufacturado por la Abbott Mfg. Co. Se administra por vía intramuscular, empezando por 50 mg y aumentando hasta 100 mg. Se utiliza diariamente hasta lograr dominar la sintomatología. Cuando parece que han remitido los síntomas, el paciente puede tomar 200 mg de ácido nicotínico diarios por vía oral. Pueden medicarse durante un período de tiempo indefinido, pues no aparecerán efectos nocivos. En este lugar debemos señalar que debe darse al paciente ácido nicotínico y no nicotinamida. Decimos esto porque la amida del ácido nicotínico no produce la vasodilatación deseada en estos casos. Debido a la vasodilatación producida por el ácido nicotínico, estos pacientes pueden experimentar un intenso rubor cutáneo. Deberá advertírseles de que esto puede ocurrir y no deben asustarse, ya que es una reacción normal del medicamento.

Si el paciente con alergia nasal es hipersensible a algún agente determinado de su medio ambiente, deberá protegérsele, en lo posible, para que no entre en contacto con dicha substancia. Sin embargo, la mayoría de las veces es imposible eliminar de esta forma los agentes ofensores. Cuando esto ocurra, puede intentarse la desensibilización empleando substancias antigénicas hasta adquirir la tolerancia. No obstante, la tolerancia que se obtiene de esta forma es, en la mayoría de los casos, sólo temporal. Por ello, puede ser necesario repetir este procedimiento en varios intervalos durante un período indefinido de tiempo. Esta forma de tratamiento (desensibilización) ha tenido éxito en los casos producidos por los agentes inhalados, pero no por los varios tipos de alimentos.

Como regla general, decimos a estos pacientes que el tipo de terapéutica más perjudicial que pueden emplear es la aplicación habitual y repetida de la medicación nasal. Cuando se usan de forma habitual las gotas nasales, pulverizaciones o lavados durante un período prolongado de tiempo, se produce más daño del que el individuo tenía originariamente. Todos estos preparados nasales pertenecen principalmente al grupo de la efedrina. Así, pues, se parecen a la adrenalina e, inicialmente, producen vasoconstricción. Sin embargo, todos ellos dan lugar a una vasodilatación secundaria. La vasoconstricción produce una retracción de la mucosa nasal, pero la vasodilatación secundaria dará lugar a una ingurgitación de dicha mucosa. Cuanto más frecuentemente y cuanto mayor tiempo se empleen estos fármacos, más corta será la fase de vasoconstricción y más pronunciada la de vasodilación. Si se toma efedrina o neosinefrina por vía oral, ejercerán un efecto sobre la mucosa nasal igual que si se aplicaran localmente, pero al tomar estos medicamentos por vía interna, no producen los efectos nocivos sobre la mucosa.

Pólipos nasales

Los pólipos nasales constituyen uno de los más frecuentes estados patológicos encontrados en la nariz y en los senos paranasales. Los pólipos nasales son una forma de tumor benigno. Por lo general, se encuentran como pólipos mucosos edematosos; pólipos fibromixomatosos; hiperplasia polipoide mixta, o en forma papilar. El más frecuente de éstos es el pólipo mucoedematoso asociado generalmente con alergia nasal.

Debe tenerse en cuenta que los pólipos nasales genuinos son un estado clínico propio y no deben confundirse con otras tumefacciones blandas que se encuentran en la nariz. Los pólipos de las fosas nasales aparecen principalmente en la zona respiratoria de la cavidad nasal; esto es, 1) en los bordes del hiatus semilunaris; 2) en el infundíbulo; 3) en la etmoidostia; 4) en el ostium frontal; 5) en el ostium maxilar; 6) en los bordes del cornete medio; 7) en los bordes de las estrías accesorias de la parte central del cornete medio; 8) en la bulla etmoidal, y 9) en las mismas células etmoidales.

Etiología

No existe una causa uniforme para los pólipos nasales. En general, se cree que los pólipos se deben a un proceso alérgico o inflamatorio. Los pólipos pueden originarse por inflamaciones superficiales; por inflamaciones profundas que afectan al periostio y a los espacios medulares del hueso, o por yuxtaposición del hueso. Por lo general, el proceso inflamatorio empieza en la superficie y tiende a extenderse hacia el hueso. Cuando los pólipos son debidos a un proceso inflamatorio, éste es, por lo general, de naturaleza crónica.

Hay autores que creen que los pólipos son de origen vascular y debidos a trastornos vasomotores sin supuración. Los pólipos nasales pueden aparecer con una rinitis catarral con ausencia completa de supuración. Este tipo de pólipos tiene como factor importante la herencia y una predisposición constitucional. Estos factores, constitucional y hereditario, son de naturaleza alér-

gica. Éste es el tipo más frecuentemente encontrado. Los pólipos nasales son de origen alérgico en la gran mayoría de los casos, cuando están asociados con estados como la fiebre del heno, asma bronquial, rinitis vasomotora, rinitis hiperplásica y rinitis catarral.

Por todo ello, al tratar con los pólipos nasales comunes, debe distinguirse entre los de origen alérgico y los que aparecen secundariamente a un proceso supurativo nasal primario.

Histología

Por término medio, la membrana basal de los pólipos nasales está uniformemente engrosada. La túnica propia consiste en tejido conectivo laxo más o menos grueso cerca del hueso. En la mayoría de casos de pólipos nasales se encuentra edema junto con una fibrosis localizada o generalizada. Por lo general, el tejido es vascular y los vasos sanguíneos contenidos en los pólipos son hipertróficos y fibrosos. Las glándulas mucosas se encuentran dilatadas y en forma quística. En el cuadro histológico completo se encuentran eosinófilos dispersos, también se han visto linfocitos y plasmocitos. Por lo general, los neutrófilos están ausentes de este cuadro. Macroscópicamente, los pólipos nasales aparecen como masas tumorales blandas, pálidas, grisáceas y edematosas. Histológicamente, es más fácil clasificar los pólipos nasales que macroscópicamente y el cuadro histológico se relaciona, por lo general, muy íntimamente con el cuadro clínico. En un término medio de casos parece ser que cuanto más edematosos aparecen los pólipos, más probablemente son de naturaleza alérgica. En general, los pólipos nasales pálidos se caracterizan por edema, proliferación glandular y engrosamiento del epitelio; normalmente, son de tipo alérgico. Los pólipos nasales más rojizos son más duros, con una membrana basal engrosada y un tejido conjuntivo deslavazado, muy rico en glándulas; por lo general, son de tipo inflamatorio.

Sintomatología

Los pacientes afectos de pólipos nasales presentan una historia de desazón. Ésta varía en intensidad en proporción directa al número y tamaño de pólipos presentes.

Estos enfermos pueden tener su afección nasal bilateral o unilateralmente. Si los pólipos son de naturaleza alérgica, se encuentran casi siempre bilateralmente; sin embargo, esto no es una regla a machamartillo.

Estos pacientes se quejan, sobre todo, de obstrucción nasal, secreción acuosa, secreción postnasal acuosa, estornudos, falta o disminución del olfato e irritabilidad general.

La obstrucción provocada por los pólipos nasales puede ser bilateral o unilateral. Desde luego, depende de si los pólipos se encuentran en una o en ambas fosas nasales. La obstrucción puede ser completa o parcial, dependiendo del número o tamaño de los pólipos presentes. Si el enfermo tiene una fosa nasal completamente ocupada por múltiples pólipos pequeños o por un gran pólipo, que llena el paso, se quejará de obstrucción nasal completa.

Puede darse el caso en una sola fosa nasal, y en la otra los pólipos pueden ser más pequeños o estar en menor número y, por esto, sólo causarán una obstrucción nasal parcial. Por todo ello, es fácil ver que cada caso individual es una entidad independiente.

La secreción que se observa en los casos de pólipos nasales, tal como ocurre en la obstrucción antedicha, puede ser unilateral o bilateral. Aquí, de nuevo, como en el caso de la obstrucción, depende de si los pólipos son uni- o bilaterales. La secreción es, por lo general, mucosa y fluida. El paciente la describe normalmente como parecida a la flema o esputo ordinario que se encuentra en la boca. Sin embargo, si existe un estado hiperplásico y pruebas de infección, esta secreción puede convertirse rápidamente en purulenta y viscosa. En tales casos, el paciente dirá al médico que la secreción es ordinariamente de tipo acuoso, pero cuando aparece la infección tiende a cambiar su carácter y se hace viscosa y amarillenta.

La secreción postnasal es siempre de la misma naturaleza que la nasal. En la mayoría de los casos de pólipos nasales, los pacientes se quejan más de la secreción postnasal que de la nasal. Desde luego, esto se debe parcialmente a la acción normal de los cilios que se mueven constantemente en dirección posterior, empujando a las secreciones hacia la faringe nasal. Naturalmente, este síntoma varía en intensidad según el número y tamaño de los pólipos presentes en las fosas nasales. Este tipo de secreción postnasal es también uni- o bilateral, dependiendo de la posición de los pólipos. No es muy infrecuente encontrar en casos de pólipos nasales que esta secreción postnasal produzca eventualmente algún tipo de patología pulmonar. Esto se debe al constante drenaje postnasal hacia la faringe y de aquí a la tráquea y, finalmente, a los campos pulmonares. Cuando este estado persiste durante largo período de tiempo, produce bronquiectasias, bronquitis, asma bronquial o alguna otra afección pulmonar. Si se origina alguno de estos estados secundarios, es de importancia capital eliminar los pólipos nasales rápidamente, no sólo para aliviar los síntomas nasales, sino también para solucionar los síntomas secundarios en los campos pulmonares.

Estos pacientes se quejan frecuentemente de estornudos. Ello es debido a la irritación de los nervios etmoidales anteriores, los cuales descansan superficialmente en la parte ánterosuperior de la mucosa de la pared lateral de las fosas nasales. Esta irritación es producida por las secreciones de la fosa nasal formadas por los mismos pólipos. Por lo tanto, este síntoma varía de intensidad en proporción directa con la cantidad de secreciones que excitan las fosas nasales. Si disminuyen las secreciones, estos enfermos tendrán, naturalmente, menos molestias con respecto a esta parte de la sintomatología. En un término medio de casos, los pacientes con pólipos nasales se quejan de que sus crisis estornutatorias aparecen por la mañana, poco tiempo después de levantarse. Éstas se alivian considerablemente cuando el enfermo limpia sus fosas nasales, tanto como sea posible, por el sencillo procedimiento de sonarse.

Si los pólipos nasales son de localización superior, como sucede con buena parte de ellos, los pacientes se quejarán de una disminución o ausen-

cia completa del sentido del olfato. De nuevo, la intensidad de esta molestia dependerá de la intensidad y tamaño de los pólipos nasales presentes. También si los pólipos son de posición pósterosuperior, en el área de las fibras nerviosas olfatorias, se observarán siempre en algún grado estos trastornos del sentido del olfato. Naturalmente, si los pólipos nasales se han originado más inferiormente, y no invaden el área olfatoria, no habrá trastornos del sentido del olfato y el paciente no se quejará de esto.

Mascroscópicamente, en los casos de pólipos nasales, el médico observará que éstos aparecen como procesos tumorales originados en las paredes laterales de la nariz. Estos tumores varían en tamaño y localización, así como también en número. Los pólipos nasales son, por lo general, de color más vivo que la mucosa normal. Sin embargo, también toda la cavidad nasal puede aparecer de un color más vivo que el de la mucosa normal, si, como en la mayoría de los casos, existe un factor alérgico en la etiología del caso. Es especialmente cierto si los pólipos nasales aparecen en un paciente que también está afecto de fiebre del heno o de una rinitis alérgica de algún otro tipo. Debido a sus características, aspecto pálido-grisáceo, los tumores de tipo polipoide de las fosas nasales son fáciles de diferenciar de las otras formas de tumores nasales, ya sean benignos o malignos.

También macroscópicamente, el médico verá la secreción nasal y la postnasal en la rinofaringe, de las cuales se queja el paciente. Ésta, como hemos dicho anteriormente, es de naturaleza acuosa, pero, de nuevo, si se presenta la infección, puede ser de carácter purulento. El médico también puede observar claramente la obstrucción nasal de que se queja el enfermo. En la mayoría de los casos, por la posición de los pólipos se puede decir si el paciente presenta algún trastorno en el sentido del olfato.

En conjunto, el especialista puede diagnosticar un término medio de casos por la sola historia clínica del caso, pues, por regla general, la historia es clara y concisa. Sin embargo, es necesario el examen para confirmar el diagnóstico.

Existen otros varios estados que pueden parecerse a los pólipos nasales, tales como la fiebre del heno, la rinitis alérgica, la rinitis medicamentosa o la alergia nasal física. Sin embargo, la historia obtenida de los enfermos en cada uno de estos estados diferirá de la obtenida del paciente con pólipos nasales. Naturalmente, el examen de las fosas nasales es todo lo que se necesita para diferenciar los pólipos nasales de estas otras formas de patología nasal.

También debe mencionarse que si los pólipos son pedunculados y cuelgan hacia la porción baja de las fosas, causarán posiblemente al paciente una sensación de cuerpo extraño movible en las fosas nasales. Si así ocurre, el paciente puede movilizarlo en la fosa nasal aspirando y soplando por la nariz. Por otra parte, si los pólipos son sesiles, no pueden moverse de esta forma por la respiración y producen una sensación de engrosamiento o plenitud en el área del puente de la nariz.

Cuando la obstrucción nasal producida por los pólipos alcanza una cierta proporción, el médico observará que la voz del paciente es típicamente gangosa. A menudo, la voz es apagada, debido a la pérdida casi total de la resonancia nasal.

El médico, en el examen, también observará una cierta sequedad en la faringe oral y nasal. Ello es debido a la pérdida de la función respiratoria nasal y a la secreción mucosa o mucopurulenta que existe en la zona faríngea.

Pronóstico

Normalmente, el pronóstico de la poliposis nasal es bueno, si se eliminan totalmente los pólipos y se mantiene bajo vigilancia el proceso alérgico o inflamatorio preexistente. Sin embargo, en algunos casos, los pólipos nasales recidivan. Esto puede ser debido al hecho de que los pólipos no hayan sido extirpados perfecta y completamente. También puede deberse al olvido de la posible existencia de un empiema sinusal o como resultado de una inflamación profunda que afecta a la medula ósea. También, a que el tejido poliposo se haya extendido al revestimiento de los senos nasales accesorios. Si no se elimina toda la membrana enferma, existe la posibilidad de que los pólipos nasales recidiven.

Tratamiento

Los pólipos nasales deberán extirparse quirúrgicamente en todos los casos en que produzcan un trastorno en los hábitos normales del paciente. Debido a la posibilidad de recidivas, debería añadirse una ulterior consideración al programa terapéutico. Ésta consistiría en dirigir la atención a los factores etiológicos complicados en el caso. Si la etiología es alérgica, debe procederse a un completo estudio alérgico del enfermo y debe informársele acerca de las cosas a que es alérgico y sensible. También se le debe instruir para que se guarde de estas sensibilidades, ayudando de este modo a prevenir las recidivas. Debe combatirse, asimismo, la etiología de la naturaleza inflamatoria.

En los casos alérgicos, el paciente obtendrá una gran mejoría con el empleo de antihistamínicos. Estos específicos ayudarán a reducir el tamaño de los pólipos, no el número, y tampoco hacen desaparecer dichos pólipos. Esta desaparición sólo puede conseguirse mediante la cirugía. En los casos en que se han visto repetidas recidivas de los pólipos nasales, el empleo de medicamentos, tales como la cortisona y sus derivados, han sido de indudable valor en los casos seleccionados. Sin embargo, por lo general, estos medicamentos no se emplean en el tratamiento de los pólipos nasales.

Si el factor etiológico es un estado inflamatorio, también debe eliminarse. En estos casos, los antibióticos han sido de gran utilidad. Personalmente, he observado que la penicilina es el más práctico de estos medicamentos, siempre que el paciente no sea alérgico a ella. En los casos de pólipos nasales de origen inflamatorio, también deberá procederse a un drenaje para eliminar la secreción purulenta.

En mi opinión, el mayor error que puede cometer el especialista o el paciente, en la mayoría de casos de pólipos nasales, es la aplicación de gotas en la nariz. Esto es especialmente cierto si los pólipos son de origen alérgico, lo cual ocurre en un 85 por 100 de los enfermos observados por mí. En estos casos, las gotas nasales harán más daño que bien. A la vez, la aplicación re-

petida de gotas, causará mayor obstrucción nasal que la producida por los pólipos originalmente y el enfermo pronto llegará a ser un adicto de la medicación nasal y le será muy difícil romper con esta costumbre cuando así se lo indique su médico. Este uso habitual de la medicación nasal se llama rinitis medicamentosa.

Si las recidivas se presentan por sí mismas, deberán extirparse de nuevo los pólipos y, en tales casos, será necesario aumentar los esfuerzos para descubrir los factores etiológicos. Si se repiten por segunda vez, deben volverse a eliminar quirúrgicamente y, después de esta extirpación, se aplicará rádium. Éste tenderá a crear una gran cantidad de tejido escarificado, el cual, a su vez, ayudará a prevenir futuras recidivas.

En los casos corrientes, los pólipos nasales se extirpan bajo anestesia local. Personalmente, empleo una solución que contiene un 10 por 100 de cocaína diluida, mitad a mitad, con una solución al 1 por 1.000 de adrenalina. Ésta se coloca en las fosas nasales mediante un algodón y se deja unos cinco minutos. Una vez sacado el algodón, por lo general, la mucosa nasal está lo suficientemente anestesiada para permitir la intervención quirúrgica. La única dificultad con este tipo de anestesia estriba en que los pólipos absorben la solución y, así, estén disminuidos de tamaño. Al ocurrir esto, pueden impedir que la mucosa de la pared lateral obtenga los beneficios completos de la solución anestésica; si ocurre esto, no se obtiene una anestesia completa.

Después de la extirpación, se rellenan las fosas nasales con gasa que se deja toda la noche. Estas compresas se sacan la mañana siguiente y, por lo general, no es neceseario volverlas a colocar. Se instruye al paciente para que no se suene después de sacadas las gasas, pues pudiera aparecer una hemorragia. Una vez extirpados los pólipos, se debe ver al enfermo en distintas ocasiones a fin de eliminar los coágulos, crostas y escaras que puedan existir en las fosas nasales, así como para establecer un paso para la respiración, tan amplio como sea posible. Estos casos, después de la intervención, requieren de siete a diez días para la curación total.

Síndrome de Menière

El síndrome de Menière ha sido llamado frecuentemente enfermedad de Menière. Esto varía con cada autor. Sin embargo, todos estos nombres pueden incluirse bajo el epígrafe de «Hidropesía endolinfática». Este estado se encuentra con mucha más frecuencia de la que ordinariamente se sospecha en la práctica diaria del otolaringólogo. A la vez, es asombroso con qué frecuencia el otolaringólogo ve a un paciente afecto de un síndrome de Menière, el cual ha recibido otros tratamientos previos, prescritos por algún médico que ha hecho un diagnóstico equivocado y que, por lo tanto, está dando al paciente un tratamiento insatisfactorio. Desde luego, esto es de esperar, si no se conoce la simple sintomatología del síndrome de Menière.

Debe señalarse que no es correcto colocar cada caso de vértigos bajo el epígrafe de síndrome de Menière, pues existen muchas otras afecciones que pueden producir este síntoma.

Etiología

No se conoce con claridad la exacta etiología del síndrome de Menière. Una de las principales teorías es que la característica patológica esencial consiste en un edema que afecta el aparato cócleo-vestibular, el octavo par craneal o las conexiones centrales de dicho octavo par. Esto produce lo que se llama una hidropesía endolinfática y existe una dilatación real de los espacios endolinfáticos. Este edema del laberinto tiende a producir trastornos auditivos y vestibulares, que son experimentados por el paciente en diversos grados.

Hay muchos otros estados que pueden producir síntomas de afección del octavo par. Estos trastornos pueden deberse a los efectos venenosos de varias drogas o a ciertos tipos de substancias químicas, como el plomo, arsénico, mercurio. quinina, nicotina, alcohol, salicilatos o ciertas formas de los gases del alumbrado.

Estos síntomas se encuentran en ciertas afecciones cardiovasculares renales, tales como la hipertensión, arteriosclerosis o anemia.

El herpes zoster ótico (síndrome de Hunts) puede producir síntomas que se confunden con el síndrome de Menière. Ciertos tumores del ángulo pontocerebeloso también producen síntomas similares a los que experimentan los enfermos con un síndrome de Menière.

Diversas formas de focos de infección que tienden a producir una neuritis tóxica pueden dar lugar a síntomas también similares a los del síndrome de Menière. Éstos pueden ser debidos a factores tales como fiebres infecciosas, infecciones granulomatosas crónicas, como la tuberculosis o la sífilis. Varias discrasias hemáticas, tales como la leucemia, la púrpura hemorrágica, la anemia perniciosa o la clorosis, se asocian con gran frecuencia a síntomas similares a los de los casos típicos de síndrome de Menière. Ciertos accidentes traumáticos, tales como la fractura de la base del cráneo, pueden afectar fácilmente la estructura laberíntica y, cuando ello ocurre, es de esperar que aparezcan los síntomas referidos al octavo par.

Así, pues, es evidente que existen muchas afecciones que pueden confundirse con los verdaderos casos de síndrome de Menière, pero la historia y la exploración diferenciarán estos estados del verdadero síndrome.

Se ha sugerido que los tejidos locales de los individuos afectos de un síndrome de Menière tienen ya sea una avidez aumentada para el sodio o bien una sensibilidad inusitada para el mismo. Sin embargo, esto todavía es hipotético.

La alergia está recibiendo cada día mayor atención como posible factor etiológico en la producción del síndrome de Menière. La inestabilidad vasomotora y también el frecuente aumento de la permeabilidad capilar que se observan en los estados alérgicos, pueden producir el edema del mecanismo cócleo-vestibular y, de este modo, producir los síntomas tan característicos de los casos típicos del síndrome de Menière. En relación con esta teoría de la alergia como factor etiológico del síndrome de Menière, se cree que aparece un edema angioneurótico que afecta a la substancia cerebral, lo cual es pro-

ducido por una gran inestabilidad del sistema vagosimpático que, a su vez, produce los trastornos en el laberinto.

Los trastornos del sistema glandular endocrino pueden producir síntomas similares a los que se encuentran en los casos típicos del síndrome de Menière. Esto es especialmente cierto con respecto a la hipófisis y tiroides y también en los tipos de disfunción gonadal.

Así, pues, vemos que existen numerosos estados y diversas teorías en cuanto a la etiología del síndrome de Menière, pero debe quedar claro que todas ellas son meras teorías y todavía no conocemos la causa real de este estado otológico visto con tantísima frecuencia.

Sintomatología

Los síntomas típicos asociados con el síndrome de Menière son principalmente tres, a saber: 1) vértigo; 2) zumbidos de oído y, 3) pérdida de la audición de tipo nervioso. Las náuseas y vómitos pueden acompañar a las crisis de vértigo o no hacerlo, pero, por lo general, y por lo menos en pequeña proporción, las náuseas están presentes en la mayoría de los casos. También en casos intensos puede existir nistagmus y éste es de tipo espontáneo.

El curso de estos síntomas es muy variable, pudiendo durar desde unos pocos segundos hasta varios días. Estos síntomas pueden ser uni- o bilaterales, pero hasta ahora, los casos unilaterales que he visto personalmente superan en mucho a los segundos. En efecto, en mi opinión es más bien raro ver un caso de síndrome de Menière bilateral, sin embargo existen.

En ocasiones, un ataque único puede ser lo suficientemente intenso para producir una supresión permanente de la función del laberinto afectado. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el ataque único da lugar a una supresión parcial de la función.

El vértigo es, hasta el momento, el más molesto de los tres síntomas principales del síndrome de Menière. En la mayor parte de los casos, estas crisis de vértigo aparecen súbitamente. Estos ataques pueden aparecer durante las horas del sueño o cuando el paciente está levantado. El vértigo puede ser subjetivo u objetivo. Por esto se entiende que el paciente tenga la sensación de que está dando vueltas o bien que los objetos giran alrededor de él. Esta sensación de vértigo puede producirse en estos pacientes por la estimulación del laberinto tal como se hace ordinariamente al practicar una prueba calórica. Cuando este cuadro de vértigo se reproduce de esta forma es muy probable que los ataques espontáneos de vértigo se deban a una irritación del laberinto.

Un punto importante aquí es que el paciente compare los ataques de vértigo que ha experimentado y para los cuales ha necesitado de la asistencia médica, con las crisis de vértigo producidas por estimulación del laberinto al practicar la prueba calórica. Si el paciente dice que son similares o exactamente iguales, el otorrinolaringólogo sabe que estas crisis de vértigo se deben a una irritación laberíntica. Si, en cambio, nos dice que su vértigo difiere del producido por la prueba calórica, entonces el especialista debe suponer otra causa. Así, pues, la prueba calórica puede utilizarse como una ayuda diagnóstica de gran valor en la mayoría de casos de síndrome de Menière. El vértigo

no siempre es necesariamente una sensación de rotación o giro. Aparte de las razones mencionadas anteriormente, por lo general se cree que la prueba calórica tiene poco valor con respecto al diagnóstico del síndrome de Menière. Esto es cierto porque los datos calóricos reales pueden estar dentro de los límites normales, pueden ser subnormales o mayores que lo normal. En efecto, parece existir una gran variación en los datos calóricos de estos pacientes. Esto nos lleva a creer que existe una fluctuación en el proceso patológico dentro del laberinto de los pacientes afectos del síndrome que nos ocupa. En estos casos, el vértigo tiende a desaparecer de una forma gradual y raramente persiste durante un período mayor de unas pocas semanas o un mes. En estos casos, el vértigo no es de tipo postural y se presenta sin pródromos.

Los zumbidos asociados con el síndrome de Menière pueden ser uni- o bilaterales, dependiendo de si están afectados uno o ambos oídos del paciente. No se conoce con claridad ni por completo la causa de estos zumbidos. Se supone que se originan en la cóclea pero existen casos en la literatura en los cuales estos zumbidos han persistido aun después de seccionado el octavo par. No existe un tipo característico de zumbidos. En algunos casos pueden ser constantes y, cuando aparecen los ataques de vértigo, tienden a ser más pronunciados y exagerados. Sin embargo, por otra parte, existen casos en que los zumbidos sólo están presentes cuando aparece el ataque de vértigo. Si son de naturaleza unilateral, prestan una gran ayuda al especialista porque le indican cuál de los dos laberintos está afectado patológicamente y, por lo tanto, cuál es el responsable de los ataques de vértigo. Mientras que para algunos sujetos los zumbidos son extremadamente molestos, el término medio de individuos es capaz de continuar sus ocupaciones y hábitos diarios. Sin embargo, con las crisis de vértigo, estos pacientes frecuentemente no pueden ocuparse de su trabajo diario y así llegan a estar incapacitados y en gran desventaja social. Así, pues, de estos dos síntomas, el vértigo es el del que los pacientes afectos del síndrome de Menière se quejan con mayor frecuencia.

La sordera es el tercero de los tres síntomas principales del síndrome de Menière. En estos casos, es siempre de tipo nervioso. Esto es un hecho importante pues si un paciente presenta sordera de conducción, puede desecharse automáticamente el diagnóstico de síndrome de Menière. En estos casos, la sordera se origina por el trastorno patológico de la división coclear del octavo par craneal. Debido a que esta sordera es de variedad nerviosa, el paciente presentará, cuando se practique un audiograma, la mayoría de sus dificultades en los tonos más altos. El grado de sordera nerviosa en estos casos no es de importancia diagnóstica. Esta sordera puede llegar a ser progresivamente más intensa hasta perjudicar al paciente en alto grado. La sordera, como los zumbidos, pueden ser uni- o bilateral, dependiendo de que sean uno o ambos los laberintos complicados en el proceso patológico. Si es bilateral, puede ser mucho mayor en un oído que en el otro o puede ser más o menos igual en ambos. Si la sordera es mayor en un oído que en otro, puede suponerse que existe una mayor irritación laberíntica en este lado que en el otro lado.

El nistagmus puede presentarse en un ataque del síndrome de Menière o no aparecer con él y este síntoma no es necesario para los propósitos diagnósticos.

Las náuseas y los vómitos aparecen también en el síndrome de Menière pero tampoco son necesarios para los propósitos diagnósticos. La mayoría de casos presentan náuseas asociadas con sus crisis de vértigo, pero en muchos de éstos el paciente no experimenta vómitos.

Por todo ello, podemos ver que la sintomatología de un caso de síndrome de Menière verdadero es relativamente sencilla. Existe meramente una triada de síntomas: vértigo, zumbidos y sordera de tipo nervioso. Si estos tres síntomas están presentes en la historia del paciente, puede sospecharse claramente de que existe un síndrome de Menière.

Tratamiento

Al tratar con el síndrome de Menière, el otorrinolaringólogo debe recordar que esta enfermedad se caracteriza por períodos de remisión de su sintomatología. Por esto, si se empieza el tratamiento al comienzo de la remisión, no puede darse crédito al programa terapéutico.

Este síndrome puede tratarse médica o quirúrgicamente. El tratamiento médico debe emplearse exhaustivamente en cada caso antes de instituir la forma quirúrgica del tratamiento.

Estos pacientes deben someterse inmediatamente a una dieta sin sal, ya que el sodio tiende a retener líquidos en los tejidos. Deberá intentarse prevenir la acumulación de sodio en el organismo. A este respecto puede ser útil la administración de un ácido que produzca sales como el cloruro amónico. Por lo general se dan 3 g de cloruro amónico tres veces al día con cada comida. Usualmente se administra a días alternos.

Se ha propugnado la administración a estos enfermos de cloruro potásico a la dosis de 6 a 10 g diarios de una solución acuosa de este preparado.

Deben restringirse los líquidos, no permitiéndose más que de seis a ocho vasos de líquido en total por día. Si estamos intentando eliminar líquidos del cuerpo y disminuir la hidropesía del laberinto, no contribuiremos a la causa si, por otro lado, seguimos administrándolos.

Como que parecen existir pruebas de que hay una alteración en la permeabilidad de las paredes capilares con edema secundario en el oído interno, en estos casos parece estar indicada la aplicación de un vasodilatador potente. El difosfato de histamina es un medicamento importante en la regulación de la permeabilidad de los vasos capilares. En estos casos, empleamos una solución que contiene 11 mg de difosfato de histamina en 1.000 c. c. de suero salino. Estos pacientes reciben dicha solución por vía endovenosa durante un período de 60 a 90 minutos diarios. La velocidad de administración de esta solución varía con cada enfermo. Algunos toleran la solución a la velocidad de 60 gotas por segundo, mientras que otros solamente de 15 a 20 gotas por segundo. El nivel de tolerancia individual se determina al administrar la solución cuando aparecen sofocaciones o cuando experimentan una cefalea. Si aparece alguno de estos síntomas, son la señal para el médico de que se está administrando demasiado rápidamente la solución y se corrigen fácilmente disminuyendo la velocidad de la misma. Esta solución se administra intravenosamente hasta que el especialista está seguro de que los síntomas han remi-

tido por completo. Una vez seguro de ello, pueden aumentarse con tranquilidad los intervalos entre los tratamientos y, finalmente, pueden interrumpirse.

Junto con la solución de histamina, puede darse un suplemento de ácido nicotínico por vía oral. Pueden administrarse 200 mg tres veces al día antes de las comidas. Al igual que con la solución de histamina, esta dosis puede disminuirse cuando el médico está seguro de que los síntomas han remitido. Sin embargo, deben continuar tratándose con el ácido nicotínico durante un tiempo después de suprimida la solución de histamina. Debe tenerse muy en cuenta que estos enfermos deben recibir ácido nicotínico y no nicotinamida. Ello se debe a que la amida del ácido nicotínico no es vasodilatadora y, por lo tanto, sería de poco valor en la regulación de la permeabilidad capilar que es de desear en estos casos.

Hemos observado que medicamentos tales como la dramamina y la bonamina son de un valor nulo o escaso en el tratamiento sintomático del verdadero síndrome de Menière.

Cuando se desee el alivio inmediato de la crisis, es muy útil la administración intramuscular de hidrocloruro de adrenalina. Sin embargo, sólo sirve para el tratamiento sintomático y no para el profiláctico.

Como hemos dicho anteriormente, el tratamiento médico debe probarse hasta el máximo antes de emprender un intento quirúrgico. La cirugía del síndrome de Menière no es reparadora, pues el órgano afecto en estos pacientes está destruido. Esta cirugía es insatisfactoria si tiende a comprometer el bienestar y la subsistencia del paciente.

Quirúrgicamente el laberinto puede destruirse por medio de una laberintectomía con la operación de Day. En esta intervención se expone el laberinto por medio de una simple mastoidectomía. Entonces se abre el laberinto y se destruye la porción membranosa ya sea mediante una estimulación eléctrica de naturaleza débil o practicando un legrado de la porción membranosa del laberinto.

En la operación de Dandy se secciona la porción vestibular del octavo par craneal y se deja intacta la coclear de dicho nervio. Esta intervención debe practicarla un neurocirujano hábil, y se lleva a cabo por vía intracraneal. En algunos casos, para obtener resultados satisfactorios, es necesario seccionar por completo el octavo par.

El edema angioneurótico y la urticaria tal como se ven en Otolaringología

El edema angioneurótico es una afección que se caracteriza por lo general por la aparición de una tumefacción edematosa local más o menos limitada en su extensión y de duración temporal.

Cuando esta afección se encuentra en su forma aguda en el área anatómica de la laringe, a menudo es fatal si el especialista no hace un diagnóstico correcto inmediato e instruye la forma apropiada de tratamiento. En realidad, es una afección muy grave si afecta el área de la laringe, sobre todo si el ataque

tiene lugar por la noche mientras duerme el paciente. Si así ocurriera, podría dar lugar a la rápida muerte del enfermo.

El cuadro patológico que se observa en un término medio de casos de edema angioneurótico de laringe muestra, por lo general, un edema intenso de toda ella. Este edema no afecta sólo al tejido superficial de la laringe, sino que también se extiende hacia el tejido conectivo profundo y hacia la capa muscular.

Etiología

En esta afección observamos una tendencia muy marcada hacia una predisposición hereditaria. Por lo general, el médico es capaz de obtener esta información por medio de una historia de alguna forma de alergia en la familia. Esta historia alérgica familiar puede ser del tipo nasal, gastrointestinal, dermatológica, respiratoria, etc. Sin duda la alergia juega una parte importante en la etiología de muchos de estos casos. Pueden existir muchas causas para esta alergia, tales como alimentos, medicamentos, substancias inhaladas o también pólenes. Con mucha frecuencia vemos individuos en los que se presenta una afección edematosa aguda de la laringe después de la administración de medicamentos tales como la penicilina o ciertas antitoxinas.

Otro factor etiológico importante es la infección. En estos casos, los focos de infección son a veces factores muy importantes. Una infección aguda puede producir un edema de la laringe de tipo inflamatorio. Los tipos de bacterias que se observan con mayor frecuencia en estos casos son el estreptococo hemolítico, el neumococo y el bacilo diftérico.

Ambos sexos están afectados en una misma proporción; o sea, por término medio, hay aproximadamente el mismo número de casos de hombres que de mujeres. Es más frecuente en la segunda, tercera y cuarta década y con frecuencia está asociada a la urticaria.

Sintomatología

Este estado se caracteriza por un edema generalmente circunscrito y de aparición súbita. Si es de etiología alérgica, el edema es característico, sobre todo, por la rapidez de aparición, manifestándose a menudo sin otros síntomas acompañantes. Este edema puede aparecer en la cara, también es frecuente en los párpados y en las zonas circundantes, así como en los labios y mejillas. Asimismo pueden estar afectados el dorso de la mano, las extremidades inferiores o la garganta. Si la zona afecta es esta última, la lengua, faringe, laringe, úvula y el velo del paladar pueden complicarse al mismo tiempo o bien ser, cada uno de ellos individualmente, el asiento del trastorno.

Por lo general, el edema es transitorio. A menudo va asociado a molestias gastrointestinales pero éstas son generalmente de poca importancia. Con el edema de la laringe también puede asociarse una alergia nasal o alguna otra forma de alergia. Si ésta se reconoce, puede descubrirse más fácilmente la etiología de la afección edematosa de la laringe. Esta afección puede encontrarse en la laringe y ser de origen alérgico, estando la faringe completamente

normal. En efecto, si la etiología es alérgica, por lo general sólo afecta a la mucosa laríngea y las otras estructuras parecen ser completamente normales.

La tumefacción aparece en varias partes del cuerpo. Sólo en raras ocasiones es de localización constante en una idéntica zona del mismo.

El prurito, calor y un enrojecimiento de la piel pueden preceder a la aparición del edema. La urticaria también puede precederle. El labio inferior puede hincharse extremadamente y en algunos casos impide al paciente abrir la boca. Naturalmente, si así ocurre, existirá un problema de alimentación y nutricional asociado con el caso.

Pueden acompañar a esta afección síntomas gastrointestinales moderados o intensos. Pueden aparecer cólicos, dolores abdominales, náuseas y, a veces, vómitos; esto sugiere que también puede estar afectada la mucosa gastrointestinal. Si en estos pacientes aparécen cólicos, por lo general son graves y muy intensos. En estos casos pueden aparecer crisis periódicas de cardialgias así como hemoglobinuria.

El edema angioneurótico tiene afinidades claras con la urticaria. En efecto, hay quien cree que la forma gigante de la urticaria y el edema angioneurótico son la misma cosa.

Si el edema está asociado con la infección, el médico esperará encontrarse también con una gran hiperemia de la faringe y fiebre. En estos casos, por lo general existen síntomas constitucionales junto con otros de bronquitis o traqueobronquitis.

La urticaria se encuentra raramente en la mucosa de la nariz o del cuello. Sin embargo, en algunos casos se ha observado en la lengua y en la mucosa de la cavidad oral. Los síntomas edematosos del edema angioneurótico en los individuos alérgicos pueden ser tan ligeros que el paciente no se alarme con dicha sintomatología. Esto es especialmente cierto si sólo existe un ligero edema de la faringe, laringe, boca o lengua. Si la urticaria se localiza en la laringe, por lo general existen algunas manifestaciones asociadas que afectan a la piel; estas complicaciones cutáneas pueden ser más o menos generalizadas. En muchos casos, la urticaria de la laringe se extiende hacia la tráquea. Naturalmente, como en la urticaria cutánea, existe un prurito extremadamente molesto para el paciente. La urticaria de la laringe aparece después de la administración de medicamentos en algunos enfermos sensibles a estos preparados. También puede verse después de la administración de ciertos sueros, vacunas o extractos polínicos.

Por lo general, el pronóstico de estos casos es bueno. Sin embargo, si está afectada la estructura laríngea, el pronóstico es peor, pues estos enfermos pueden presentar grandes dificultades respiratorias.

Tratamiento

En la mayoría de estos casos, el tratamiento es más bien insatisfactorio. La histamina intravenosa es beneficiosa, especialmente si existen antecedentes alérgicos. Usamos 11 mg de difosfato de histamina en 1 litro de suero salino. Esta solución se administra a la velocidad de 30 a 60 gotas por minuto durante un período de 60 a 90 minutos. Se administra diariamente o dos

veces al día hasta que remita el edema. Desde luego, si esperamos resultados satisfactorios, es muy importante eliminar los factores etiológicos. Muchos de estos pacientes obtienen una mejoría sintomática pulverizando la mucosa laríngea con una solución de adrenalina. Para este propósito, se emplea una solución al 1 por 1.000. La adrenalina también puede administrarse a estos enfermos por vía hipodérmica, empleándose la solución al 1 por 1.000.

En algunos casos graves, estará indicada, naturalmente, una traqueotomía para establecer una respiración apropiada al paciente. Si los síntomas son muy intensos, con este procedimiento se salvarán muchas vidas.

Si el caso se debe a una sensibilidad alimentaria deben evitarse por completo estos alimentos. También es útil para las sustancias inhaladas y los pólenes. Los antihistamínicos son asimismo útiles en estos casos si existen antecentes alérgicos. Por lo general, se toman por vía oral, pero en muchos casos tienen que administrarse por vía hipodérmica o endovenosa. Si se emplea esta última vía, el método gota a gota es el mejor. El Benadryl, aunque en mis observaciones no ha tenido tanto éxito como en los pacientes afectos de alergia nasal, parece ser el mejor de los antihistamínicos para la urticaria y el edema angioneurótico.

El tratameinto esteroideo ha demostrado ser de gran valor en estos enfermos. La cortisona y el metacortín han dado excelentes resultados en estos casos y, eventualmente, pueden ser los medicamentos de elección, sobre todo si la enfermedad llega a ser muy intensa.

30

Alergia en Dermatología

Por F. DE DULANTO. GRANADA

Dermatitis atópica

Introducción

Desde antiguo se conocen y llamaron justamente la atención, las relaciones entre el asma, jaqueca, rinitis vasomotora y unas dermatosis entre las que figuran: la mayor parte del llamado «*eczema infantil*», la *neurodermitis diseminada* y el «*prurigo eczematoliquenoide*» de Besnier. Estudios ulteriores han demostrado que las personas afectas se caracterizan por una *hiperreactividad* de los sistemas neurovegetativo, respiratorio, gastrointestinal y vascular frente a un amplísimo campo de estímulos y que no muestran tipos alérgicos fijos. Se acepta que las dermatosis aludidas y los procesos designados: «diátesis exudativa de Czerny», «Eczematoide precoz y tardío», de Rost, grupo «asma-eczema-fiebre del heno» y «prurigo-eczema constitucional» de Bonnevie son, en realidad, manifestaciones de un *estado constitucional,* heredofamiliar y que presenta ciertas semejanzas con los fenómenos de anafilaxia producidos experimentalmente en los animales de laboratorio que COCA denominó *atopia* (del griego *aconix,* extraño o anómalo, de donde, «enfermedad extraña»).

Las personas atópicas pueden presentar, además, los siguientes «estigmas»:

1.° Sequedad de la piel, a veces engrosada, con pigmentaciones y zonas leucodérmicas (INGRAM).

2.° Oclusión de los poros sudoríparos, que puede determinar retención del sudor (SULZBERGER).

3.° Susceptibilidad a las infecciones por virus, especialmente el de la vacuna y del herpes simple. HORACEK considera que, en algunos casos, se debe a hipogammaglobulinemia.

4.° Curva «plana» de glucemia y eosinofilia en la sangre periférica, medula ósea y en los tejidos.

5.° Reacciones exageradas frente a las causas de tensión física.

6.° Alteraciones emocionales: inestabilidad, sentimientos de inferioridad, hostilidad reprimida hacia los familiares, carácter difícil, agresividad y dificultades sexuales (OBERMAYER).

En algunos casos, afortunadamente poco numerosos, existen alteraciones del cristalino que pueden llevar a una *catarata juvenil* (BRUNSTING).

7.° Las pruebas epicutáneas acostumbran a ser negativas.

El concepto de «atopia» ha sido criticado, tiene varias inexactitudes e incluso SULZBERGER, uno de sus máximos defensores, ha señalado que no se trata primordialmente de una enfermedad alérgica, sino que lo fundamental es la tendencia a la vasoconstricción periférica (dermografismo blanco) hasta cierto punto comparable con el espasmo bronquial que constituye el fenómeno básico del asma. Los factores alérgicos, las dificultades en la secreción sudoral, los estados de tensión física y psíquica sólo actuarían, en realidad, como factores coadyuvantes. Probablemente hay modificaciones en la regulación hipofisodiencefálicasuprarrenal que pueden ser influidas de modo favorable por los córticosteroides.

Se trata de un conjunto de hechos reales y la designación de *dermatitis atópicas* ha ido reemplazando las anteriores, aunque el aspecto inmunitario de que deriva el nombre no es el esencial (ORMSBY, MONTGOMERY, BETTLEY, BAER y WITTEN, BRUNSTIG).

Procediendo así, se tienen las siguientes ventajas:

1.° Quedan destacadas las relaciones con los síndromes vasculares, bronquiales, digestivos y nerviosos que, unidos a los cutáneos, forman el conjunto de la *atopia*.

2.° Se evita la confusión con el eczema.

3.° Se evita, también, la confusión con los prurigos.

Clasificaremos la dermatitis atópica del siguiente modo:

a) *Dermatitis atópica precoz* (eczema «verdadero» del lactante, eczematoide exudativo precoz de Rost).

b) *Dermatitis atópica tardía* (de la infancia, adolescencia y edad adulta). (Prurigo eczematoliquenoide de BESNIER, prurigo-eczema-constitucional de Bonnevie, eczema flexural, neurodermitis diseminada, grupo asma-eczema-fiebre del heno.)

Las primeras manifestaciones que se inician alrededor de los tres meses de edad, constituyen el llamado «eczema infantil». Más adelante puede desarrollarse asma y los diversos síndromes ya aludidos: jaqueca, rinitis vasomotora, crisis vesiculares, colopatía mucomembranosa que se prolonga durante la edad adulta. La urticaria y las lesiones pruriginosas y exudativas flexurales, en ocasiones aparecen muy pronto, a los dos o tres años o, por el contrario, hacia los quince o veinte años. Después de los treinta se atenúan. Sin embargo, a veces persisten hasta la madurez y ancianidad. En algunos enfermos, esta secuencia no es cierta y el primer síntoma, por ejemplo, es la dermatitis flexural.

a) Dermatitis atópica precoz

(«Eczema verdadero» del lactante. Eczematoide exudativo precoz.)

1) Cuadro clínico

La dermatitis atópica del lactante se inicia, en general, después de los tres primeros meses de vida (dato importante para diferenciarlo de la dermatitis seborroide de Moro, que es un eczema seborreico), y casi siempre

antes de los seis. Puede variar mucho en intensidad y extensión. El síntoma inicial es un *prurito* intensísimo localizado especialmente en mejillas y frente, seguido de eritema y descamación. El niño se rasca, friega su cara y cuello contra la almohada y pronto se desarrolla una dermatitis secretante, que luego se recubre de costras. Es habitual la impetiginización. Las lesiones son *simétricas*, y es notable que *respetan la nariz y barbilla*, hecho de valor diagnóstico. Los ganglios linfáticos regionales pueden hallarse engrosados. Muy a menudo se afecta el cuero cabelludo, pero con menos violencia. En el tronco, en ocasiones, brota una erupción pápulovesiculosa diseminada. En las formas graves se afectan los pliegues antecubitales y poplíteos e incluso la totalidad de la superficie cutánea (eritrodermia atópica de Hill). La erupción tiene una cronicidad desesperante y persiste con exacerbaciones y remisiones hasta los 2 ó 3 años de edad. Al cabo de algunas semanas de evolución, puede observarse cierta dificultad respiratoria, o brotes asmáticos larvados que ulteriormente pueden hacerse más notorios. Las exacerbacions de la dermitis coinciden con la salida de los dientes, alteraciones intestinales y los cambios de estación. Es notable que las pirexias (de causa infectiva, por ejemplo) atenúan la erupción, llegando, a veces, a desaparecer. En algunos enfermitos se desarrollan pronto y se mantienen las dermatitis flexurales (prurigo de Besnier.

Los niños atópicos, salvo en los momentos de exacerbación de sus trastornos, acostumbran a estar bien nutridos, y hasta con peso superior al normal, *pseudofloridos*. Ya señalamos los frecuentes trastornos gastrointestinales; entonces las heces presentan restos indigeridos.

2) Histopatología

Las alteraciones se centran en los vasos dérmicos y sus alrededores. Hay edema de la pared de los capilares, tumefacción de las células endoteliales y, a veces, cierta proliferación de la íntima, junto a infiltrados que en la fase aguda están formados por polinucleares neutrófilos y eosinófilos, y en la crónica por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y algunas células cianófilas y mastocitos.

3) Complicaciones

1.° *Muerte súbita*. Es una de las mayores tragedias de la Dermatología: un niño afecto de dermatitis atópica, por lo demás aparentemente normal, se admite en el Hospital, y cuando menos se espera se le encuentra muerto, o al menos fatalmente colapsado en su cuna. La causa todavía es incierta.

2.° *Erupción variceliforme de Kaposi (herpes vesiculoso diseminado)*. Las zonas de dermatitis se cubren de vesículas umbilicadas, confluyentes, con gran edema. Hay fiebre muy elevada, delirio y aguda repercusión general. Es una eventualidad muy grave, tanto como la viruela. Se debe a la infección de las superficies afectas por el virus del herpes simple *(Neurocystis herpeti)*, contagiado por alguna de las personas de su alrededor que sufre un brote del proceso.

3.° *Infección por el virus vacunal* («*Eczema vaccinatum*»).

Cuestión previa. *La vacunación antivariológica está contraindicada en los niños con dermatitis atópica, al menos en sus fases de actividad,* pues la infección de las superficies exudativas causa una forma diseminada de vacuna gravísima, con frecuencia mortal.

4.° *La impetiginización,* frecuentísima, ya aludida, que causa adenopatías regionales, y en ocasiones glomérulonefritis, posibilidad que no debe olvidarse.

4) Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial ha de realizarse, principalmente, con la dermatitis seborroide de Moro, que es un eczema seborreico. En estos casos, la erupción brota antes de los 3 meses, *se inicia por el cuero cabelludo* (costra láctea, gneis, escamas friables y adherentes), y se extiende luego a los pliegues génitocrural, inguinal, regiones perianales e incluso axilares. Es menos inflamatoria y pruriginosa, y responde con mayor facilidad al tratamiento. Existen antecedentes del «estado seborreico» en los familiares y faltan los pertenecientes a la constelación atópica.

No hay que olvidar la posibilidad de *eczemas microbianos* (en ausencia de terreno seborreico), que constituyen el mal llamado *seudoeczema infantil piógeno,* y de *dermatitis y eczemas por contacto,* en conjunto, estos últimos poco frecuentes en la primera infancia. Son más limitados, no simétricos y la localización es muy variable. *La negatividad de la cutirreacción a la clara de huevo es un dato valioso en contra de la dermatitis atópica.*

b) Dermatitis atópica tardía

(de la infancia, adolescencia y edad adulta)

Sinonimias: Prurigo eczematoliquenoide de Besnier, Prurigo-eczema constitucional de Bonnevie, Neurodermatitis diseminada. Prurigo simple crónico difuso de Darnier, Eczematoide exudativo tardío. Grupo «asma-eczema-fiebre del heno».

1) Cuadro clínico

Se inicia a partir de los dos o tres años, y con mayor frecuencia en la segunda infancia o adolescencia. Interesa selectivamente las fosas antecubitales y poplíteas, pudiendo afectar también la frente (centro), nuca, conchas auriculares, zonas laterales del cuello, región peribucal y con menos frecuencia las muñecas, tobillos, ingles, axilas y manos. La erupción está constituida por pápulas muy pequeñas, ligeramente eritematosas, que confluyen con rapidez formando extensas placas que cubren la totalidad de la región afecta. Cuando el proceso llega a su máximo desarrollo, la piel toma un color rojo oscuro que al cabo de cierto tiempo se transforma en grisáceo, que es muy característico y que puede observarse en las regiones indicadas.

El *prurito* es acentuado, muchas veces paroxístico, sobre todo por la noche. Depende, en parte, de influencias estacionales, meteorológicas, geográficas y emotivas. El *insomnio* es su consecuencia natural, y no es raro que el estado psíquico de estos enfermos se resienta naturalmente.

Cuando el *prurito* es severo, la piel aumenta de grosor y se hacen más visibles los surcos, es decir se *liquenifica*, dato que, junto a la pérdida de las cejas, debido al constante rascado y a la tonalidad grisácea ya aludida, proporciona a la cara de estos enfermos un aspecto de valor diagnóstico. En las formas inveteradas se observan con frecuencia *adenopatías regionales*.

En los brotes agudos hay exudación, eczematización e infecciones secundarias consecutivas al intensísimo rascado.

En la mayoría de estos enfermos, la piel tiene una sequedad marcada a veces progresiva, hallándose disminuido su contenido en grasa (KOCH) SULZBERGER ha llamado la atención sobre las alteraciones de la secreción sudoral y su probable influencia en el prurito.

La peculiar constitución de los enfermos se revela por una serie de síntomas y signos clínicos, muy bien estudiados por MARCHIONINI.

1.° Predomina el tipo morfológico leptosomático o el leptosomático-muscular.

2.° Tienen un psiquismo especial. Se trata de individuos egocéntricos introspectivos, con tendencia a la depresión, muy susceptibles, con inteligencia casi siempre superior a la media normal, pero muy difíciles de tratar.

3.° Existen una serie de *alteraciones vasculares*. Ya detallamos la vasoconstricción que se revela por el *dermografismo blanco*. Es de notar que las respuestas vasculares se hallan especialmente modificadas en las regiones antecubitales y poplíteas, sitios de elección de la dermatosis (KIERLAND y colbs.). Es de notar que en la mitad, aproximadamente, de los enfermos, falta la presencia de eritema, en las ronchas provocadas por la inyección de histamina (KALZ), pero la simpaticectomía lumbar y el bloqueo del plexo braquial no modifican las alteraciones vasculares aludidas (ROTHMAN).

4.° Hay diversas alteraciones metabólicas: hipoglucemia, hiperquilia y labilidad neurovegetativa.

5.° En un 10 por 100 de los casos, aproximadamente, se desarrollan alteraciones del cristalino, de modo preferente en la adolescencia y juventud que llevan a la producción de *cataratas* («catarata dermatógena de Andogsky) complicación hasta el momento inexplicable.

6.° Presentan variados *signos atópicos*: jaqueca, asma, rinitis vasomotora y crisis espásticas vesiculares o intestinales.

7.° Desarrollan hipersensibilidades múltiples frente a variadas proteínas heterólogas que, cuando son positivas, toman un aspecto urticado y, como ya fue indicado anteriormente, poseen un valor muy relativo para determinar los posibles alérgenos.

2) Histopatología

Las alteraciones histológicas cutáneas son poco características: en la epidermis hay discreto edema intracelular, con zonas de paraqueratosis alternando con otras de hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis (elongación y ensanchamiento de las papilas). En la dermis, los vasos sanguíneos del cuerpo papilar están dilatados, observándose acúmulos de linfocitos, polinucleares neutrófilos y eosinófilos a su alrededor.

3) Diagnóstico diferencial

El cuadro es tan típico que no acostumbra ofrecer dificultades su identificación. Precisa eliminar los eczemas legítimos (incluyendo el eczema seborreico), los pruritos circunscritos con liquenificación (neurodermitis circunscrita), los prurigos (estrófulo, prurigo simple agudo del niño y el excepcional prurigo de Hebra). En algunos casos, muy severos, casi diseminados, cabrá pensar en una *hematodermia,* es decir, en una manifestación cutánea de una enfermedad generalizada de los sistemas hemocitopoyético y reticuloendotelial-histiocitario. En tales circunstancias serán de gran valor el examen de la sangre periférica, y muy especialmente la histología y citología de los ganglios linfáticos y medula ósea, junto al estudio de las lesiones cutáneas.

Etiopatogenia

La causa de la dermatitis atópica no está definitivamente aclarada. Ya señalamos los datos que se poseen en cuanto a las características heredofamiliares y otros detalles. Vamos a completarlos. Aludiremos primero a la forma precoz y, después, a la tardía.

a) **Dermatitis atópica precoz.** — Es notable que las pruebas epicutáneas (pruebas de placa), no revelan hipersensibilidad específica alguna. Por el contrario, las escarificaciones e intradermorreacciones, causan gran porcentaje de reacciones positivas *urticadas*. Existen hipersensibilidades múltiples a diversas proteínas.

Esta *hipersensibilidad a diversas proteínas* merece ser estudiada con algún detenimiento. Las cuti- e intradermorreaciones dan positivades frente a la albúmina de huevo, leche de vaca, trigo y otros alimentos. Y es curioso que, muy a menudo, es posible concluir que ninguno de tales alimentos ha sido administrado con anterioridad.

El hallazgo de estas pruebas positivas no significa que la proteína correspondiente sea la responsable de los síntomas (MEARA). Cerca del 80 por 100 de los lactantes atópicos dan positividades a la albúmina de huevo (tanto que su negatividad es un importante dato en contra de este diagnóstico). La identificación de la substancia nociva, se logra en algunos casos por su *eliminación,* pero las mejorías son, casi siempre, parciales, y no se evitan en absoluto nuevas hipersensibilidades.

Las *substancias nocivas* que se encuentran con mayor frecuencia son: a) *Alimentos.* Acabamos de mencionarlos. Comprenden la *leche de la propia madre* y la *de vaca.* b) *Inhalantes.* Principalmente *caspas* humanas o animales, polvo doméstico, plumas, miraguano y, de modo especial, la *lana* (de las almohadas, colchones, vestidos, etc.). Además se encuentra, en enorme proporción, en el polvo de las habitaciones Tiene una importancia considerable (OSBORNE) y facilita el desarrollo ulterior de asma. c) *Contactantes.* También la lana es responsable con frecuencia, además de ejercer una acción *prurígena e irritativa directa,* explicándose de este modo las localizacions en las zonas de la piel que contactan con este material.

Los *factores emocionales* poseen gran trascendencia. La dermatitis atópica se observa raramente en niños plácidos, y que se desarrollan en un ambiente equilibrado. Dadas las condiciones de los niños atópicos, resulta desastrosa la ansiedad y tensión de los padres. abuelos, etc., con sobreprotección que lleva a conflictos y repercute en el enfermito precipitando los ataques. SULZBERGER dice, muy acertadamente, que. en estos casos, el médico no se enfrenta sólo con un paciente, sino con dos (niño y madre) y, a menudo... con muchos más. La mejoría, ya de antiguo conocida, al separarlos del medio familiar habitual, las recaídas inmediatas, al volver, atestiguan este hecho.

En *resumen,* la etiopatogenia es compleja. Sin duda intervienen fenómenos de *hipersensibilidad frente a diversas proteínas,* es decir, de «atopia». Pero, lo fundamental son, al parecer, las alteraciones vasculares, reveladas por una *vasoconstricción periférica* (dermografismo blanco), que encontraría un paralelismo con los espasmos bronquiales del asma. Los factores emocionales, dietéticos, las alteraciones sudorales, actuarían como coadyuvantes o desencadenantes (GANS, SULZBERGER). Todo ello revela las grandes dificultades que ofrecerá el tratamiento.

b) **Dermatitis atópica tardía.** — La *hipersensibilidad a diversas proteínas* es más amplia y frecuente que en las formas precoces. Se observa frente a la seda, lana, pólenes, caspas, polvos domésticos, plumas y esporos de hongos, y su modo de ingreso es como *inhalantes.* La hipersensibilidad frente a contactantes y alimentos es mucho menor. La infección focal y los fenómenos de sensibilización bacteriana, son de importancia secundaria.

Las investigaciones etiológicas son muy laboriosas, requieren el empleo de la *cámara libre de alérgenos* y cuidadosas *dietas de eliminación* (MARCHIONINI).

En el curso de esta labor, y una vez lograda la confianza del enfermo, éste puede proporcionar gran ayuda. Ya indicamos que son muy inteligentes y facilitan detalles precisos en cuanto a sus brotes y remisiones. Pero la evolución caprichosa de la enfermedad es causa de muchos desencantos, pues, al cabo de un tiempo de progreso considerable, surge un brote agudo, inexplicable.

Es curiosa la *distribución geográfica.* La dermatitis atópica es frecuente y va aumentando en Escandinavia (HAXTHAUSEN y BONNEVIE), así como en

Holanda (SIEMENS), en los Estados Unidos de Norteamérica (SULZBERGER) y en el Norte de Alemania (MARCHIONINI). En el Japón es rara. En España es relativamente frecuente, a nuestro juicio con clara tendencia a aumentar.

Las relaciones con la *profesión, vida en la ciudad y en el campo* subrayan la preferencia con que la enfermedad se desarrolla en las personas que viven en las ciudades. Sin duda lo explican los caracteres de tensión de la vida moderna y los factores psíquicos, de indudable importancia. Es una de las *enfermedades del futuro.*

* * *

Quedan dos consideraciones a formular. Es muy posible que las alteraciones en el funcionamiento *diencéfalo-hipofisario-suprarrenal* desempeñen un importante papel. Hasta cierto punto, la respuesta favorable al tratamiento con ACTH y córticosteroides, se encuentra en esta dirección. Por otra parte, en esta enfermedad merece atención especialísima el *mecanismo del prurito.* Es algo trascendental, no sólo en el aspecto teórico, sino de repercusión inmediata en la clínica. Si aceptamos los puntos de vista de SHELLEY, cabe aceptar que la vasoconstricción periférica, y en parte las substancias formadas en la reacción: atopeno-reagina, son capaces de favorecer la formación de endopeptidasas, o de liberarlas, las cuales excitarán las terminaciones nerviosas subepidérmicas del prurito (*puntos prurígenos*). En la sección dedicada a *Prurito y alergia,* tratamos este asunto.

Tratamiento

a) Dermatitis atópica infantil

La dermatitis atópica infantil es una de las afecciones de terapéutica más difícil, y a causa de sus remisiones, a menudo bruscas, es difícil concluir sobre la eficacia real de muchos tratamientos.

Ante todo, es indispensable actuar sobre el medio que rodea al enfermito. La preocupación, ansiedad, vergüenza y repulsión (más o menos subconsciente) de la madre, abuela, padre y otros familiares, pero muy especialmente de la madre, la serie inacabable de interferencias y consejos terapéuticos de amistades, personas no técnicas e incluso técnicas, las manifestaciones de conmiseración que producen, son problemas que es necesario resolver asegurándose una eficaz y bien comprendida colaboración.

1.° Tratamiento general

I) ETIOLÓGICO

1.° Teniendo en cuenta la hiperreactividad de estos enfermos, hay que protegerles de los cambios bruscos de temperatura y de la exposición a las substancias conocidas como nocivas: lana, miraguano, pieles, juguetes en que se hallen estas materias, polvo y caspas animales. Dada la sequedad de su piel, hay que reducir el jabón a lo estrictamente indispensable.

2.° Se *eliminarán todas las proteínas nocivas*, tanto las contenidas en los *alimentos* (dietas de eliminación) como los *inhalantes*: polvo doméstico, diversos pólenes (ambrosía, etc.), hongos atmosféricos *(Alternaria)*, caspas de perro, gato, conejo, caballo, lana, etc. (TUFT), que además prevendrá ulteriores manifestaciones respiratorias (asma).

3.° Con frecuencia es utilísimo un *cambio de clima*. Actúa por varios motivos: Falta de atópenos, mejoría de las alteraciones sudorales, aumento de la actividad córticosuprarrenal y mejora de las condiciones circulatorias de la piel, y seguramente por otros todavía desconocidos. Recordando que los enfermitos tienen la piel fría, pálida, y responden a la piretoterapia y ultravioletas, factores que aumentan la circulación cutánea, se explica el hecho observado por KLUCKEN, de que la temperatura de la piel es más elevada después de una cura climática.

II) SINTOMÁTICO

Se dirige, principalmente, contra el *prurito* que tanto desazona a los niños y a sus familiares. Siempre debe formularse y, de modo especial, en los brotes agudos.

1.° El calcio-bromuros-aneurina, en inyectable, los antihistamínicos y los atarácticos (clorh. hidroxizina. N-67) por vía oral, en forma de elixir, son eficaces, y además facilitan el sueño. Los sedantes clásicos: barbitúricos, hidrato de cloral, tienen muchos inconvenientes, sólo se prescribirán durante cortos períodos.

2.° Como *medicación de fondo* se utiliza: la vitamina B_6 (piridoxina) que, además de su influencia sobre el metabolismo proteico y del sistema nervioso, tiene actividad antihistamínica, y el extracto tiroideo a dosis mínimas (TZANCK y SIDI). La vitamina A también desempeña un importante papel (actúa sobre la sequedad de la piel y la tendencia al cierre de los poros sudoríparos). Recientemente, ARON-BRUNETIÈRE aconseja las inyecciones de manganocloruro de acetilcolina, con el fin de actuar sobre la vasoconstricción periférica.

Los *ácidos grasos insaturados* (linoleico, linolénico y araquidónico) que constituyen la llamada *Vitamina F*, y el conjunto de factores de crecimiento designados como *Vitamina T*, han constituido un fracaso total.

3.° En las formas infectadas secundariamente están indicados los antibióticos, principalmente las *tetraciclinas*.

4.° En las formas rebeldes, será preciso emplear los *córticosteroides*, a dosis mínimas, y reduciéndolas progresivamente lo antes posible. Con prednisona y prednisolona, hemos obtenido buenos resultados. En la actualidad se señalan mejoras con la *metilprednisolona* y la 9-alfa-fluoro-16 alfa-hidroxiprednisolona *(Triamcinolona)* que, al parecer, tienen menos efectos secundarios sobre el metabolismo mineral y acuoso (BAER y WITTEN). Se consigue disminuir con rapidez los intensos fenómenos exudativos y el marcadísimo prurito, y hace posible la ulterior aplicación de los restantes medicamentos.

2.° Tratamiento de las complicaciones generales

Frente al *colapso* que precede a la *muerte súbita*. por fortuna excepcional, de los lactantes atópicos, es útil la adrenalina y noradrenalina, la ACTH, tónicos cardíacos, oxígeno, respiración artificial, etc.

La *erupción variceliforme* de Kaposi que, como indicamos, es una forma de herpes simple diseminado, se trata con inyecciones de *gammaglobulina* y la administración de tetraciclinas.

El *eczema vaccinatum* o vacuna diseminada, se trata de modo análogo y, de ser posible, con *inmunoglobulina específica* (FOX), que es una solución de globulina obtenida de donadores que han sido vacunados con éxito frente a la viruela de cuatro a ocho semanas antes. La dosis es de 0'5 c. c. por Kg de peso. Cuando hay que dar más de 10 c. c., la primera dosis ha de ser menor. Todavía se desconoce la dosis profiláctica.

Ya hemos expuesto el tratamiento de las infecciones sobreañadidas.

3.° Tratamiento local

El tratamiento local, muy importante, no difiere del clásico en todas las dermatitis inflamatorias, inflamativas y pruriginosas, y ya ha sido detalladamente referido con anterioridad. Precisa destacar la enorme utilidad de la hidrocortisona (VILANOVA), prednisona y prednisolona, en excipientes adecuados y combinadas con reductores. En el caso de existir infección secundaria, se asociarán antibióticos poco sensibilizantes y que no se empleen habitualmente por vía general, como la bacitracina y neomicina (DULANTO y SÁNCHEZ MUROS). BAER aconseja el vioformo, diyodoquina y *Sterosan* asociados a los córticosteroides.

Como complemento, muchas veces es necesario colocar unas férulas en los brazos para evitar el rascado nocturno. A pesar de las insistentes recomendaciones, en la práctica resulta de poco provecho. Las madres lo quitan al poco tiempo.

b) Dermatitis atópica tardía

1.° Tratamiento general

Son aplicables los datos y consideraciones que acabamos de exponer, respecto a la forma precoz: Se procurará eliminar los factores alergénicos *alimentarios* (dietas de eliminación) y *ambientales*. Esto último es más difícil en los niños, por la imposibilidad de mantenerlos inmovilizados en una habitación. No obstante, siempre es beneficioso un reajuste de las condiciones de vida y de trabajo. Los cambios de residencia y clima, siempre mejoran. Esta mejoría es temporal, pero MARCHIONINI ha alcanzado curaciones. A veces será indispensable el cambio de profesión.

La terapéutica medicamentosa debe actuar, ante todo, frente al prurito. Los *antihistamínicos* son de verdadera utilidad, la *novocaína* en solución al 1 por 100, en inyección endovenosa a dosis crecientes de 5 a 20 c. c. consigue

notables mejorías (MARCHIONINI). Precisa tener siempre en cuenta, cuando se emplee, las posibilidades de sensibilización cruzada.

Los *córticosteroides,* en especial los derivados recientes, son eficacísimos y permiten largas curas de sostenimiento. Su asociación a los atarácticos es, hasta cierto punto, sinérgica, permitiendo reducir las dosis y, por lo tanto, los efectos secundarios.

Hay que prestar una atención cuidadosa a los *factores psíquicos.*

2.° *Tratamiento local*

Es difícil y, como en la forma precoz, depende del estado de las lesiones. En las fases «secas», las aplicaciones grasas, cremas W (o pomadas), se soportan bien, en cambio los polvos y lociones todavía desecan más la piel, y casi siempre están contraindicados. La hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisona, en un excipiente adecuado, resultan utilísimas, en especial, combinándolas con reductores. Entre éstos, el alquitrán de hulla es el mejor, pero tiene el inconveniente del color y de que mancha. Por ello, podrán emplearse sus derivados, como el *quinortar* (asociado a un derivado de la quinolina). Las cremas y pomadas con ácido orto-toluidil-n-etilcrotónico (Eurazil) también son valiosas, salvo intolerancias.

En las fases exudativas, el tratamiento es análogo al descrito en la dermatitis atópica precoz.

La *radioterapia superficial,* los rayos límites de Bucky, permiten resolver algunos brotes. Tienen la gravísima desventaja que, al sobrepasar la dosis de tolerancia de la piel (alrededor de 1.000 r. por campo), causan lesiones irreversibles de radiodermitis, con todas sus secuelas.

* * *

En resumen, en la dermatitis atópica tardía hay que esforzarse en lograr que los pacientes alcancen unas condiciones de vida lo más normales posible, y que puedan dedicarse a sus actividades, mediante la correcta asociación de todos los medios descritos.

Curso y pronóstico

La dermatitis atópica precoz tiende a desaparecer como tal durante el segundo año de la vida. Hasta entonces es indispensable mantener el plan terapéutico indicado. Después, como ya señalamos repetidamente, pueden desarrollarse las restantes manifestaciones: asma, colopatía mucomembranosa, jaqueca y las formas cutáneas que acabamos de describir.

La dermatitis atópica tardía lleva un curso variable. Los brotes son más o menos periódicos, en relación con cambios estacionales o meteorológicos, tensiones físicas o psíquicas, etc., y persisten semanas o meses. En algunos casos, disminuye la intensidad después de los 30 años, en otros sigue hasta los 50 e incluso hasta los 60 años.

Conviene aconsejar a estos enfermos que *no contraigan matrimonio con personas afectas de procesos atópicos o con antecedentes familiares de los mismos,* pues, en tales uniones existen las máximas probabilidades de que los sufran los hijos.

Prurito y alergia [1]

Introducción

El prurito, «esta particular sensación cutánea que obliga a rascarse, tan indefinible como una sensación gustativa o táctil», es una forma leve del dolor. No está relacionada en absoluto con las sensaciones táctiles o térmicas. Revela lesiones de la epidermis y cuerpo papilar de la dermis de escasa intensidad. Los receptores del prurito son los del dolor. Los impulsos prurígenos se transmiten por las fibras C, «lentas», amielínicas, de diámetro comprendido entre 0,4 a 2 micras, y velocidad de conducción alrededor de 2,5 metros/segundo, *muy abundantes en los nervios cutáneos* (2). Estas fibras que acompañan las de la sensibilidad dolorosa y térmica siguen en la medula el haz espinotalámico contralateral. La sección de este último suprime, en el área nervada, el prurito y el dolor, pero se conservan las sensaciones táctiles normales (ROTHMAN).

Hasta fecha muy reciente se consideraba que los receptores del prurito eran epidérmicos. En efecto, al suprimir la epidermis en el área lesionada hay dolor, pero nunca prurito. Sin embargo, los brillantes trabajos de SHELLEY y cols. han demostrado que dichos receptores se encuentran situados en el cuerpo papilar subyacente, que resulta prácticamente inseparable de la epidermis. Se trata de receptores sensoriales, compuestos de un agregado de fibras amielínicas y terminaciones nerviosas. Las fibras prurígenas llegan a un centro de conexión en el tálamo (centro del prurito), y de éste a la cor-

---

(1) Con la colaboración del Dr. J. OCAÑA SIERRA.

(2) **Tipos de fibras nerviosas reveladas por análisis electrofisiológico**

Fibras A. — Mielínicas, motoras y sensitivas; diámetro: 22 micras; velocidad de conducción: 6-120 metros/segundo; mínimo dintel de excitación eléctrico; se bloquean con facilidad por presión local y lentamente con los anestésicos locales. *Subdivisiones:*

Fibras alfa. — Motoras de los músculos esqueléticos (son las más largas y rápidas).
» beta. — Táctiles de los folículos pilosebáceos; algunas son motoras.
» gamma. — Táctiles.
» delta. — Sensibilidad al dolor, táctil; velocidad de conducción: 30 m/s (son las más delgadas y más lentas del grupo A).

Fibras B. — Mielínicas; pequeñas; diámetro: 3 micras. Son fibras autónomas sólo preganglionares.

Fibras C. — «No mielínicas»; finas; diámetro: 0,4-2 micras; velocidad de conducción: 2,3 m/s; máximo dintel de excitación eléctrica; se bloquean difícilmente por presión local y con facilidad a los anestésicos locales. *Subdivisiones:*

Fibras d. r. C (dorsal root C): dolor quemante.
» s. C (simpático C): autónomas, postganglionares para glándulas sudoríparas, arteriolas, etc. (SHELLEY).

teza cerebral. La diferenciación entre prurito y dolor en los centros nerviosos se verifica con toda probabilidad gracias a la menor frecuencia de los impulsos prurígenos.

Fisiopatología del prurito

En consecuencia, podemos distinguir dos grandes grupos de pruritos: *a)* los de origen *central,* por acción cortical o sobre el centro del prurito, y *b)* los de origen *periférico.*

a) *Prurito de origen central.* — Cabe provocarlo experimentalmente en gatos y otros animales de laboratorio, inyectando morfina, pilocarpina, otros alcaloides, sales potásicas y varios cationes por vía intracisternal (KOENIGSTEIN, ROTHMAN). También se logra disminuyendo la concentración del calcio en el líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, las inyecciones de oxalatos, fosfatos y citratos, mejoran los paroxismos pruriginosos. En el hombre se ha observado, en la parálisis general progresiva, idiocia y epilepsia, y en el curso de graves hemopatías (leucosis, Hodgkin, etc.). En conjunto, es muy poco frecuente. Pero la excitabilidad de los centros superiores influye de modo extraordinario en la intensidad de los pruritos periféricos, y cuando esta excitabilidad es acentuada, toda clase de estímulos, por leves que sean: contactos, luz solar, cambios de presión y de temperatura, pueden determinar violentas crisis de prurito. En esta situación, puede decirse que «el más ligero soplo de aire causa picor». Es la denominada por ROTHMAN *hipersensibilidad prurígena,* que, como se comprende, puede ser de grado variable. La proyección de las fibras transmisoras del prurito en la corteza frontal explica la gran intervención de los *factores psíquicos.* Por ejemplo, en determinadas personas, la simple idea de la presencia de insectos parásitos o la visión de los mismos puede originar prurito, e igualmente las emociones. Al contrario, existen individuos con una mínima disposición, pues al sufrir dermatosis habitualmente pruriginosas no presentan este síntoma.

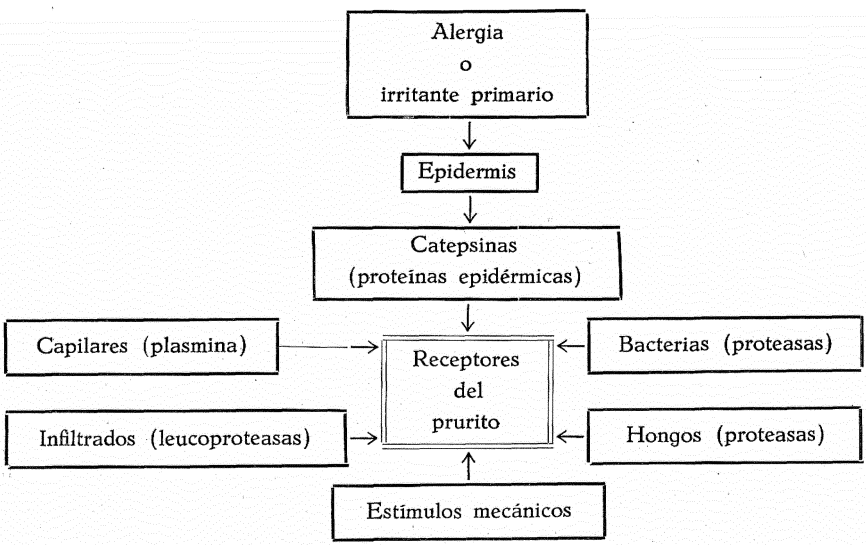
La cafeína y las drogas del grupo bencedrina intensifican la percepción central del prurito, reduciéndola los medicamentos depresores del sistema nervioso, con la notable excepción de la morfina y opiáceos.

b) *Prurito de origen periférico.* — Los estímulos prurígenos causales no poseen especificidad alguna. Cualquier noxa de leve intensidad puede desencadenarlo. Cabe admitir un «*prurito mínimo o fisiológico*», a consecuencia de roces ligeros y pequeños cambios en la presión y temperatura, por ejemplo, al cambiarse de ropa o desnudarse, los impulsos resultantes de muy poca intensidad y que escasamente llegan a la conciencia. Sin embargo, cuando se concentra la atención, como sucede en la inmovilidad forzosa, bajo la influencia de preocupaciones y en la fatiga, se hacen claramente perceptibles (SACK). La actividad instintiva que conduce a los animales a limpiarse probablemente es causada por este tipo de prurito.

El mecanismo íntimo de los pruritos periféricos va aclarándose paulatinamente. Las valiosas aportaciones de SHELLEY y cols., al estudiar los factores prurígenos de los llamados «*polvos del picor*» han revelado una serie de datos de la mayor importancia.

El *polvo del picor* procede de una planta leguminosa denominada *Mucuna pruriens* (en inglés, *Cowhage)*, cuyo principio activo es un fermento proteolítico *(Mucunaina)*. Se trata de una endopeptidas, y es fundamental que todos los fermentos de este tipo, cuando actúan en los límites fisiológicos del pH, son capaces de determinar una sensación prurígena, siendo en extremo revelador que a elevada concentración causan primero un *prurito quemazón* y luego *dolor quemante*. Las endopeptidasas estimulan los receptores pruritodolor y son los mediadores de una extensa gama de noxas (véase esquema). La penetración rigurosamente subepidérmica de proteínas causa intenso prurito, y *nada más que prurito,* faltando por completo eritema y urticaria. Este hallazgo permite eliminar la histamina, que se consideró durante mucho tiempo como el estímulo químico del prurito, pues bastan pequeñas cantidades para determinarlo. Ha de aceptarse que actúa de un modo indirecto, pues el prurito que determina va siempre asociado a urticaria y ocurre al cabo de algunos segundos de inyectarla. Explica también los resultados, tan variables e inconstantes, de los antihistamínicos, difíciles, además, de valorar con exactitud, dadas sus propiedades sedantes generales y analgésicas locales.

Las recientes investigaciones del propio SHELLEY y cols., han permitido aclarar una serie de detalles del mayor interés. El siguiente esquema revela el mecanismo por el que los fenómenos alérgicos (reacción antígeno-anticuerpo) pueden determinar el prurito. Aquí, como en tantos otros capítulos, es interesante destacarlo, la alergia es sólo una de las posibilidades:



En consecuencia, el prurito se determina por alteraciones de los receptores sensoriales o por la llegada a los mismos de diversas noxas, incluyendo las consecutivas a fenómenos alérgicos que sean capaces de liberar endopeptidasas, y en muchísimos casos, en ausencia de otros signos clínicos que las evidencien. Por lo tanto, antes de etiquetar un prurito como «central» debe eli-

minarse siempre el origen periférico. Exactamente lo mismo que el eczema, por ejemplo.

La facilidad para sufrir prurito varía grandemente según las personas. Hay enfermos con dermatosis habitualmente pruriginosas que no lo sufren (SULZBERGER). Esta diferencia se debe probablemente a la diversa proporción de fibras C y A en los nervios cutáneos (THOMASCH). Las zonas de localización preferente se explicarían por las diferencias topográficas en fibras C.

Recordamos que consecutivamente a un trauma en piel, hay una amplia zona en que ocurre *hiperalgesia*. Asimismo, cuando hay una zona de prurito localizada, alrededor hay una amplia extensión de «*piel prurígena*», en la que aparece prurito con la mayor facilidad frente a cualquier estímulo. El contacto de los vestidos o el simple movimiento producido por una corriente de aire, basta para iniciarlo en dicha zona *(hiperexcitabilidad prurígena)* (ROTHMAN). Lo mismo que el dolor se reduce por disminución de la temperatura de la piel, así sucede con el prurito, y explica la utilidad de las compresas frías. El aumento de la temperatura causa vasodilatación e intensifica el prurito. Asimismo, interesa destacar que leves analgésicos, como la aspirina, reducen el prurito, y, curiosamente, la morfina, en general, lo aumenta (PILLSBURY, SHELLEY, KLINGMAN).

Las *fibras simpáticas* no transmiten el prurito, demostrado por la ineficacia de la neurectomía presacra e intervenciones sobre el simpático.

Prurito y rascado. — El prurito determina una respuesta motora que es el rascado. Es un reflejo espinal que puede inhibirse por el cerebro (SHERRINGTON), dominándose relativamente por la voluntad. Según GRAHAM, modifica el ritmo de los impulsos en el circuito de neuronas internunciales. Cuando los movimientos del rascado arrancan por completo la epidermis y dermis subyacente, cesa el prurito. Parece como si tratara de eliminar la noxa causal e interrumpir el reflejo una vez desprendidos los receptores sensoriales. Si no se consigue eliminar la noxa, se obtiene una mejoría transitoria, reproduciéndose luego el picor con más intensidad, y se establece un círculo vicioso y atormentador: picor, rascado violento y creciente y cada vez más prurito. Los paroxismos de rascado pueden durar muchas horas, dejando a los enfermos totalmente exhaustos. Su carácter rítmico, tanto en el hombre como en los animales, se debe a los períodos refractarios en los centros medulares.

El *cosquilleo* está asociado con las fibras A, «rápidas», y persiste en ausencia de fibras dolorosas; por lo tanto, hay que diferenciarlo del prurito.

Etiología general

Es amplísima. Con el fin de orientar el tratamiento verificaremos un análisis, que, desde luego, no puede ser completo. Consideraremos dos grandes grupos: I) Prurito secundario a alteraciones cutáneas objetivas; II) Prurito primitivo.

I) Prurito secundario a alteraciones cutáneas objetivas

a) *Dermatosis en general.* — Sarna, pediculosis, urticaria, hematodermias, enfermedad de Duhring-Brocq, liquen plano (no siempre). Por el contrario, las sifílides secundarias, la psoriasis, no suelen ser pruriginosas, aunque en nuestra experiencia esta última sí lo es.

b) *Dermatitis y eczema por contacto.* — Dermatitis atópica.

c) *Erupciones medicamentosas.* — Precisa interrogar a fondo respecto a la ingestión de medicamentos, singularmente de los que acostumbran a tomarse de modo espontáneo y frecuente (sedantes, laxantes, antineurálgicos, etcétera). Esta posibilidad hay que tenerla muy presente. Hoy más que nunca.

d) *Excesiva sequedad de la piel.* — En bastantes casos se debe a las alteraciones degenerativas seniles. En otros se facilita por el empleo excesivo de baños muy calientes y detergentes sintéticos que interfieren en la excreción del sudor por oclusión de los poros sudoríparos, y como no puede verterse al exterior de modo suficiente, irrita los receptores del prurito. Este hecho explica que se acentúe el picor al acostarse con el calor de la cama.

e) *Síndromes escleroatróficos vulvares.* — Distinguimos cuatro grupos principales: atrofia vulvar primitiva (Kraurosis de Darier), atrofia senil genital, leucoplasia y liquen escleroso y atrófico; en los últimos, el prurito es un síntoma destacadísimo. Se hace insoportable y se acompaña de diapareunia en el liquen escleroso y atrófico.

II) Prurito primitivo (sin alteración cutánea previa)

Distinguimos: *a)* Localizado, y *b)* Generalizado.

a) *Prurito primitivo localizado.*

1.° EN PIEL: cuello, nuca, pantorrillas, conducto auditivo externo, cuero cabelludo, región periorbitaria. En general, acompaña a alteraciones secundarias que luego describiremos.

2.° EN PIEL Y MUCOSAS: prurito anal y vulvar.

En el *prurito anal* hay que revisar cuidadosamente los factores causales: hemorroides, proctitis, fisuras, pólipos, zooparásitos (principalmente oxiuros) y diversas alteraciones gastrointestinales, en especial las consecutivas al empleo de antibióticos de amplio espectro. La anemia hipocrómica aquílica puede acompañarse de prurito vulvar o anal y de unas placas blanquecinas, «leucoplasiformes», de contornos poco precisos (prurito leucodérmico de Chevalier). Responde a la terapéutica marcial.

En el *prurito vulvar* destacamos ciertas afecciones ginecológicas, que sólo procede aludirlas: las tricomoniasis, tan bien estudiadas por BEDOYA y su escuela, otras leucorreas, metritis, salpingitis, etc Es frecuente en la menopausia. Puede encontrase también disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono e incluso una diabetes latente.

Es necesario investigar los factores externos, ya sean irritantes primarios o alérgenos *(dermatitis y eczema por contacto)*, por ejemplo, las ropas de

nylon y de lana por la acción directa de sus fibras sobre el tegumento, de modo especial cuando se fragmentan; substancias empleadas para el teñido y lavado de la ropa, antisépticos y duchas vaginales, preparaciones anticoncepcionales, apósitos higiénicos, antiperspirantes y desodorantes, polvos, sales de baño y, asimismo, la laca de las uñas, lociones y cremas para las manos, cara y cuero cabelludo (SULZBERGER, WILLIAMS). En segundo término, los eczemas microbianos y fitoparasitarios a que predisponen la obesidad y la diabetes.

Los *factores psíquicos* son de la máxima importancia: tensión emocional, angustia, sentimientos de frustración (por ejemplo, abortos y partos con feto muerto, intervenciones que causan esterilidad, vida matrimonial infeliz). A veces, se halla cancerofobia y casi siempre influencias alrededor de la enferma, principalmente de tipo familiar. Se ha especulado mucho sobre la naturaleza sexual de las alteraciones emotivas que intervienen en la cadena etiológica del prurito vulvar. El hecho indiscutible de que el rascado es placentero en sus momentos iniciales, que aumenta hasta el paroxismo y va seguido por un estado de agotamiento, no es prueba suficiente, ni en la peculiar localización de que tratamos, para considerarlo de naturaleza masoquista y como substitutivo del orgasmo sexual. Ya indicamos que al sobrevenir el dolor como consecuencia del rascado, cede el prurito (KLAUDER, RITTER, MACALPINE).

b) *Prurito primitivo generalizado.*

1.° *Prurito senil.* — Muy rebelde, constituye, la mayoría de las veces, un serio problema. Influyen múltiples alteraciones: degenarativas, endocrinas, vasculares (vasoconstricción periférica generalizada: palidez senil), dificultad en la absorción de vitamina A con el déficit consiguiente.

2.° *Estados patológicos diversos.* — Enfermedad de Hodgkin, leucosis, pródromos de la micosis fungoide y otras reticulopatías, debido a descaracterización proteica (paraproteínas patológicas), diabetes, ictericia, nefritis crónica, etc.

3.° *Parasitosis:* intestinal (ascaris), quiste hidatídico.

4.° *Drogas:* alcohol, bromuros, cocaína y derivados son altamente prurígenos y su eventual utilización debe investigarse siempre.

5.° *Factores psíquicos:* tensión emocional, ansiedad, etc., ya enumerados.

Clínica

Nos ocuparemos primero de la crisis de prurito y luego de sus consecuencias, que están en razón directa de su intensidad y frecuencia.

La crisis del prurito

Es difícil mejorar la descripción de DARIER: «El que presencia una crisis de prurito de cierta intensidad conservará una impresión duradera. Al principio, la persona afecta procura dominarse. Poco a poco cede a la necesidad del rascado, que aumenta sin cesar y cuya realización se acompaña de sensaciones realmente voluptuosas. Pronto pierde toda mesura, se le ve pálido

y angustiado, absorbido por su mal, arañándose de modo cruento, mutilándose la piel, en fin, se tortura como presa de una fuerza ciega. Sólo cuando el tegumento se ha puesto al vivo y gotea sangre viene la calma, terminando la crisis. Los paroxismos duran de cinco minutos a un cuarto de hora; en ocasiones, una hora o más. La frecuencia y ritmo no siguen regla alguna.»

Consecuencias

a) La más frecuente, casi constante, es la denominada por BROCQ *liquenificación* o *neurodermitis*, que puede ser circunscrita o difusa. En toda superficie cutánea sometida a persistente rascado por el intenso prurito se observan al principio unas pequeñas facetas del tamaño de una cabeza de alfiler, que brillan a la luz incidente, acompañadas de escamas blanquecinas y escoriaciones recubiertas por costras hemáticas. Más adelante. las papilas dérmicas proliferan y poco a poco se forman unas elevaciones brillantes separadas por profundos surcos, que al entrecruzarse dibujan un cuadriculado muy característico. En las formas rebeldes hay verdadera hiperplasia de la epidermis y dermis subyacente. El tegumento está muy engrosado y recubierto por escamas grisáceas adherentes, excoriaciones y costras. En circunstancias de máxima intensidad las zonas afectas pueden hacerse verrugosas e incluso papilomatosas *(liquenificación verrugosa* y *vegetante)*, especialmente cuando asientan a nivel de los pliegues inguinales y perigenitales (menopausia).

La liquenificación *circunscrita* se caracteriza por placas generalmente únicas, de forma ovalada o irregular y de límites borrosos que se confunden insensiblemente con la piel sana; adquieren el tamaño de una palma de mano o mayores, y su localización preferente es: nuca, caras laterales del cuello, externas de brazos e internas de muslos, tercio inferior de piernas, región lumbar, pliegues interglúteos, genitales externos (superficie cutánea de labios mayores, bolsas testiculares).

En la liquenificación *difusa,* aparecen placas múltiples, localizadas de preferencia en la cara de flexión de los miembros, que evolucionan en brotes e intensamente pruriginosas. En cara es excepcional (dermatitis atópica), así como en regiones palmo-plantares junto a hiperqueratosis.

Las liquenificaciones *anormales* (PAUTRIER): circunscrita nodular crónica, vegetante y gigante, son poco frecuentes y no las describimos.

Las *alteraciones histológicas* de la liquenificación son poco características: aumento de espesor de todas las capas epidérmicas (hiperqueratosis, hipergranulosis, hisperacantosis), con elongación de las papilas y prolongaciones interpapilares, dilataciones vasculares en la dermis superficial y aumento notable de la pigmentación melánica, a consecuencia del estímulo de los melanocitos del límite dermoepidérmico. Otras lesiones que a veces se describen: edema (espongiosis) de la epidermis, vesiculación, etc., son sobreañadidas y corresponden a los fenómenos de *autoeczematización* que aludimos seguidamente.

b) *La autoeczematización* (CORMIA) o «eczema autolítico» de Withfield, reproducida experimentalmente por RÖKL (1956) en una serie de bri-

llantes trabajos, es la sensibilización de la piel frente a los productos de su alterado metabolismo y a los gérmenes microbianos. No es raro hallar eczemas determinados por la aplicación de cremas de penicilina a zonas de impétigo con pruebas epicutáneas negativas al antibiótico, a la crema y a las dos materias. Parece necesario que las células epidérmicas contacten, no sólo con la penicilina, sino con los microorganismos y con los productos de autólisis cutánea para que se desarrolle la sensibilización (VICKERS). Los hechos referidos ayudan a explicar la eczematización de las dermatosis pruriginosas (prurito circunscrito y difuso, dermatits atópica, sarna).

c) *Excoriaciones,* a veces muy profundas, alopecia e hiperpigmentación melánica, debida al estímulo de los melanocitos junturales.

d) Otra complicación, en extremo molesta, es la *forunculosis,* primero limitada a las zonas de prurito y después más o menos diseminada.

Diagnóstico

Es esencial un profundo y detenido interrogatorio, que se orientará a descubrir la posible etiología, teniendo en cuenta los factores psíquicos a menudo fundamentales.

Tratamiento

El prurito no es más que un síntoma, y la terapéutica ha de ser *etiológica.* Es indispensable buscar la causa: orgánica, psíquica o la suma de ambas, y tratarla adecuadamente. Los medicamentos sintomáticos, únicos que estudiaremos, son meros auxiliares, si bien en algunos casos, serán a los que sólo podremos acudir cuando las investigaciones etiológicas no proporcionen resultados valiosos, y como tratamiento de urgencia. Pero la excepción de estas circunstancias, es del todo condenable limitarse a la rutina: antipruriginosos e hidrocortisona local y antihistamínico, tranquilizante o córticosteroide por vía interna.

a) Tratamiento general

Se establecerá un *régimen alimentario* adecuado, disminuyendo los hidratos de carbono, que favorecen el edema cutáneo, los alimentos ricos en especias, las bebidas alcohólicas y toda clase de excitantes, de modo especial el café, que aumenta la percepción del prurito.

La crisis del prurito exige una terapéutica de urgencia. Los medicamentos empleados como antipruriginosos son numerosísimos. Describiremos los más importantes:

1. ° *Medicamentos «tranquilizantes» o «atarácticos»* (FABING). — La clorpromazina (largactil), se ha utilizado en los pruritos de causa orgánica. Tiene algunas intolerancias (ictericia obstructiva y discrasias hemáticas) (WILLIAN, LEIBERMANN).

La *reserpina* y los extractos de *Rauwolfia serpentina* son mucho más atarácticos que antipruriginosos. Ejercen numerosas acciones secundarias y deben utilizarse siempre bajo estricta vigilancia médica.

Los *antihistamínicos,* de modo especial la difenhidramina y los derivados, de la prometazina, de acción sedante y ataráctica, son utilísimos para mejorar el insomnio que tanto atormenta a los enfermos; al prescribirlos conviene recordar que potencian la actividad de los barbitúricos.

Otros medicamentos, más recientes y vinculados a la difenhidramina, son la benacticina y un compuesto químicamente cercano: el clorhidrato de p-butil-mercaptobencidril-beta-dimetilaminoetilsulfuro o covatin. Alivian los estados de ansiedad, de temor y tensión, siendo excelentes colaboradores de la psicoterapia. En el mismo grupo figuran los derivados de la hidroxizina (Atarax). No influyen directamente sobre el prurito, pero modifican el círculo vicioso que lo perpetúa.

Los meprobamatos, aunque fundamentalmente relajadores musculares, poseen una acción central muy valiosa frente a situaciones de tensión y ansiedad crónica.

2.° *Analgésicos.* — *En la crisis de prurito* se utilizará el clorhidrato de novocaína al 1 por 100 por vía endovenosa, 5-10 c. c. o en gota a gota. Por vía oral en pruritos subagudos a la dosis de 250 mg por cápsula (4 a 6 al día) (BEINHAUER). Tiene el inconveniente de las frecuentes hipersensibilidades al grupo «para». La aspirina y codeína, asociadas, poseen una eficacia clínica y experimental a veces sorprendente.

3.° *Preparados hormonales.* — La córticotrofina hipofisaria, la hidrocortisona, prednisona, prednisolona, triamcinolona y dexametasona dominan las alteraciones inflamatorias, pero no el prurito *sine materia.* En la menopausia, los estrógenos y, en ocasiones, la asociación de testoterona y estrógenos son muy útiles. Son medicamentos etiológicos que deberán adaptarse a cada enferma.

4.° *Medicaciones complementarias.* — Poseen cierto valor las inyecciones intramusculares o endovenosas de sulfato magnésico y papaverina, la asociación de papaverina y luminal por vía oral (AZÚA) y la piridoxina.

5.° *Psicoterapia.* — Siempre es de la máxima importancia y en muchos enfermos constituye un medio de tratamiento etiológico.

b) Tratamiento local

1.° *Terapéutica medicamentosa.* — La hidrocortisona en forma de alcohol libre o de acetato a la concentración de 0,5-1-2,5 por 100 es muy eficaz. La concentración del 1 por 100 basta casi siempre, y una vez alcanzada la mejoría puede reducirse a la mitad. Influye poderosamente sobre los fenómenos inflamatorios, pero su actividad es puramente sintomática, precisa aplicarla reiteradamente y los avances logrados ceden, en ocasiones, al interrumpirla. Permite vencer con rapidez brotes agudos, poniendo el tegumento en situación de tolerar ulteriores medidas (VILANOVA). Entre los derivados de la hidrocor-

tisona de que ya poseemos cierta experiencia se hallan la fludrocortisona y prednisolona, la triamcinolona y dexametasona, que son también muy eficaces.

Los diversos córticosteroides referidos se asocian con ventaja a los antibióticos de amplio espectro, poco sensibilizantes, como la neomicina y bacitracina, a diversos fungicidas y a los medicamentos clásicos (mentol, fenol, brea mineral y otros reductores, ácido salicílico), cuya tolerancia aumenta. El excipiente es muy importante y depende del estado de la piel. Cuando la región afecta está muy inflamada, se comenzará con lociones o cremas evanescentes miscibles, con las secreciones (emulsión tipo aceite en agua: O/W). Más adelante se pasará a cremas lubricantes (emulsión tipo agua en aceite: W/O) y pastas. En los pruritos sólo complicados de liquenificación podrán utilizarse desde el principio cremas lubricantes e incluso pomadas.

Desaconsejamos el empleo local de antihistamínicos y derivados de la cocaína, como la benzocaína, por ser fuertemente sensibilizantes.

2.° *Radioterapia.* — Sistemáticamente indicada durante años, creemos que en el momento presente debe prescindirse en numerosísimos casos, gracias, sobre todo, a la utilidad de los córticosteroides. Los efectos de las radiaciones ionizantes son temporales, y conviene recordar siempre las cifras de tolerancia cutánea (SULZBERGER), que no deben jamás sobrepasarse, pues, de lo contrario, se desarrollan lesiones irreparables. Además, tenemos la impresión de que los pruritos así tratados adquieren posteriormente una especial rebeldía. Los anteriores datos son aplicables también a los rayos límite de Bucky.

3.° *Medidas complementarias.* — Si el enfermo está encamado, las ropas deben ser suaves, lisas y no muy calientes. Si hace vida relativamente normal, precisa elegir cuidadosamente vestidos para evitar que aprieten y rocen, suprimiendo los tejidos de lana y nylon, que irritan mecánicamente. Al cambiarse de ropa, siempre actúan una serie de estímulos como la liberación súbita de la presión y cambios de temperatura, que si en muchas personas normales provocan discretísimo prurito, llevan a desastrosas incitaciones en los enfermos de que tratamos, si las ropas estaban demasiado ajustadas o la habitación demasiado caliente o fría en exceso. Una valoración inteligente de tales pormenores y de los medios para hacerle frente alcanza una trascendencia mucho mayor que la aparente a primera vista.

Todo lo descrito anteriormente, tanto en el aspecto general como en el local, es aplicable al prurito anal y genital. Indicamos solamente algunas medidas especiales.

Es muy beneficiosa la higiene detallada, baños de asiento tibios, camamilla boricada o con vinagre fenicado aromatizado) especialmente después de la defecación; suprimir el papel higiénico e irritantes locales (vestidos, jabón), deben emplearse los detergentes sintéticos. Fungistáticos y fungicidas suaves en casos de candidasis (postantibióticos), y corregir adecuadamente hemorroides, fisuras, pólipos rectales, etc.

Los proctólogos han utilizado ampliamente las inyecciones subcutáneas de alcohol etílico (método de Haskell), que, en la actualidad, creemos debe ser relegado. En el prurito vulvar, las cremas con estrógenos actúan, en gran parte, por su influencia general, al penetrar a través de la mucosa; cuando se

aplican de modo persistente, sin interrupción, pueden determinar hiperplasia del endometrio y prolongadas metrorragias (GOLDBERG y HARRIS). El *tratamiento quirúrgico* del prurito vulvar, en conjunto, proporciona resultados poco satisfactorios, y BONILLA verifica en su libro una crítica justísima. La *psicoterapia* bien dirigida y derivada de un detenido interrogatorio, es precisamente en estos casos, donde obtendrá sus mejores beneficios.

Urticaria (1)

Definición

La urticaria es una dermatosis caracterizada por pápulas edematosas o ronchas, casi siempre diseminadas, muy pruriginosas, de breve evolución, pero recidivantes, extraordinariamente frecuente y de etiología múltiple y variada. El nombre se debe a WILLAN, por similitud con la erupción que se produce al contacto con las ortigas («urtica urens»).

Sintomatología

Los caracteres fundamentales son: la *roncha,* originada por un edema brusco del cuerpo papilar y que se acompaña de un halo eritematoso alrededor producido por reflejo axónico. Cuando afecta a la hipodermis se constituye un legítimo *nódulo,* es el *edema* de Quincke. Los mismos fenómenos pueden ocurrir en otras regiones. Tiene un interés especial el *edema de la glotis* que puede ser causa de muerte si no se actúa a tiempo.

El *prurito,* síntoma fundamental y que no falta nunca, es de topografía más extensa que la propia erupción.

El brote de urticaria puede acompañarse de otras alteraciones: espasmos de fibra lisa (vasculares, intestinales, vesicales), fiebre, taquicardia, discreta hipotensión, algias articulares, náuseas, vértigos, leucopenia, linfocitosis relativa, hipoproteinemia y diversas alteraciones en los componentes minerales hemáticos.

La urticaria puede ser aguda, presentar brotes intensos a grandes intervalos, o bien llevar un curso crónico con erupción diaria o casi diaria de ronchas.

La erupción toma habitualmente formas circinadas o lineales y sus combinaciones. Existen algunas variedades: los elementos pueden tener un componente hemorrágico, existiendo todas las transiciones con las *púrpuras capilares,* quedando pigmentaciones temporales. Es la denominada *urticaria pigmentada de Kaposi,* muy rara, que afecta casi únicamente a los niños y que no debe confundirse con la *urticaria pigmentaria* descrita por NETTLESHIP. Se trata de una mastocitosis pigmentada eruptiva que evoluciona crónicamente, de pronóstico generalmente benigno y rebelde a toda terapéutica. Suele iniciarse en los primeros meses de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad; los elementos tienen un evidente aspecto urticárico, más o menos pruriginosos, y se provocan por el roce sobre las manchas pigmentarias de color pardusco que han dejado anteriores brotes. Su etiología es desconocida, e histológicamente existen acúmulos de mastocitos o células cebadas de Ehrlich.

(1) Con la colaboración del Dr. J. OCAÑA SIERRA.

Las formas ampollosas de la urticaria vulgar son excepcionales y probablemente representan confusiones con el eritema polimorfo.

En la infancia se observa muy a menudo la *urticaria papulosa* o *estrófulo* (prúrigo agudo-simple): pápula eritemato-edematosa con una vesícula superpuesta. Con toda probabilidad se debe, en elevado porcentaje de casos, a picaduras de la pulga del gato (Bolam).

Mecanismo de producción

La relativa uniformidad clínica e histológica de la urticaria frente a variadísimas noxas hizo que a partir de Dale y Lewis se aceptara la medición de la *histamina*, substancia dotada de potente acción vasodilatadora, o bien de compuestos cercanos y propiedades vecinas que se denominaban *substancias H*. Más tarde se demostró que no solamente estas substancias intervienen en la producción de los fenómenos de urticaria, sino que al mismo tiempo se liberan otras con actividad biológica, que intervendrían, sea directamente, en la producción de los fenómenos urticariógenos o, como creen Grant y Pearson, respecto a la acetilcolina, interfiriendo el mecanismo de salida de la histamina celular (Hassen-Pruss, Abrason, Katz y Cohen, Marshall, Peters y Silvermann, Nilzen, Ungar, Emmelin y Feldberg, Perianes, Arjona, Ales, Jiménez Díaz y Lorente, Serafini, Giuchi y Coari, Adam, Rose).

En el momento actual ha podido detallarse mucho más cumplidamente el fenómeno, descubriéndose el papel fundamental de los *mastocitos (células cebadas de Ehrlich)*, que tienen a su cargo la producción y almacenamiento de la histamina. Cualquier lesión mecánica, física o química de estas células causa una liberación brusca de dicha substancia, originándose un aumento circunscrito de la permeabilidad capilar, con salida de plasma de los espacios perivasculares que determinan una zona de edema circunscrito: *la roncha*. El halo eritematoso de alrededor se produce por reflejo axónico, debido al estímulo de las terminaciones nerviosas sensitivas por la histamina. El carácter reversible del edema y eritema explican la rápida evolución de los fenómenos urticados y su desaparición completa.

Una vez liberada la histamina, el mastocito tiene que elaborarla nuevamente, para lo que necesita un período de tiempo alrededor de 24 horas. Durante este plazo, la piel es incapaz de responder a los estímulos urticantes. Es el período de latencia posteruptivo ya conocido desde hace mucho tiempo, y cuya explicación queda así aclarada.

Las investigaciones histológicas e histoquímicas han demostrado que los gránulos de los mastocitos, que contienen histamina, disminuyen o desaparecen en el curso de la urticaria. Todos los agentes urticarígenos actúan a través de estas células. Incluso cuando hay lesiones directas de la pared vascular actúan sobre las mismas, originando la liberación de histamina. Los mastocitos son muy sensibles, y un número amplísimo de substancias químicas son capaces de alterarlos. Así se explica la diversidad etiológica de la urticaria.

Ya aludimos a la semejanza entre urticaria y púrpura capilar. La diferencia —sólo de grado— entre ambas consiste en que en la primera sólo se extravasa plasma y, en la segunda, células hemáticas, concretamente hematíes (Pillsbury, Shelley, Kligman).

Histopatología

Cualquiera que sea el origen de la erupción urticárica, presenta idéntica estructura histológica, encontrándose únicamente diferencias según el momento de la erupción de las ronchas.

Para Török, el habón urticariógeno sería la forma más ligera y fugaz de la inflamación.

El fenómeno común que se produce es el *edema intersticial de la dermis*, y de la hipodermis cuando se trata del edema de Quincke.

En las ronchas de reciente aparición es muy escasa la emigración celular, siendo, en cambio, manifiesta en los elementos de cierta duración; ello explicaría las diferencias halladas entre Wolf, Gil-Schrist y Philippson, quienes encontraban grandes acúmulos celulares, que no observaron, por el contrario, Jadassohn y Rothe.

La exudación es serosa, con un rico contenido en proteínas (hasta un 31 por 1.000) y se halla a fuerte tensión, como lo prueba la dureza de la roncha y la palidez de alrededor, consecutiva a la compresión de los vasos sanguíneos.

HANSEN resume de la siguiente forma sus observaciones sobre las ronchas urticáricas, según sean espontáneas o provocadas:

a) Habón de la urticaria clínica: ausencia de células eosinófilas.

b) Habón de la prueba con antígenos: infiltrado celular abundante con riqueza de eosinófilos, que puede alcanzar el 50 por 100.

c) Habón artificial histamínico: eosinofilia intravascular sin leucocitosis hística; tan sólo después de un tratamiento previo con suero aparece la eosinofilia tisular (FROUCHTMAN).

Etiología

La urticaria es un *síndrome*. El hallazgo de sus causas ha de ser minucioso y con frecuencia es difícil. Precisa un estudio detallado en cada enfermo y es del todo condenable limitarse a una terapéutica sintomática.

Pueden establecerse dos grandes grupos: la urticaria alérgica y la no alérgica. Sucede aquí como en tantísimas ocasiones en que se ha abusado de la alergia; ésta es sólo uno de los mecanismos patogénicos que pueden actuar.

A) Urticaria alérgica

Su mecanismo preciso no está bien establecido. Cabe suponer que la reacción antígeno-anticuerpo libera substancias que lesionan los mastocitos, iniciando el proceso descrito anteriormente.

1.° *Urticaria enterógena.* — *a) Alimentaria.* Es la más frecuente. Los más responsables son mariscos, pescados, leche, huevos, fresa, chocolate, embutidos, conservas, etc. Toda lista es incompleta. Conviene tener presente que cualquier alimento puede ser urticarígeno, *b) Por drogas.* Las más frecuentes son los analgésicos y antipiréticos (fenacetina, antipirina, piramidón, salicilatos, etc.), barbitúricos, «tranquilizantes», sulfamidas, antibióticos. El medicamento causal puede ser necesario descubrirlo en diversas especialidades farmacéuticas. Toda lista también sería incompleta. ZIMMERMAN ha estudiado recientemente la sensibilización a la penicilina en sujetos que han ingerido leche (incluso queso y helados) procedente de vacas con mastitis tratadas por dicho antibiótico, obteniendo buenos resultados desensibilizantes con una enzima: la penicilinasa.

Es importantísimo señalar la transcendencia de las alteraciones gastrointestinales que condicionan la intolerancia a los alimentos o drogas en un porcentaje elevadísimo de enfermos. Sin duda la orientación etiológica de la alergia ha llevado consigo que no se diera a este hecho la necesaria importancia. Es imprescindible una anamnesis detallada, examen del jugo gástrico, estudio radiológico del estómago, intestino y vesícula biliar, e investigaciones bacteriológicas complementarias. LINDEMAYR, recientemente, encuentra con gran frecuencia anaclorhidria e hipoclorhidria, gastroenteritis, apendicitis, ulcus gastroduodenal y colecistitis. En los casos de hipo-anaclorhidria existían profundas alteraciones de la bacteriología intestinal.

2.° *Urticaria por inhalantes.* — Hay que considerar el polvo doméstico, los perfumes, plumas, almohadas, colchones, pulverizaciones nasales, insecti-

cidas, diversos compuestos orgánicos volátiles (purificadores del aire e incluso hongos) (SCIMONE, SERAFINI, ZAKON y KAHN).

3.° *Urticaria consecutiva a medicamentos por vía parenteral.* — La enfermedad del suero es el ejemplo clásico. En el momento presente, la máxima actualidad corresponde a la penicilina. Hay que tener en cuenta que con frecuencia existe un período de latencia de una a dos semanas después de la última inyección de penicilina (CROW y WALLACE); la localización palmoplantar de la urticaria es muy sugestiva de ser causada por dicho antibiótico (LEWIS); el número y gravedad de reacciones secundarias va aumentando con el tiempo y en relación directa con el consumo cada vez mayor de antibióticos, encontrando WELCH un 2,17 por 100 de mortalidad en un total de 2.995 pacientes hipersensibles; no es bien conocido el mecanismo de la muerte en estos casos; para DRILL es debida a espasmo bronquiolar y colapso vasomotor, y, según SMITH, a una inmediata reacción anafiláctica más bien que por tardías reacciones urticariales o del tipo de enfermedad del suero.

Además, hay que tener en cuenta: otros antibióticos (tetraciclinas) (HAAS), transfusiones sanguíneas, especialmente de sangre conservada; algunas hormonas: insulina, adrenalina.

4.° *Urticaria en infecciones focales.* — Granulomas dentarios, sinusitis, pielitis. VILANOVA ha llamado la atención sobre las manifestaciones de este tipo que ocurren en el reumatismo poliarticular y que pueden ser la primera manifestación.

5.° *Urticaria en parasitosis.* — Los ejemplos más frecuentes son los ascaris y otros parásitos intestinales y las picaduras de algunos insectos: mosquitos y moscas, principalmente.

B) Urticaria no alérgica

Resulta de la lesión de los mastocitos producida por diversas substancias ya directamente o a través de la sangre circulante.

1.° *Urticaria enterógena* — La más característica es la determinada por intoxicaciones debidas a alimentos en mal estado. Se encuentran simultáneamente graves síntomas gastrointestinales y el curso es agudo o agudísimo. Son casos que, a diferencia de la inmensa mayoría, pueden diagnosticarse con facilidad.

2.° *Urticaria consecutiva a medicamentos por vía parenteral.* — Morfina y alcaloides del opio (que son también prurígenos), pilocarpina, atropina y tiamina. A concentración determinada, todos son urticarígenos, no actuando como alérgenos a este respecto. La histamina por aplicación directa o intravenosa causa la roncha al lesionar directamente la pared vascular; pero, al mismo tiempo, determinando la liberación endógena de histamina por los mastocitos.

3.° *Urticaria por parásitos y plantas.* — Destacamos las medusas, orugas procesionarias, arañas, avispas, abejas, chinches; y entre las plantas: ortiga, tuya occidentalis, geranios, rododendros, etc.

4.° *Urticaria de causa mecánica o física.* — Ciertos individuos presentan ronchas bajo estímulos mecánicos o por la influencia de cambios de temperatura o de la luz solar. Son poco frecuentes, apareciendo en sujetos de edad variable, generalmente con antecedentes alérgicos tipo jaqueca o colon irritable sobre todo y, con menos frecuencia, con otros procesos urticariógenos anteriores o asma.

La complejidad patogénica de la urticaria causada por el frío es notable. Se cree de naturaleza reagínica, hemoclásica o bien por acción orgánica del calor desarrollado secundariamente. Se explora con el test de Horton y Brown: se sumerge un antebrazo y mano del enfermo —o del control, cuando se practica la transmisión pasiva— en un recipiente conteniendo agua fría (o caliente, cuando quiere averiguarse la alergia al calor) durante unos seis minutos. Se retira la extremidad, esperando unos minutos, al cabo de los cuales, cuando la reacción es positiva, ya han aparecido los elementos urticáricos (FROUCHTMAN).

El *dermografismo* consiste en la aparición, a consecuencia de roces o presiones, de ronchas no pruriginosas, estrictamente limitadas a los puntos así excitados. Es una manera de ser peculiar de la piel a consecuencia de una exageración de los reflejos vasomotores y, en realidad, debiera separarse de la urticaria (FLANDIN).

5.° *Urticaria neurógena.* — PILLSBURY distingue dos grupos:

a) Brotes debidos a tensión emocional, ansiedad y fatiga.

b) La denominada urticaria colinogénica o colinérgica.

Ciertos individuos, bajo la influencia del ejercicio físico o exposición a la luz solar, presentan pequeñas ronchas de un modo regular y constante. En estos pacientes, la inyección de acetilcolina produce intensos habones, considerándose que la liberación de esta substancia en las terminaciones nerviosas cutáneas actuaría sobre los mastocitos perivasculares. Sin embargo, hay personas, especialmente mujeres, que nunca tuvieron urticaria y presentan intensas reacciones a las inyecciones de acetilcolina. Por lo tanto, esta afección no puede considerarse definitivamente aclarada.

Diagnóstico etiológico

Se basará en una detallada anamnesis y correcta exploración clínica, teniendo en cuenta las posibilidades etiológicas que acabamos de señalar.

Precisa insistir una vez más en el valor de las cuti- e intradermoreacciones. El acuerdo general es considerarlas totalmente inútiles (SULZBERGER), y a este respecto existe una diferencia tajante con las pruebas epicutáneas en el eczema por contacto. Las razones principales son: 1.° Numerosísimas substancias que no poseen significación etiológica dan reacciones positivas en los enfermos de urticaria, probablemente porque el tegumento se encuentra en un estado de hiperreactividad. 2.° En muchos enfermos en que ha podido demostrarse por eliminación y reexposición el papel alérgico causal, proporcionan cuti- e intradermorreacciones negativas.

Resulta interesante el estudio detenido de los focos (intestinal, apendicular, renal, dentario) y respuesta favorable a la terapéutica antibiótica; los test a la alergia física tienen cierto valor. Referente al índice leucopénico, taquicardia provocada y estudio de las microprecipitinas (FROUCHTMAN y FONTENA), son inconstantes y de resultados no definitivos.

Tratamiento

1) Etiológico

Es consecuencia de la investigación diagnóstica efectuada. La desensibilización específica es una interesante medida terapéutica, pero con bastantes limitaciones.

2) Sintomático

a) *Brote agudísimo.* — Si hay edema de la glotis: traqueotomía de urgencia. Se administrará inyección subcutánea de un miligramo de adrenalina asociada a adrenalina retardada, repitiéndola si fuera necesario. En casos de gran urgencia puede utilizarse el siguiente proceder, de gran utilidad en la práctica diaria y de modo especial en zonas rurales: se aspira con la jeringa el contenido de una ampolla de un miligramo de adrenalina y se vacía por completo; entonces se aspira 1 c.c. de suero fisiológico en el que se disuelve la pequeñísima cantidad de adrenalina que quedaba en la jeringa y se inyecta por vía endovenosa.

Los córticosteroides, y muy especialmente la prednisona y prednisolona en inyección endovenosa son de la máxima utilidad, y en el momento actual preferibles al empleo de ACTH.

b) *Brote agudo, de intensidad habitual.* — En la mayoría de los casos bastan los antihistamínicos, especialmente las formas de absorción retardada. En casos necesarios, pequeñas dosis de prednisona, prednisolona, triancinolona o de dexametasona, reduciéndolas lo antes posible.

Dermatitis por contacto

Por G. L. WALDBOTT. DETROIT (MICHIGAN)

Frecuencia

La dermatitis por contacto está considerada como la enfermedad cutánea más común. Las estadísticas son incompletas tanto en lo que se refiere a su distribución en general y a su incidencia respecto al sexo, la raza y la edad. Es sabido que las personas de color sufren menos esta enfermedad que las blancas. Los indios de Norteamérica son tan susceptibles a la dermatitis del zumaque venenoso como los blancos; el factor determinante sería la exposición indebida continua a esta planta. Los esquimales de la isla de Baffin, al parecer de la misma raza que los indios norteamericanos, no muestran susceptibilidad para el zumaque venenoso debido a la falta de exposición previa.

La dermatitis por contacto aparece en todas las edades. Por ejemplo, un niño de cuatro semanas de edad fue sensible al lápiz de labios de su madre, y un hombre de 84 años de edad, a un ungüento antihistamínico. En general, sin embargo, la dermatitis por contacto es mucho menos prevalente en la infancia y en los primeros años de la vida que en los últimos. Indudablemente esto sería debido a la menor oportunidad de exposiciones repetidas con los agentes de contacto, requisito indispensable para el establecimiento de una sensibilización. En mi propia experiencia, la frecuencia de la dermatitis entre las mujeres fue de un 63 por 100, mientras que se encontró un 37 por 100 en los hombres. En más de 32.000 casos de dermatitis en trabajadores industriales, BRINTON encontró una frecuencia ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres. La dermatitis por contacto es de una importancia especial en la industria, particularmente desde la aparición de los diversos materiales sintéticos ha llegado a ser más frecuente en proporción directa con la expansión industrial.

Mecanismo

En unos experimentos clásicos, STRAUSS sensibilizaba la piel de los recién nacidos con aplicaciones directas de aceite de zumaque venenoso disuelto en acetona. La frecuencia de esto fue de un 73 por 100. La sensibilización así producida persistía por lo menos durante veinte meses. Era altamente específica, generalizada y no localizada en el área cutánea en la que se había aplicado el extracto. Alimentados con extractos, no apareció sensibilización cutánea; las inyecciones subcutáneas sensibilizaron sólo uno de cada diez niños.

Anatomía patológica

La lesión patológica característica de una dermatitis por contacto agudo se localiza principalmente en la epidermis. Consiste en la formación de vesículas intraepidérmicas (fig. 1). Ello se asocia a la dilatación de los vasos sanguíneos en la zona papilar y superior del cutis, seguido de una exudación de linfocitos y plasma. También podemos encontrar en la epidermis una infiltración perivascular con linfocitos. Estos cambios son los responsables de la vesiculación y exudación de las lesiones. Frecuentemente se siguen de una infección secundaria.

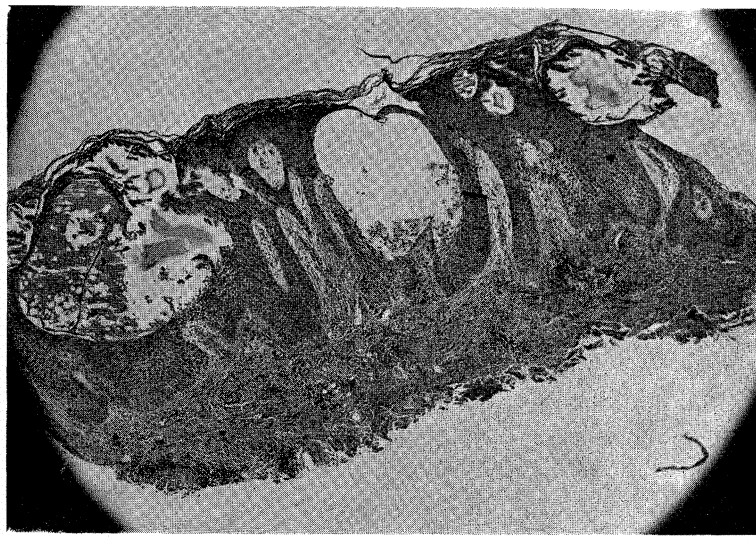


FIG. 1. — Vesículas intraepidérmicas, características de la dermatitis por contacto.

Ciertas peculiaridades de la piel explican el porqué algunos agentes son particularmente propensos a causar dermatitis: existen dos barreras importantes que impiden el paso de los irritantes a través de la piel, llamadas la capa córnea de la epidermis y la secreción oleosa de las glándulas sebáceas. Existen substancias capaces de destruirlas o de pasar a través de estas barreras, y, por tanto, es muy probable que alcancen las células vivientes en suficiente concentración para provocar una sensibilización epidérmica y así causar la dermatitis por contacto. Por esto, los principales excitantes son agentes que traspasan o destruyen las capas sebácea y córnea. Existen substancias oleosas, como los aceites de plantas o ciertos aceites lubricantes, que son más fácilmente disueltas en la capa sebácea de la piel que solubles en agua; ciertos tintes tienden a fijarse en las células córneas, y así llegan a estar en un contacto más íntimo con las células epidérmicas; también las sales metálicas tienen una mayor facilidad para penetrar en la epidermis que las substancias coloidales; los anestésicos locales tienen una gran afinidad para las estructuras epidérmicas y se adhieren íntimamente en las células de la epidermis.

Diagnóstico

El prurito es el síntoma más característico de la dermatitis, el cual aparece en todos los grados de intensidad. Puede ser un signo precoz de la enfermedad cuando la piel empieza a secarse, se forman fisuras y aparece un dolor más o menos intenso que aumenta en gran manera cuando aparece la infección secundaria. El prurito vuelve a ser más intenso cuando las lesiones se están curando.

En las áreas afectas puede aparecer en diversos grados una inflamación, exudación y tumefacción. El edema puede ser tan extenso que, en ocasiones, es posible diagnosticarlo erróneamente como urticaria. El paciente llega a estar irritado, asustado, angustioso y se hace difícil el convivir con él. Puede perder el apetito y el peso. El insomnio puede dominar el curso clínico de la enfermedad. En tales casos, tanto el paciente como el médico, atribuyen su dermatitis a «nerviosismo», especialmente si no se han determinado los agentes causantes.

Pueden aparecer trastornos en los mecanismos de regulación de la temperatura del cuerpo, especialmente si la enfermedad ha sido de gran duración y se hallan complicadas grandes zonas de la piel. El paciente tiene frío y escalofríos. También existe una peculiar coloración rojo-azulada de la piel en las zonas afectas y alrededor de ellas, especialmente en brazos y piernas.

Diagnóstico diferencial

El eczema atópico es la enfermedad más difícil de distinguir de la dermatitis por contacto. En la tabla I queda expuesta, para fines didácticos, una clara diferenciación entre estas dos enfermedades. Sin embargo, en la práctica, no siempre es posible distinguir una forma de otra. En el eczema atópico observamos frecuentemente un aumento de susceptibilidad para la dermatitis por contacto. Las lesiones por contacto de cosméticos en la cabeza y en la cara son, por lo general, difíciles de distinguir de una dermatitis seborreica. En esta última enfermedad, los párpados no están tan intensamente afectados y el prurito es menos intenso, la apariencia de la piel es grasienta, escamosa y acneiforme. Entre las áreas eritematosas se localiza una descamación graso-amarillenta. Estos estados pueden aparecer simultáneamente en el mismo paciente.

Ciertas lesiones como las producidas por el trichophyton, epidermophyton, fermentos y monilias, pueden presentar un aspecto difícil de distinguir clínica e histológicamente de la dermatitis por contacto. Esto es particularmente cierto cuando existe una reacción alérgica del organismo producida por la distribución hematógena de sus productos tóxicos.

Otro estado de etiología vaga, el eczema numular, se parece, clínica e histológicamente, a la dermatitis por contacto. Consiste en pequeñas pápulas que se extienden por la periferia y que crecen dentro de placas circunscritas, las cuales muestran una cierta tendencia a aclararse por el centro. Pueden

TABLA I

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DERMATITIS ATÓPICA Y DE LA DERMATITIS POR CONTACTO

	Dermatitis atópica	Dermatitis por contacto
Edad de aparición.	Normalmente en la infancia y niñez.	Más frecuente en adultos.
Antecedentes personales y familiares de alergia.	Positiva.	Negativa y positiva.
Localización.	Áreas antecubitales y poplíteas, cara y nuca.	En cualquier parte.
Carácter.	Papular y liquenificada.	Vesículas típicas.
Excitantes.	Antígenos responsables de otras enfermedades alérgicas (inhalados, ingeridos e inyectados).	Substancias antigénicas y no antigénicas.
Anticuerpos alérgicos.	Normalmente demostrables en el suero del paciente.	No demostrables.
Eosinofilia.	A menudo presente.	Ausente.
Pruebas cutáneas: Pruebas de escarificación o intracutánea.	La mayoría positivas (si se usan extractos frescos).	Por lo general negativas.
Pruebas por contacto o epicutánea (por parche).	Negativa.	A menudo positivas.
Tratamiento.	Como en otras enfermedades alérgicas: eliminación (dieta, medio ambiente), hiposensibilización con antígenos solubles en agua.	Eliminación, inyección de aceites vegetales.

ocupar un área circular cuyo diámetro varía desde 1 a 3 ó 4 cm. Otras lesiones cutáneas menos importantes en cuanto a confundirse con la dermatitis por contacto se encuentran en la tabla II.

Determinación de las causas

Prácticamente, cualquier substancia que toque la piel es capaz de producir una dermatitis por contacto. Las substancias que más frecuentemente he encontrado en la práctica son las siguientes: entre las plantas, zumaque venenoso, crisantemo y ambrosía; entre los tintes, las substancias negruzcas y pardas en los productos de cuero y guantes; entre los artículos de tocador, jabones, barnices para las uñas, lociones para el cabello y lacas; entre los metales, níquel y cromo; entre las maderas, pino y cocobolo (*); entre otros artículos, gomas, resinas y plásticos.

(*) Arbol de la familia de las Poligonáceas, americano, de 30 metros de altura. Hojas muy grandes, rugosas y de color verde-rojizo. Flores encarnadas en racimo y frutos parecidos a la guinda. *(N. del T.)*.

TABLA II

CONSIDERACIONES ACERCA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DERMATITIS POR CONTACTO

	Carácter de la lesión	*Localización*
Eczema alérgico.	Seco, liquenoso, escamoso, si es agudo, exudativo.	Antecubital, poplíteo, nuca, cara y dorso de la mano.
Dermatitis seborreica.	Escamosa, eritematosa, grasienta, descamación amarillenta.	Cuero cabelludo, cejas, pecho, región púbica y umbilical.
Dermatitis herpetiforme (DUHRING).	En diferentes fases: eritematosa, papular, vesiculosa, pustulosa. Intenso prurito, pigmentación, cicatrices atróficas. Todas estas lesiones agrupadas.	Triángulo sacro y áreas escapulares, cuero cabelludo, extremidades.
Pitiriasis rosada.	Numerosas máculas amarillentas, rosadas y rojizas. Del tamaño de una lenteja a una moneda.	Tronco, brazos y muslo.
Psoriasis.	Por lo general, placas de varios tamaños; escamosa, pápulas costrosas de bordes agudos.	Cuero cabelludo, uñas y superficie de extensión de las extremidades.
Sarna.	Discretas lesiones pápulovesiculares, surcos blancuzcos u obscuros. Intensa picazón por las noches, señales de rascado.	Espacios interdigitales, cara de flexión de las muñecas, brazos, pliegues axilares, rodillas, regiones perimamilares, umbilicales e inguinales.

El descubrimiento de las causas es ayudado por: 1) la historia; 2) las pruebas epicutáneas (parche); 3) un «diario de contactos», y 4) la observación del aspecto, distribución y tipo de la lesión.

1. Historia

Es de gran importancia una historia detallada de las actividades del paciente precedentes a su más reciente brote. Debería recordar cada movimiento que ha hecho. Al describir sus actividades diarias deben anotarse todos los artículos que se sospeche pueden ser los causantes para incluirlos en el programa de pruebas epicutáneas.

El valor de la historia tiene ciertas limitaciones. En una exacerbación aguda de una lesión crónica o recurrente, la historia precedente a este brote tiene un gran valor revelativo. Sin embargo, por lo general, el primer episodio de dermatitis aparece después de un período de incubación de cinco días a dos semanas. El conseguir recoger todos los datos pertinentes durante este período es algo demasiado difícil para ser completamente fidedigno.

Además, durante nuestra vida diaria, cada uno de nosotros tiene tan gran cantidad de contactos con diferentes objetos, que una lista adecuada durante las primeras visitas es a menudo imposible de obtener. Es necesario preguntar continuamente después de cada brote y conseguir que el enfermo haga un diario de contactos.

Debe preguntarse al paciente por sus contactos con los enseres caseros, cosméticos, vestidos y medicaciones, prestando una especial atención a las aplicadas localmente. Debe profundizarse en los hábitos y manías y en el manejo de alimentos, plantas, animales domésticos y juguetes.

A menudo la erupción coincide con el comienzo de una ocupación determinada o después de emplear en su trabajo materiales nuevos. Otros trabajadores, con los mismos materiales, pueden tener lesiones similares. Pueden aparecer nuevos brotes al volver al trabajo después de las vacaciones.

Las exacerbaciones estacionales deben hacernos pensar en las plantas, jardines, manejo de alimentos y flores, las ocupaciones de la estación, las actividades deportivas y las ropas asociadas a ellas. En ocasiones, puede aparecer una dermatitis por el contacto con el volante del automóvil, sólo en verano, pues en invierno los guantes protegen las manos de dicho contacto con el volante. También puede aparecer una lesión localizada en la cara debida al casco de jugar al rugby a finales de otoño, o sea durante la temporada de rugby (*). Las dermatitis por el polen pueden reconocerse fácilmente por su aparición a temporadas.

Es necesario un profundo estudio de las costumbres del paciente. Entre los coleccionistas de sellos puede sospecharse de la goma de pegar, de las tapas de los álbumes, de las bisagras y de las pinzas de níquel; entre los entusiastas de la equitación deben tenerse en cuenta los cueros, artículos de limpieza de los cueros y artículos usados en la limpieza y desinfección de los establos y animales; entre los jugadores de golf, los cueros, palos y artículos de limpieza que se usan en los clubs de golf, guantes, «tees» (**), plantas y grasas; entre los cazadores, las grasas y artículos de limpieza de las armas de fuego, cueros, grasas para la conservación de las botas e indumentaria; entre los fotógrafos, ciertos productos químicos que se emplean para el revelado de las fotografías; entre los jugadores de cartas, las cartas de plástico, tapetes o barnices de la mesa de juego, y entre aquellos que tienen animales domésticos, deberemos sospechar del pelo de los animales y de los productos empleados en su cuidado y limpieza.

Para preguntar a los pacientes acerca de sus contactos con artículos de tocador o para investigar otros contactos como, por ejemplo, las cremalleras, botones, etiquetas de los vestidos, ropas de uso, etc., es de gran utilidad el consultar la tabla III. En todas las mujeres, la causa más importante son los cosméticos; en los niños, los juguetes, los vestidos y cosméticos de la madre; en todas las casas, los jabones, abrillantadores del suelo, insecticidas y la tinta de los periódicos.

(*) En América. *(N. del T.)*

(**) Montoncillo de arena donde se coloca la pelota de golf. (*N. del T.*)

La historia debe determinar si toma o no medicamentos por vía interna o bien si son aplicados tópicamente, lo cual podría contribuir a la agravación de las lesiones.

2. Pruebas epicutáneas (de parche)

Las pruebas epicutáneas confirman las etiologías sospechadas. La reacción no es del tipo del habón inmediato, sino que aparece por lo general a las 24-48 horas.

El agente sospechado se aplica sobre la piel normal del brazo, espalda o muslo. Si la substancia es un polvo, debe humedecerse con agua destilada; si es un irritante, debe diluirse suficientemente con agua o combinarse con vaselina para evitar una quemadura química. Esta substancia se coloca entonces en una pequeña pieza de seda y se adhiere con tiras adhesivas aplicadas a lo largo de los bordes. También pueden usarse piezas de celofán sujetas con coloidón flexible o cualquier líquido adhesivo no irritante. Una reacción positiva produce una pequeña marca de dermatitis en la piel parecida al original.

Ya que como causa son posibles muchas substancias, deberemos seleccionarlas entre aquellas que hayan estado en contacto con el área afecta. El diario de contactos es la ayuda más valiosa para elegir la substancia a ensayar. En algunos casos de sensibilidad muy marcada, particularmente durante la presencia de una dermatitis muy aguda, la prueba epidérmica puede ser el asiento de graves y penosas lesiones que pueden durar semanas o meses. Además, estas pruebas pueden provocar un nuevo brote de las lesiones en reposo y generalizar las lesiones localizadas. En tales casos, las pruebas epicutáneas se siguen de una rápida reacción, a menudo aparecen pocos minutos después de la aplicación de la substancia a ensayar. Por consiguiente, es necesario observar cuidadosamente a cada paciente durante un período de por lo menos 30 minutos después de la aplicación de la substancia ensayada. Si existe un prurito intenso, indica la existencia de una reacción excesiva. Las pruebas epicutáneas repetidas con la misma substancia deberían evitarse, especialmente si se sabe que su piel es fácilmente sensible.

Las pruebas negativas no son concluyentes. A pesar de los resultados negativos, puede existir una sensibilidad clínica a las substancias ensayadas. En ocasiones, las pruebas sólo serán positivas si se aplican cerca de la lesión original o en áreas en las que previamente haya existido una dermatitis. Las pruebas pueden efectuarse coincidiendo con una temporada en la que la piel esté en estado de hiposensibilidad, en ocasiones después del uso de antihistamínicos.

3. «Diario» de contactos

Para conseguir la cooperación del paciente y ayudarle en el conocimiento de su enfermedad, pueden emplearse dos procedimientos adicionales de gran valor. Se da al paciente una tabla en la que se describan las causas más comunes de la dermatitis por contacto. Entonces se muestra un álbum de fotografías con casos similares cuyas causas habían sido descubiertas. El valor de este último procedimiento es evidente. Observando las lesiones de los demás, el paciente es capaz de diagnosticar su propio caso. (Mi monografía «Contact Dermatitis», Chas. Thomas and Co., Springfield, Ill., 1953, contiene muchas de tales fotografías.)

Después de que el paciente ha estudiado nuestra lista de causas y las fotografías de lesiones similares, se procede al interrogatorio, a lo que nosotros hemos llamado «diario de contactos». Revisa cuidadosamente todas sus actividades cuatro o cinco horas antes de su brote agudo. Los agentes con los que ha estado en contacto son catalogados de una manera especial. En vez de poner una descripción confusa de todas sus actividades durante este tiempo, se coloca simplemente en el «diario» lo siguiente: mango de madera del cuchillo, jabones, llavero de piel, máquina de afeitar de plástico, etc. Entonces estudiamos este «diario» eliminando todo aquello que nos parezca improbable y añadiendo otros que nos sugieren los mismos objetos mencionados por el enfermo. En ocasiones, la palabra «mesa de madera» nos hace pensar en barnices para las maderas, manteles de plástico, flores, ciertos alimentos, etc. Entonces procedemos a practicar las pruebas epicutáneas con aquellos agentes que consideramos causas probables.

4. La lesión

Tipos:

La zona en que aparece la lesión, su tipo y su apariencia aportan a menudo pistas para el esclarecimiento de su etiología.

Los únicos agentes de contacto que producen lesiones sin una localización característica ni una forma típica son las plantas y los medicamentos.

Por lo general, no es difícil hacer un diagnóstico causal de tales lesiones. Un individuo cuya dermatitis se ha producido por *ungüentos u otras medicaciones tópicas,* puede descubrirse cuando es interrogado con propiedad y se le practican las pruebas epicutáneas. Es una buena norma el sospechar de todos los medicamentos que se hayan empleado y el practicar pruebas sistemáticas.

En la dermatitis producida por plantas, especialmente por el *zumaque venenoso,* la mayoría de los pacientes saben si han tenido contacto con dicha planta. Las lesiones aparecen después de sus actividades al aire libre y son muy agudas. Tienden a afectar diversas áreas separadas del cuerpo, sobre todo los antebrazos y piernas. Aparecen en grupo de surcos y parches.

Muchos otros agentes producen formas definidas en la superficie del cuerpo o en las manos. La formación de distintos tipos depende principalmente del grado de sensibilidad del paciente, de la intimidad del contacto de la piel con el objeto causante, de la consistencia del agente y de su humedad y fricción.

Valoración de los diferentes tipos

Para valorar un tipo determinado debe tenerse en cuenta la expansión de la dermatitis por las zonas cutáneas más que aquella zona en la que ha estado en contacto directo con el agente causante. La modificación de un tipo original puede deberse a: 1) sensibilidad extrema; 2) infección secundaria; 3) sensibilización por múltiples contactos; 4) brotes de lesiones previas, y 5) combinación de la dermatitis por contacto con el eczema atópico.

Ciertas substancias pueden afectar *toda la superficie del cuerpo* debido a que están en contacto con cada una de las partes del mismo. Por ejemplo, las sales de baño, polvo, jabones y cremas para masaje. Por otro lado, cualquier dermatitis confinada a una zona limitada del cuerpo puede generalizarse si es lo suficientemente intensa, prescindiendo de dónde se ha iniciado o qué substancia fue el irritante primario. *La generalización de la lesión* puede ser tan extensa que las zonas del contacto primario sean difíciles de discernir.

En uno de mis pacientes, la instilación de unas pocas gotas de solución de sulfato de cinc al 1/4 por 100 en el ojo derecho, causó una dermatitis que afectó a varias partes de la piel. El paciente nos informó que el punto de partida de su erupción fue el ojo derecho. Un examen detenido nos reveló una irritación más considerable aquí que en otras partes de la piel.

Además, una lesión primaria puede diseminarse cuando el agente *se aplica en múltiples sitios.* La dermatitis por el níquel es un ejemplo típico. Muchos de los artículos de metal que se usan normalmente, tales como botones, bisutería, cremalleras, presillas, anillos, etc., contienen níquel. Una prueba epicutánea intensamente positiva puede provocar, por sí misma, la generalización de una lesión original.

Una infección secundaria superpuesta a la dermatitis puede modificar una forma original. Por lo general, esta infección se reconoce fácilmente por su característica coloración parduzca, por el carácter purulento de la secreción y por la transformación de las vesículas en pústulas.

En la dermatitis con infección secundaria surgen dificultades, pues se considera como una respuesta alérgica a un agente infectante, generalmente conocido como reacción «id». Estas lesiones parecen una dermatitis por contacto. Aparecen a distancia de la zona infectada. No hospedan a los gérmenes excitantes y, probablemente, la lesión original no responde fácilmente al tratamiento con antibióticos. Nuevos agentes de contacto, especialmente ungüentos, tienden a diseminar la lesión original.

A veces aparece una erupción en una lesión completamente curada a pesar del hecho de que el contacto se haya limitado a otras partes de la piel A este fenómeno se le llama «reacción reminiscente».

Un tipo de dermatitis puede perder su forma original y extenderse hacia nuevas zonas debido a una ingestión de alimentos, inhalación de substancias o inyección de antígenos para los que existe una sensibilidad.

Para valorar un determinado tipo de dermatitis debe tenerse en cuenta que una zona cutánea puede ser el sitio de la erupción a través de un *contacto indirecto* con el agente causante.

La dermatitis producida por la laca de las uñas se localiza, por lo general, no como podríamos esperar alrededor de las uñas en las que ha sido aplicada, sino en la cara, cuello, párpados y en la superficie de flexión de los brazos. Estas zonas se han irritado con los dedos, especialmente durante el sueño. Las regiones genital y perianal también pueden presentar dermatitis por la laca de las uñas y otros cosméticos y no infrecuentemente por zumaque venenoso. Esto último se ve entre los hombres que trabajan fuera de casa y no se lavan las manos antes de defecar.

Hemos observado lesiones en la mejilla derecha de una muchacha debidas a que, durante las horas en que permanecía en la escuela, apoyaba la cara en la palma de la mano derecha. La mano se había contaminado al llevar crisantemos a la escuela; la mano no presentaba lesión alguna.

Una persona que no salga de casa también puede sufrir dermatitis por contacto indirecto a través de un perro que haya estado rondando por entre las plantas, por las herramientas del jardín, por el picaporte de la puerta y también dando la mano a otros que hayan tenido contacto con la planta.

En las siguientes tablas presentamos una lista de los diferentes tipos en una zona original, publicados en mi monografía sobre «Contact Dermatitis», Charles Thomas Co., Springfield, Ill., 1953.

TABLA III

RESUMEN DE LOS AGENTES CAUSANTES EN LA SUPERFICIE DEL CUERPO

Localización	*Causas sugeridas*	
CABEZA		
Cara.	Cosméticos:	
	Crema de afeitar.	Colorete, perfume.
	Masaje para antes del afeitado.	Champú.
		Jabón.
	Loción astringente.	Lociones capilares.
	Decolorantes.	Tónicos capilares.
	Cremas de belleza.	Cremas para el acné.
	Cremas limpiadoras.	Depilatorios.
	Agujas lacadas para el cabello.	Quitador de pecas.
		Aceites Suntan para proteger la piel de los rayos solares.
	Substancias para ondular el pelo en frío.	Aceite de oliva.
	Substancias contra la caspa.	Polvos de tocador.
	Polvos de tocador.	Borlas de goma para los polvos.
	Otros:	
	Máscaras industriales.	Gorra de baño.
	Casco del motorista.	Capucha impermeable para la lluvia.
	Cintillo.	
	Cofia.	Máquina de afeitar eléctrica.
	Pólenes.	Pulverizaciones insecticidas.
	Gasolina.	Almohadas.
	Detergentes.	Sujetador del casco de rugby.
Párpados.	Rizador de pestañas.	Substancias gaseosas.
	Lápiz de las cejas.	Pulverizaciones nasales.
	Colirios.	Líquidos para la limpieza.
	Gotas para los ojos.	Preparados antipolilla.
	Viseras.	Cosméticos faciales.
	Líquidos para limpiar las gafas.	Tintes.
Lóbulo de la oreja.	Perfumes.	Anteojos.
Área retroauricular.	Pendientes.	Lápiz para detrás de las orejas.
	Pieles.	Gotas para el oído.
	Aparatos para la audición.	Estetoscopio.
	Armazón de las gafas.	Receptor telefónico.
	Auriculares.	
Labios y área perioral.	Lápiz de labios.	Inhaladores.
Nariz y área nasolabial.	Lápiz para las grietas.	Manta.
	Esmalte para uñas.	Polvos adhesivos de los dentífricos.
	Quitador del esmalte para las uñas.	Piel de manzana, naranja.
	Dentífricos.	Boquilla para cigarrillos.
	Cepillos de dientes.	Instrumentos musicales (pieza bucal).
	Chiclés.	
	Elixires bucales.	Gotas nasales.
	Tintes en los alimentos.	Medicamentos.
	Papel de seda.	Pañuelos perfumados.
	Pomadas nasales.	Pipa.
	Dentaduras.	Verduras: apios, tomates, espinacas, etc.
	Polvos para dientes.	

TABLA III (*Continuación*)

RESUMEN DE LOS AGENTES CAUSANTES EN LA SUPERFICIE DEL CUERPO

Localización	*Causas sugeridas*	
CUELLO	Cuellos almidonados.	Pieles teñidas.
	Corbatas.	Bisutería.
	Chaqueta.	Crema para las arrugas.
	Mentonera del violinista.	Perfumes.
	Redes del cabello.	Aguja del pelo.
	Tintes para el cabello.	Agujas lacadas para el pelo.
	Substancias para ondular en frío.	Champú.
		Lociones capilares.
	Lociones para la caspa.	Tira del cuello de los delantales de plástico.
	Jabones.	
	Postizos para el pelo.	Cosméticos capilares y tintes.
AXILA Y ÁREA PERIAXILAR	Depilatorios.	Desodorantes.
	Desinfectantes de los termómetros.	Sobaquera.
		Substancias para afeitar.
	Perfumes.	D. D. T.
	Tintes.	
ANTEBRAZOS Y BRAZOS	Correa del reloj	Muebles lacados.
	Joyas.	Cosméticos capilares para la noche.
	Hule.	
	Sillón.	Brazos de las butacas del teatro.
	Tapete.	
	Muñeco de goma.	Contacto del niño con los cosméticos capilares de la madre.
	Cubo de lavar.	
	Tintes — vestidos, abrigos.	
	Jabones y detergentes.	
TRONCO	Líquidos para limpiar en seco.	Marco del lavadero.
	Camisa sudada.	Ropa interior.
	Sostén.	Pijama.
	Cremas para masaje.	Etiquetas (de blusas, sostenes, americana).
	Sales de baño.	
	Polvos.	Suéter.
	Aceites Suntan, protectores contra el sol.	Depilatorios.
		Botella de agua caliente.
	Hombreras.	
TÓRAX	Medallas, escapularios.	Botón del cuello de la camisa.
	Cuellos almidonados.	Joyas.
	Líquidos para lavar en seco.	Mamas postizas.
	Etiqueta de los sostenes.	Cerillas.
	Caja de cerillas.	
MUSLO, REGIÓN PERIANAL, VULVAR, PERIVULVAR, PENE Y ESCROTO	Pantalones cortos.	Calzoncillos.
	Anticonceptivos.	Faja.
	Fajita para el dinero.	Bragas.
	Cinturón sanitario.	Enemas.
	Asiento del retrete.	Ligas.
	Asiento de cuero.	Supositorios.
	Paños sanitarios.	Pesarios.
	Suspensorios.	Óvulos vaginales.
	Forros de bolsillos.	Desodorantes.

TABLA III (*Continuación*)

RESUMEN DE LOS AGENTES CAUSANTES EN LA SUPERFICIE DEL CUERPO

Localización	*Causas sugeridas*	
MUSLO, REGIÓN PERIANAL, VULVAR, PERIVULVAR, PENE Y ESCROTO	Hebilla de la liga. Duchas. Substancias transmitidas por las manos. Zumaque venenoso. Perfumes. Preservativos. Traje de baño. Cinturón de cuero. Goma de los calzoncillos.	Desinfectantes del termómetro. Artículos del bolsillo: Cerillas. Encendedor. Tabaco. Llavero. Caja de cerillas. Monedas y otros objetos metálicos. Cartera.
PIERNAS	Pantalones. Calcetines. Zumaque venenoso. Plantas. Depilatorios. Zapatos, zapatillas. Orejas de los zapatos. Forro del zapato. Aceite en los pantalones.	Marco del lavadero. Medias de nylon. Calcetines. Maquillaje de las piernas. Asiento del teatro. Polainas (forradas). Betún de los zapatos. Salpicadura de jabones (máquinas de lavar).

TABLA IV

RESUMEN DE LOS AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS MANOS

1. *Dedos solamente*

a) PUNTA DE LOS DEDOS

Botón de arranque del coche.
Mandos de la radio.
Pulsador de metal.
Interruptor de la luz.
Manecilla para dar cuerda al reloj de muñeca.
Disco de los números del teléfono.
Encender cerillas con la punta de los dedos.
Alfileres.
Instrumentos musicales.
Cosméticos capilares (rascado de la cabeza, fricciones del cuero cabelludo).
Resina de las cuerdas del violín.
Crema y líquido para las uñas.
Gotas para los ojos o ungüentos.
Barniz de las teclas del piano.
Aceite de las teclas de la máquina de escribir.
Registradora.

b) ZONA DE FLEXIÓN DEL DEDO

Botones de metal o plástico.
Tirador de los muebles, objetos de escritorio, armarios de la cocina.
Joyas.
Capuchón de la barra de labios.
Píldoras y tabletas.
Comidas (rosetas de maíz, cacahuetes, aceitunas).
Cuentagotas.
Cadena o cuerda.
Monedas.
Bombillas.
Objetos menores:
Agujas lacadas para el pelo.
Rizadores de goma para el pelo.
Alfileres.
Agujas de media.
Ganchillo.

TABLA IV (*Continuación*)

RESUMEN DE LOS AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS MANOS

1. *Dedos solamente*

Alambres de los ramos de flores.
Vueltas de dedos:
Mandos de las cajas de caudales.
Mandos de la radio.
Cepillo para limpiar botellas.
Destornillador.
Tapón de botella o tubo.
Cosméticos capilares (por el hábito nervioso de rascarse la cabeza).
Liar el cigarrillo.

Otras modificaciones:
Cierre de cremallera.
Peine pequeño.
Tubo de pasta para dientes.
Manivelas.
Boquilla de enema o regadera (ducha).
Asa de la máquina de afeitar.
Pasar las páginas de un libro, papel carbón.
Pipa.
Válvula del radiador.

c) ALREDEDOR DEL DEDO

Anillos.
Crema o jabón que queda debajo del anillo.
Cosméticos capilares (hacer rizos con los dedos).
Vendas elásticas.
Atar hilos.
Cordel eléctrico de goma.
Tijeras.
Cordel de la saca de correos.

d) CASQUETE DEL DEDO

Dedal.
Píldoras anticoncepcionales.
Mojar los dedos en líquidos (aceites, detergentes, desinfectantes).
Bola del juego de bolos.
Inyecciones hipodérmicas.
Mucílagos (encuadernador).
Disco de los números del teléfono.

e) PORCIÓN LATERAL DE LOS DEDOS

Plumas y lápices.
Cigarrillos y boquillas.
Instrumentos de metal (trépano del dentista)
Zumaque venenoso.
Taco de billar.
Cubiertas de los libros (piel).
Juegos de cartas de plástico.
Plegador de papel manila.
Periódicos en huecograbado.
Estuche de las gafas.
Cordones de los zapatos.
Brazos de sillón (piel).
Mesa de «bridge».

2. *Dedos y palma de la mano*

a) OBJETOS REDONDOS

Pelota de rugby.
Pampelmusa de la India.
Pelota de goma.
Coctelera.
Rótulos coloreados.
Lustre para zapatos.
Caja de zapatos.
Naranja, limón, lima.
Pero del pulverizador.
Esponja (lustre para zapatos).
Cuchillo de bolsillo (navaja).
Llavero de piel.
Máquina de afeitar eléctrica.
Caja de cerillas.
Grifo redondo.
Ducha.
Picaporte.

b) OBJETOS EN FORMA DE BARRA

Horizontal:
Barandilla de la escalera.
Barra de los atletas.
Correa del perro.
Caja pequeña.
Bandeja.
Brida
Mandos de un carruaje pequeño.
Mango de la máquina cortadora de césped
Tirador de cajón de cocina.
Mango grueso de un cuchillo.
Bolso de piel.
Asa de un bolso, maleta.
Bolsos colgados del hombro.
Asa del cubo.
Cepillo de la ropa.
Ropas.
Libros.

TABLA IV (*Continuación*)

RESUMEN DE LOS AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS MANOS

2. *Dedos y palma de la mano*

b) OBJETOS EN FORMA DE BARRA

Aisladores.
Peine.
Barra de latón de los autobuses.
Vertical:
Bastón de golf.
Raqueta de tenis.
Mango de una sierra.
Mango de paleta.
Aspirador de polvo.
Manguera de goma.
Rueda del timón.
Manillar de bicicleta.
Flash.
Cepillo del pelo.
Tirador de la nevera.
Receptor telefónico.
Pértiga.
Cable.
Montacargas.
Asas de potes y cazuelas.

c) PALMA DE LA MANO

Puño del bastón.
Tabletas de vitaminas.
Aspirina.
Cepillo de dientes.
Botella de medicinas.
Ladrillos.
Mostrador de taberna.
Aspirador de polvo.
Mango de sartén.
Mango de escoba.
Goma de borrar de un lápiz pequeño.
Aparato para poner jabón líquido.
Polvos para dientes, pastas de dientes, cremas, cosméticos líquidos, píldoras, tabletas, ciertos alimentos (que se cogen con la palma de la mano).
Limpieza de la dentadura (aceite de anís para limpiar).
Enrrollar algodón para aplicaciones mecánicas.
Mango de rodillo.
Pequeña rueda o polea.
Rábano picante.
Pelar zanahorias, apio.
Descamar pescado.
Asa del espejo de mano.
Mango del paraguas.
Mezclar con cuchara de palo.
Máquina para recortar los setos.
Empuñadura de un arma de fuego.
Manguera de la gasolina.
Piel añadida a los guantes de paño.
Mango del cepillo de cabeza.

3. *Tipos que incluyen los espacios interdigitales*

a) ZONA DEL PULGAR

Caja de laca.
Cubeta de plástico para manicura.
Cenicero de plástico.
Papelera de cuero.
Saco de papel (bolsa).
Globo de goma.
Micrófono del dictáfono.
Impermeable.
Ventanilla de oficina.
Conmutador.
Medicamento desparramado de una botella.

b) OBJETOS PLANOS

Recoger alfombras (teñidas).
Juego de cartas de plástico.
Coger periódicos, revistas, libros.

c) OTROS ESPACIOS INTERDIGITALES

Montoncillo de arena desde donde se lanza la pelota de golf.
Hilar lana con los dedos (teñida).
Llavero de piel.
Manejar grifos.

TABLA IV (*Continuación*)

RESUMEN DE LOS AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS MANOS

4. *Muñeca*

a) OBJETOS DE SUPERFICIE LISA

Cartera de piel.
Papel para dibujar.
Funda de la máquina de coser.
Empaquetar (papel manila).
Barniz de los muebles.
Brazos de sillón (teñidos).
Brazos de piel de sillones (sillón de teatro).
Hule o mantel de plástico.

b) SÓLO MUÑECA

Saquito de mano (cuero, plástico).
Correa del saquito de mano.
Correa del reloj de pulsera.
Hebilla de la correa del reloj de pulsera
Reloj de pulsera.
Pulsera.
Colgantes de la pulsera.
Puño de los guantes.
Puños (almidonados, teñidos, de cuero, piel)

5. *Región dorsal*

a) EN LOS DEDOS

Penetrando en:
Archivadores.
Montones de mantelerías (desodorante).
Montones de bandejas de madera.
Cromos.
Tiza de colores (al borrar la pizarra).
«Pitchers Dermatitis». *

b) EN ZONA METACARPOFALÁNGICA

Penetrando en:
Caja de desinfección de gasas.
Recogida de colchones (camas).
Bolso de señora (teñido).
Botiquín de médico (cierre de níquel).
Bolsillo del pantalón.
Bolsillo del abrigo.
Poner la camisa por dentro del pantalón
Contacto con la superficie de un caldero.
Contacto con las ubres de vaca.
Pólvora de las armas de fuego.
Compostura y zurcido de las ropas.
Pastas aplicadas a tabaqueras por impresores y litógrafos.

c) EN LAS MANOS

Pelo de perro (llevar al perro por el collar)
Penetrando en:
Cajas de cartón (para embalar mercancías)
Ramo de flores.
Canasta de frutas ácidas.
Manguito.
Guantes de algodón con dorso de piel.
Faja de goma.

* En el juego de beisbol. *(N. del T.)*

6. *En toda la mano*

Sumergir la mano en un líquido o substancia semilíquida (agentes).
Guantes (goma, piel).
Jabones y blanqueadores.
Loción para las manos.
Ungüentos.
Pinturas.
Arreglo del pelo (peluquero de instituto de belleza).
Revelador (técnico rayos X).
Calcetines zurcidos.
Polvo de los guantes.
Polvo insecticida.
Canela en pasta.

Aspecto de las lesiones

Para un buen observador, además de los diferentes tipos de lesiones, el aspecto de las mismas puede orientarle hacia la causa.

Los tipos de líneas muy afiladas pueden tener su causa en las agujas. En ocasiones, rayas claramente separadas sugieren lesiones cuya causa serían las tiras adhesivas. En otros casos, con bordes menos definidos, son lesiones debidas a ciertas prendas de vestir, por ejemplo, la línea en forma de V del

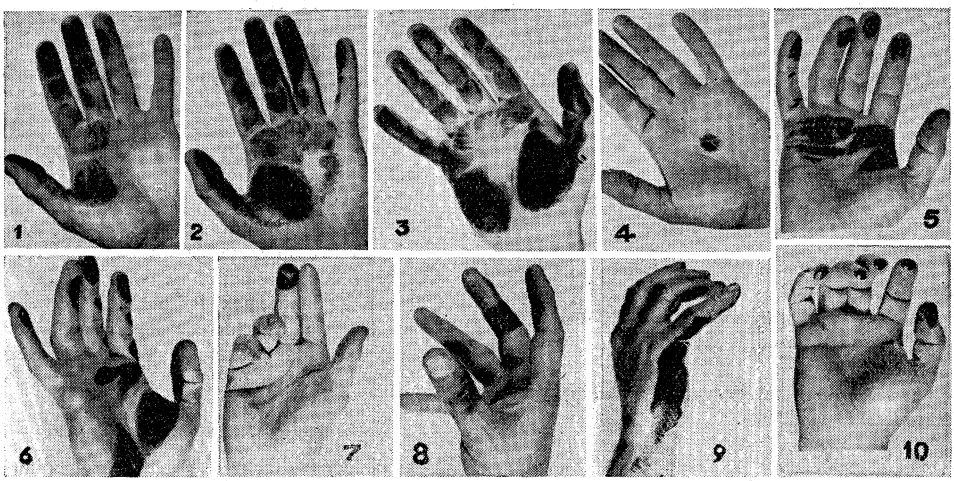


FIG. 2. — Algunos ejemplos típicos de dermatitis en las manos:
1. Por pequeños objetos redondos. — 2. Por objetos redondos de tamaño mediano. — 3. Por grandes objetos redondos. — 4. Palma de la mano. — 5. Por objetos en forma de barra horizonal. — 6. Por objetos en forma de barra vertical. — 7. Casquete del dedo. — 8. Alrededor del dedo (tijeras). —9. Por objetos de superficie lisa. — 10. Punta de los dedos.

cuello, los bordes del sostén, la raya del calcetín, etc. Uno de mis pacientes con una lesión en la parte distal de cuatro dedos de una mano, tenía una clara línea de demarcación que cruzaba los dedos y la punta del pulgar. Ésta sólo podía ser debida al hecho de sumergir los dedos en materiales fluidos o semifluidos.

En el centro de las vesículas pueden observarse diversas rayas o raspaduras muy diseminadas de la dermatitis por plantas (zumaque venenoso, crisantemo y bellorita). Las rayas se deben al roce con las ramas o contra las raíces de las plantas, difundiendo el zumaque venenoso por zonas nuevas de la piel a causa de los arañazos. Por lo general, las dermatitis por colirios producen una distribución lineal de la dermatitis en dirección al centro de la mejilla debajo de los ojos del paciente. La dermatitis que nos muestra pápulas distribuidas ampliamente se debe a substancias contenidas en el aire, especialmente si se trata de pólenes y gránulos de substancias químicas. Cada gránulo puede dar lugar a una pápula individual. El contacto con masas de

polen conduce a una zona central confluente con pequeñas pápulas distribuidas por la periferia.

La dermatitis seca y queratítica sugiere cronicidad. Por lo general, se trata de un contacto profesional al cual se expone el paciente repetidamente. Una lesión con irritación intensa, edematosa y bullosa, sugiere un único contacto. Una foliculitis primaria y forúnculos indican una irritación debida a los aceites, grasas, excrementos y la subsiguiente infección. Las lesiones proliferativas apuntan hacia el alquitrán, resinas y productos petrolíferos. La irritación de una zona uniforme con una demarcación claramente definida, sugiere como causa un ungüento u otra medicación local, cosméticos fluidos o semifluidos. Si los pliegues de la piel de la mano están libres de dermatitis, la lesión se debe probablemente a un agente sólido. Los materiales fluidos o semifluidos se desparramarían y permanecerían en los pliegues. Así, pues, el aspecto de la lesión puede ayudarnos considerablemente en la difícil tarea de descubrir la causa.

Terapéutica

El mejor camino a seguir para el tratamiento de la dermatitis por contacto es la eliminación del agente causante y el alivio de los síntomas existentes.

Debido a que el paciente no puede saber las diferentes formas de contacto que puede tener un solo agente, como sucede en ocasiones en la dermatitis por níquel, es muy difícil el evitar un cierto agente por completo.

El paciente debe estar alerta sobre el hecho de que la mayoría de medicamentos locales deben considerarse potenciales sensibilizadores hasta que no se haya demostrado su innocuidad. Debe observarse una particular precaución si se interrumpe la medicación y se reanuda con dos o tres semanas de intervalo. Este lapso de tiempo favorece el desarrollo de nuevas sensibilizaciones. En las lesiones profesionales, la única solución que le queda al paciente es la separación de su trabajo cotidiano. Esto, algunas veces, produce auténticas molestias. En la dermatitis de los ojos puede ser muy difícil el evitar ciertos medicamentos oftálmicos sedantes.

El paciente debería eliminar los factores coadyuvantes que no son necesariamente origen de sensibilización, pero que son aptos para provocar irritaciones mecánicas, químicas y térmicas. Son objetos que causan fricciones o callosidades, pueden ser artículos de vestir que tienden a producir humedad y calor.

Si no puede eliminarse el objeto causante de la dermatitis, se debe proceder a cubrir la porción afecta de la piel y el mismo objeto ofensor. En las piernas y brazos, sirven para este propósito los vendajes o compresas y, al mismo tiempo, éstos se emplean para la aplicación local de la medicación. Ciertas partes de la superficie corporal pueden cubrirse con una manga hecha con tela blanca si son la causa el chaleco o la blusa. Cuando existen lesiones en los tobillos, pueden usarse calcetines blancos. En la dermatitis por aceites o de otro origen químico, las botas y delantales pueden proteger las áreas

afectas. En ocasiones, las gafas que contienen níquel pueden recubrirse de plástico.

Actualmente están en uso ungüentos protectores en las zonas donde prevalece la dermatitis profesional.

La mayoría de los jabones, incluso los llamados «no alérgicos», son causantes de dermatitis. Deberían evitarse toda clase de jabones, sobre todo durante la fase aguda de la erupción. Cuando se toman baños diarios, el paciente puede limpiarse el cuerpo mediante fricciones suaves de la piel con una toalla seca.

Tratamiento sintomático

En la administración del tratamiento local deben tenerse en cuenta dos puntos: *a*) Evitar los medicamentos irritantes y las nuevas sensibilizaciones que puedan aparecer durante el curso del tratamiento y, *b*) El tratamiento local debe ser individual y ajustado a las necesidades de cada fase de la enfermedad.

No debe administrarse ninguna medicación local sin una previa aplicación de una pequeña cantidad sobre una zona limitada de la piel. Si el medicamento es un sensibilizador o bien es demasiado irritante o concentrado, originará prurito e inflamación en menos de media hora.

No debería seguirse una medicación larga a no ser que se interrumpiera frecuentemente, pues no sería tolerada. Un tratamiento local puede ser innocuo durante una o dos semanas y, entonces, por alguna razón inexplicable, puede agravar la lesión.

Para seleccionar una medicación, es una buena regla a seguir lo que exponemos a continuación, a saber: humedecer la lesión, humedecer el tratamiento; secar la lesión y secar el tratamiento.

Fase aguda:

El uso de compresas y baños sedantes será el método de elección para el prurito, la exudación y el eritema de la fase aguda. Durante dicha fase debe administrarse con mucho cuidado cualquier medicación que sea irritante. Mi preferencia consiste en baños de permanganato de potasio a la concentración del 1 : 40.000 —los cuales son antipruríticos y ligeramente desinfectantes—, avena (harina de avena) o manzanilla.

Las compresas deberían estar frías y cambiarse constantemente. Los paños húmedos deben cubrirse con materiales impermeables (sedas oleosas o papeles encerados). Una excelente prescripción para compresas, a la vez sedante y agradable, es la siguiente:

D/	Grs. o c. c.
Mentol	0,06
Solución de ácido bórico	3,00
Solución de Burow	10,00
Hamamelis ..... c. s. p.	240,00

Sig. Disuélvanse 28 gramos en 112 de agua fría para compresas.

Para mejorar el prurito puede ser particularmente beneficiosa la compresa con una cucharada sopera de vinagre disuelta en un vaso grande de agua fría. Una solución débil de nitrato de plata (1/8 a 1/4 por 100) ejerce un efecto ligeramente cauterizante de la piel. Es de utilidad para el dolor cuando la piel está abierta por rasguños.

Para calmar la lesión durante la fase aguda en las zonas donde es impracticable la aplicación de paños húmedos (por ejemplo, el escroto) es de utilidad la siguiente mezcla:

D/	Grs. o c. c.
Óxido de cinc Glicerina Aceite de oliva	aa 45
Agua	200

Sig. Agítese antes de usar.

Fases subagudas y crónicas:

Después que ha cedido la humedad, la piel empieza a secarse. Se cubre de escaras y costras. Pueden aparecer fisuras dolorosas cerca de las articulaciones y en el cuello, debido a la desecación de la piel tierna.

En los casos más persistentes y crónicos de dermatitis, las lesiones se hacen costrosas, hay un engrosamiento y liqueinificación. En esta fase está indicado el emplear una medicación reductora enérgica, siendo la más importante el alquitrán de hulla y ácido salicílico (3 a 10 por 100).

Las siguientes prescripciones están entre la lista de ungüentos recomendados por SULZBERGER:

D/	Grs o c c.
Alquitrán de hulla N. F. VI	1,3 - 3
Ácido salicílico	1,3 - 3
Lanolina Petróleo	aa. 30

Para lesiones más crónicas, secas y queratínicas:

D/	
Ácido salicílico	2 a 10
Crisarobina	2 a 10
Brea de abedul	2 a 10
Jabón blando	5 a 10
Lanolina anhidra	25

En la fase de secado preferimos un ungüento a base de Pasta Lassar con del 3 al 5 por 100 de «liquor carbonis detergens». Si deseamos una acción queratolítica, puede añadirse ácido salicílico o resorcina. La concentración se determina por el grado costroso de la lesión. En ocasiones, una forma crónica de dermatitis puede responder sorprendentemente bien a las medidas bactericidas.

La aplicación tópica de hidrocortisona y derivados representa un gran avance en el tratamiento de la dermatitis por contacto. La concentración normal es el 1 por 100 de ungüento Cortef, un aceite tipo de ungüento base, ungüento de Cortril, un tipo base soluble en agua o loción de hidrocortisona para lesiones secas. El ungüento oleoso es el preferido. Los esteroides no deben conmbinarse con los antibióticos debido a la posibilidad de sensibilización a los antibióticos. Durante la fase aguda de dermatitis, cuando la vesiculación y la exudación son excesivas, el ungüento de cortisona está contraindicado.

Lucha contra la infección secundaria:

La infección secundaria puede necesitar, además de las compresas y baños frecuentes, el empleo de medidas bacterianas tales como pomada de Vioform (Ciba), al 3 por 100, para las lesiones subagudas y crónicas; si la lesión está en fase exudativa, debe usarse en polvo. Para luchar contra la infección secundaria son útiles la Bacitracina, Neomicina, Terramicina y Aureomicina en pomadas al 3 por 100, pero deben emplearse con ciertas precauciones debido a la posibilidad de sensibilizar la piel. Puede ser muy efectiva una única aplicación de solución de violeta de genciana al 1 por 100.

Es menos popular el empleo de rayos X para la dermitis por contacto, en vista de las lesiones residuales que no ceden por completo después de que ha sido cambiado el origen de la lesión.

Tratamiento sintomático

Pueden administrarse esteroides hipodérmica y oralmente. La dosis usual de ACTH para las formas largas es de 30 a 40 unidades dos veces al día. También la hidrocortisona por vía oral en dosis de 10 a 40 miligramos cada ocho horas y por espacio de dos o tres días. Puede emplearse la prednisona a razón de 10 miligramos tres veces al día. Y también podríamos emplear la dieta pobre en sal y la administración de potasio.

Antihistamínicos:

No vamos a favor de la administración oral sistemática de antihistamínicos. Están indicados, en dosis únicas, para mejorar el excesivo prurito y como sedantes. En varias ocasiones he observado que la cura final de una dermatitis se retardaba por la administración sistemática de antihistamínicos. Cuando estos medicamentos se aplican tópicamente existe el peligro de que el paciente desarrolle una sensibilización por contacto.

Sedantes:

Algunos clínicos dan una gran importancia al empleo de sedantes. No hay duda de que muchos individuos con dermatitis tienen necesidad de los sedantes. Sus «nervios» han sido destrozados por las constantes molestias, por el dolor y el prurito. Los barbitúricos son probablemente los sedantes menos peligrosos desde el punto de vista de desarrollar una sensibilidad medicamentosa. No se debe permitir al paciente usar los medicamentos de modo indiscriminativo, pues están expuestos a los consiguientes riesgos.

La alergia en Oftalmología

Por J. CASANOVAS. BARCELONA

El ojo, por la variedad de tejidos que lo constituyen, su exquisita inervación y la facilidad con que se ofrece a la exploración, permite que los fenómenos alérgicos se manifiesten en él de manera especialmente llamativa.

Se ha afirmado que sólo en el cristalino y en la retina dejarían de presentarse alteraciones relacionables con la alergia. En realidad, esta afirmación no puede tomarse en sentido absoluto, ya que en el cristalino aparece la catarata dermatógena y las proteínas liberadas del saco capsular, aunque de un modo indirecto, intervienen en la producción de la uveítis facogenética. Por lo que respecta a la retina, vemos aparecer espasmos en sus vasos a causa de reacciones alérgicas, e incluso en la etiología de la coriorretinitis yuxtapapilar de Jensen debe ser estudiado el factor alérgico.

A) Algunos hechos fundamentales de la alergia ocular

Precisamente el globo ocular se presta a maravilla para la provocación experimental de algunas reacciones típicas cuyo estudio conviene preceda a la exposición clínica de la alergia en el ojo. Algunas de ellas corresponden a la repetición de los experimentos fundamentales de la alergia, pero revelan características especiales de la reacción ocular, de indudable interés. RIEHM ha sido uno de los autores que más ha contribuido al esclarecimiento y sistematización de estos fenómenos generales, y a sus aportaciones deberemos referirnos a menudo.

Fue WESSELY, en 1911, quien estudió la reacción alérgica de la córnea del conejo *frente a una primera incorporación del antígeno*. Si en un conejo normérgico se inyecta intracornealmente media décima de centímetro cúbico de suero equino, al cabo de once días aparece una reacción hiperémica queratoconjuntival, desarrollándose una queratitis intersticial alérgica que, aunque cura al cabo de unos días, deja como secuela cierto grado de opacidad corneal.

Para la interpretación de este hecho, que ha de ilustrar otros que puedan darse en clínica humana, hay que recordar que la córnea carece de vasos y, por ende, su metabolismo es extremadamente retardado. El depósito del antígeno va provocando una alergización general del organismo del conejo y, cuando los anticuerpos así formados llegan a la córnea, se enfrentan en ella todavía con el alérgeno persistente, con lo que se desencadena la reacción alérgica local.

Si el animal estuviera *previamente sensibilizado*, como ocurre con el conejo preparado con múltiples inyecciones de suero de caballo, la simple ins-

tilación de dicho suero o mejor la pulverización de la conjuntiva con el mismo suero desecado, provoca una reacción conjuntival intensa incluso con la aparición de eflorescencias asimilables a las de la conjuntivitis flictenular (experiencia de RIEHM, 1928). La inyección intracorneal de suero equino, en el conejo preparado del modo antedicho, desencadena a los 14 días una queratitis parenquimatosa alérgica (K. WESSELY). VON SZILLY demostró que, sensibilizando al animal por inyecciones intracorneales en un ojo, la inyección tardía en el otro ojo provocaba la misma queratitis intersticial alérgica.

La reacción local en el animal sensibilizado fue demostrada ya en 1910 por la experiencia de KÜMMEL; previas inyecciones subcutáneas de suero equino, en el conejo, la inyección intravítrea o en la cámara anterior provocaba intensas uveítis con la consiguiente aparición de exudados, formación de sinequias posteriores, etc.

Principio de la fijación de los antígenos circulantes.

En los animales previamente sensibilizados y a los que en las experiencias que acabamos de reseñar se desencadenó la reacción alérgica por una incorporación local, esta reacción determina la fijación *in situ de* los antígenos que determinan una reacción, muy manifiesta, a una ulterior incorporación por vía general. Así, en el conejo que en la experiencia anterior provocábamos la conjuntivitis por instilación de suero, la nueva inyección del antígeno en la vena de la oreja da lugar a la reaparición de una conjuntivitis alérgica (RIEHM, 1930). De modo análogo ocurren por una nueva inyección, esta vez intravenosa, reactivaciones en la córnea o en la úvea de las queratitis o uveítis que anteriormente provocábamos por inyección local en la córnea, en el vítreo o en la cámara anterior (VON SZYLLY, KÜMMEL).

Fijación inespecífica de los alérgenos circulantes.

Si a cierto número de conejos normérgicos se les provoca una conjuntivitis por la reiterada instilación de un cultivo de estafilococos, y a la mitad de dicho lote de animales se inyecta intravenosamente una cantidad de suero equino, puede observarse que, en los conejos inyectados, la conjuntivitis es más intensa y duradera. Además, si a los 14 días, ya curada la conjuntivitis, se les inyecta a todos por vía intravenosa suero de caballo, se comprueba que en los que habían sido inyectados previamente reaparece la conjuntivitis y en los otros no.

Análogamente, se observa un fenómeno semejante si en vez de una conjuntivitis microbiana provocamos una uveítis mediante contusiones o malaxaciones algo considerables en los globos oculares de un lote de conejos a la mitad de los cuales se inyecta suero equino. En éstos, la uveítis es más violenta y de mayor duración. Una ulterior inyección de suero equino, esta vez a todo el lote, hace reaparecer la uveítis en los animales previamente inyectados; la uveítis no aparece en los que no habían recibido la inyección previa. Estos hechos revisten importancia para explicar la fijación de alérgenos bac-

terianos o de otra clase en tejidos que previamente habían sido traumatizados o habían sido asiento de alguna otra alteración patológica.

Sensibilización tisular electiva.

RIEHM (1929) provocó en conejos una uveítis alérgica unilateral por inyecciones repetidas de suero equino en la cámara anterior o en el vítreo de uno de los ojos. Una vez curado el proceso, por la inyección intravenosa de suero equino se ve aparecer una uveítis no sólo en el ojo preparado, sino también en el otro ojo. De este modo se obtiene, pues, una afección *bilateral* en el mismo tejido que se había afectado en primer lugar. Es éste un principio útil para la interpretación de las afecciones de sistema provocadas por las infecciones hematógenas y especialmente las infecciones focales.

Participación ocular en las alergias generales agudas.

La inyección intravenosa al conejo de grandes cantidades de suero equino, si no provoca la muerte, permite observar fenómenos alérgicos en distintos órganos y, entre ellos, en el ojo aparecen focos de coriorretinitis de tipo diseminado. También en el ojo, de modo semejante, se observa la anidación de gérmenes en focos diseminados en la coroides y en la retina determinados por alergias de afecciones tales como la tuberculosis (por ejemplo, forma miliar) o en la endocarditis lenta (retinitis séptica de Roth).

B) La oftalmorreacción para la determinación del alérgeno

Para el diagnóstico de la naturaleza alérgica de un proceso ocular nos atenderemos a las normas que en general convienen para las alteraciones de otra localización que, de modo general, ya han sido expuestas. La morfología de las lesiones oculares nos permitirá incluir el caso en uno u otro cuadro clínico de los que más adelante mencionaremos y el interrogatorio, así como las pruebas y exámenes generales ya referidos nos llevarán a considerar o no como alérgico el proceso. Por ello, en cuanto al diagnóstico, sólo mencionaremos una técnica, la oftalmorreacción que en la conjuntiva sirve de indicador o mejor de amplificador, a veces excesivamente sensible.

La conjuntiva, esta delicada membrana finamente vascularizada, extendida sobre el fondo blanco de la esclera y fácilmente accesible a la exploración, ya al principio de los estudios referentes a la alergia constituyó un campo preferido para detectar la actividad alergénica de los presuntos agentes e incluso para valorar la intensidad de la reacción del sujeto frente a concentraciones alergénicas variables y esto, no sólo para precisar los factores etiológicos de las afecciones oftalmológicas, sino también de las afecciones alérgicas generales.

Para ello, el producto a investigar se debía poner en contacto con la conjuntiva mediante la instilación en el fondo de saco conjuntival o aun se llegó (I. KRASSÓ) a depositarlo bajo la misma, por inyección subconjuntival de pe-

queñas cantidades de dilución. Estas pruebas pueden emplearse aisladamente o asociadas a otras semejantes (intradérmicas, en la pituitaria, etc.) y su valor ha de ser confrontado con los datos anamnésicos y pruebas generales de laboratorio.

Es de notar que la sensibilidad conjuntival a los alérgenos no es siempre paralela a la sensibilidad cutánea. LÖWENSTEIN aconseja diluir el antígeno al 1 por 10 ó al 1 por 100 para su instilación conjuntival. URBANEK cree, en general, preferibles las diluciones mayores, por ejemplo, al 1 por 10.000.

La positividad de la reacción aparece clara y prontamente: hiperemia conjuntival e incluso quemosis. Una vez comprobada la reacción conjuntival, conviene atenuar su violencia practicando un abundante lavado del saco conjuntival mediante la repetida instilación de adrenalina.

Con todo, a veces no puede evitarse la aparición de fenómenos alérgicos que, por su intensidad o naturaleza, representen una desagradable contrapartida a la facilidad y elocuencia de la prueba. Tal ocurría con la antigua oftalmorreacción de Calmette, en la que la prueba tuberculínica provocaba quératoconjuntivitis flictenular de evolución imprevisible. Ésta ha sido la principal causa de que la oftalmorreacción haya caído en desuso y sólo deba recurrirse a ella en casos especiales.

C) Cuadros clínicos especiales

a) Alergia cutáneopalpebral

Los párpados, por su finura y por su abundancia en vasos, son fácil asiento de procesos alérgicos. La laxitud del tejido celular subcutáneo hace muy manifiesta y llamativa la reacción local, siendo especialmente ostensible el edema.

El edema de Quincke propiamente dicho, de origen alérgico (fig. 1), suele ser unilateral, de aparición súbita y desaparición rápida. Termina bruscamente en el contorno de los párpados. La piel, en realidad, se halla indemne. Subjetivamente, el enfermo experimenta sensación de picor y ardor. En los párpados también se presentan como forma de reacción alérgica el edema urticado (de causa exógena o endógena) y el eczema idiosincrásico, acompañado a menudo de edema palpebral y de conjuntivitis.

El edema urticado va acompañado del característico prurito, mayor aún que en el edema de Quincke, y la formación de habones en otras partes de la piel. En los párpados, en cambio, como el tejido subcutáneo es tan laxo no se forman los habones y se presenta un intenso edema que afecta a los cuatro párpados y que a veces impide abrir la hendidura palpebral.

El eczema tiene las características corrientes: eritema, vesiculación, exudación, costras, etc. Aparece aislado con propagación a las zonas cutáneas vecinas o simultáneamente con las mismas lesiones de otras partes del cuerpo, piel de las orejas, flexura del codo, región anal, etcétera.

Las reacciones alérgicas cutáneopalpebrales obedecen a causas exógenas o endógenas, medicamentosas, cosméticas, profesionales u ocasionales.

Entre los medicamentos mencionaremos la penicilina, estreptomicina, sulfamidas, yodo, etc., que a veces actúan por inyección, por ingestión o tópicamente. La hipersensibilización al yodo puede transmitirse positivamente al conejo mediante la inyección de suero. Tras la inyección, aun a pesar de su reaspiración, se han dado casos de muerte cuando se emplea para el tratamiento de un quiste. En aplicación local, se destacarán por su importancia la atropina, la eserina, la percaína y otros anestésicos (fig. 3). Los medicamentos que determinan reacciones de hipersensibilidad en la piel de los párpados (figs. 4 y 5) son los mismos que la causan en la conjuntiva. El mismo excipiente de las pomadas a veces produce reacciones. A. LÖWENSTEIN cita un caso de intenso edema palpebral ante la mínima cantidad de la más pura vaselina.

En general, cuando se aplican pomadas en la conjuntiva, conviene que sea en cantidad muy pequeña. Es útil proteger los párpados con preparados

FIG. 1. — Edema palpebral alérgico.

FIG. 3. — Eczema palpebral alérgico.

de cera y substituir el colirio graso por otro acuoso. Las resinas vegetales contenidas en los esparadrapos producen eczemas que pueden durar varias semanas (fig. 6). A veces se trata de enfermedades profesionales provocadas por polvos vegetales o harinas (panaderos, molineros). Una forma de eczema profesional no en los ojos, pero en relación con la especialidad, es la que sufren algunos oculistas en sus dedos por el contacto con los colirios que hemos mencionado. REITSCH y KAZLANSKAS publicaron autoobservaciones de intolerancia a la pantocaína. VILANOVA describió uno de estos eczemas profesionales en un oftalmólogo con hipersensibilidad cruzada a distintos anestésicos locales.

Materias de origen animal (pelos, caspas, plumas, etc.), también son causa de ezcemas y otras reacciones cutáneopalpebrales en cocheros, mozos de establo, peleteros, etc. Las gafas de cuerno, a veces, causan dermatitis características en las zonas de contacto, de naturaleza alérgica comprobada por la prueba cutánea.

En ancianas solteras, por su frecuente afición a los animales domésticos, se da la hipersensibilidad a la caspa de determinados animales, a menudo muy específica. Así, LAGRANGE describió un caso de alergia a la caspa de gatos siameses, pero no a la de otros gatos. Algunas reacciones anómalas postoperatorias, al catgut, podrían explicarse por estos tipos de alergias.

Las reacciones palpebrales anormalmente intensas consecutivas a picaduras de insectos, no siempre reconocen una causa alérgica. Sin embargo, hay algunas en las que muy claramente se aprecia la existencia de tal causa THEWS describió una familia con claros antecedentes alérgicos, en que las picaduras de abejas causaban intensos edemas de los párpados, cara, labios, edema de la glotis y trastornos visuales centrales. En ellos, aparte de la acción tóxica del veneno, había que admitir un mecanismo alérgico.

Las blefaritis crónicas, rebeldes a terapéuticas habituales, se han relacionado también con una patogenia alérgica. En algunos de estos enfermos, FROUTCHMAN encuentra alteraciones hepatobiliares que condicionarían una sensibilización a los productos alimenticios deficientemente digeridos o absorbidos, aparte de la posibilidad de una sensibilización bacteriana a los mismos focos intestinal o vesicular. Este autor da, además, especial importancia a los elérgenos bacterianos

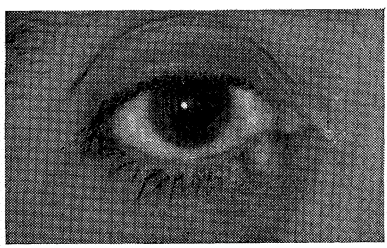


FIG. 7. — Chalación.

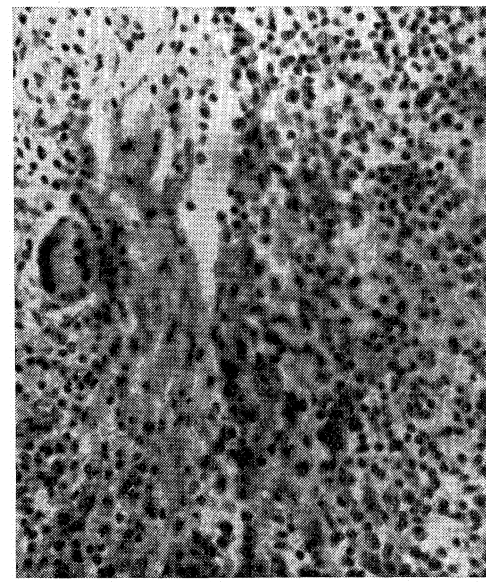


FIG. 8. — Chalación. Aspecto histológico.

de la flora local y especialmente de las sarcinas, germen generalmente saprófito. Demostró, por la intradermorreacción, hipersensibilidad a ciertas razas de sarcinas y obtuvo buenos resultados con la desensibilización específica. SIDI y MAWAS (1955) presentaron a la Sociedad Francesa de Oftalmología un importante estudio de conjunto sobre el eczema palpebral alérgico.

Chalación.

El chalación es la más frecuente de las tumoraciones inflamatorias de los párpados. Su estructura histológica es la de un granuloma de reabsorción. Procesos inflamatorios crónicos del borde palpebral pueden determinar la obstrucción del conducto excretor de una glándula de Meibomio, con la consiguiente retención de la substancia excretada, que provoca la reacción de reabsorción como ante una substancia extraña. A. LÖWENSTEIN defiende la opinión de que, en realidad, ocurre una desnaturalización del epitelio de las glándulas tarsales a causa de la obstrucción glandular, tal vez con la actuación de los gérmenes determinantes de las blefaritis.

La repetida incorporación de las albúminas así transformadas y actuando ya como antígeno motiva una reacción de carácter alérgico. La reaparición de chalaciones en otras partes de los párpados, después de una extirpación, y la eficacia del masaje repetido con la expulsión del contenido de las glándulas evitando su retención y desnaturalización, concuerdan con la hipótesis sustentada por LÖWENSTEIN.

b) Órbita

En la órbita aparecen oxoftalmías fugaces acompañando el edema de Quinke.

BIELSCHOWSKY observó un enfermo que presentaba hemicránea oftalmoplégica acompañada de fuerte exoftalmia, de aparición transitoria y relacionable con alergia a las carnes de ternera, caballo y cerdo. Además, en procesos más duraderos, el cuadro del pseudotumor orbitario puede ser debido a un proceso alérgico inflamatorio de naturaleza tuberculosa (A. LÖWENSTEIN).

c) Conjuntiva

1. Conjuntivitis del heno.

Es una afección menos frecuente en España que en otros países, por ejemplo, los del centro de Europa. Los oftalmólogos ven relativamente pocos casos. Los pacientes no acuden a ellos; escépticos ante el tratamiento, conocedores de su causa general y a consecuencia de sus manifestaciones respiratorias o nasales, tienen más tendencia a consultar al médico general, al especialista en alergia o al rinólogo. Son características la sensación de escozor, el lagrimeo y la fotofobia. Objetivamente, se aprecia una conjuntivitis a veces muy intensa, acompañada de quémosis e incluso edema palpebral.

2. Conjuntivitis primaveral.

Numerosos caracteres clínicos de la conjuntivitis primaveral abogan por su carácter alérgico. Entre ellos mencionaremos su repetición estacional en la época en que está más cargada de pólenes la atmósfera, la acentuada eosinofilia local y, en la secreción conjuntival, la ausencia de gérmenes patógenos, falta de contagio, la aparición familiar y en la edad prepuberal en que el estado neuroendocrino predispone a las manifestaciones alérgicas, etc. Sin embargo, no es fácil hallar los alérgenos que puedan determinar la afección y facilitar la desensibilización consiguiente. SÁNCHEZ CUENCA, a pesar de practicar un minucioso estudio, no ha podido determinar factores alérgicos decisivos.

La acción de la luz solar, como alérgeno físico, no puede aceptarse: tal vez actuaría sólo ionizando la atmósfera, concentrando los alérgenos y facilitando su actuación. En prueba de esta afirmación se da el hecho de que en los climas de altura mejora la conjuntivitis a pesar de ser la luz más in-

tensa. Bajo un vendaje oclusivo, con cristal de reloj, que no impida la acción de la luz, mejora el proceso.

En tal caso, hay que aceptar que se priva el contacto con los distintos alérgenos. Por otra parte, HAYASBI, en seis observaciones, ha curado rápidamente el proceso en la cámara libre de alérgenos, hecho que también ha sido comprobado por STORM VAN LEEUWEN.

El síntoma subjetivo más característico de la afección es el prurito. Objetivamente, por todos los autores se describen dos formas, que pueden combinarse: la palpebral y la bulbar. En la primera (fig. 9) son típicas las excrecencias papilares anchas, poligonales, extendidas por la conjuntiva del tarso superior, de coloración lechosa. En la segunda aparecen excrecencias en forma de hombreras, perilímbicas, en los extremos del meridiano horizontal, de aspecto de carne lavada (fig. 10). Hay formas atípicas bulbares y conjuntivales en que la localización de las excrecencias no es la descrita clásicamente (figs. 11 y 12).

3. *Quératoconjuntivitis flictenular.*

La quératoconjuntivitis flictenular (figs. 13, 14, 15, 16), también llamada escrofulosa, eczematosa o impetiginosa, tiene una indudable base alérgica. Su eflorescencia característica es la *flictena*, mal llamada así puesto que no tiene un contenido líquido, sino sólo una infiltración de leucocitos, células epiteliales y aún células gigantes, a la que acuden los vasos y que determina una elevación circunscrita del epitelio. Con ulceraciones o sin ellas, acaba reabsorbiéndose sin dejar rastro cuando asentó en la conjuntiva, pero dejando indeseables opacidades cuando radicó a nivel de la córnea. Las flictenas son pequeñas o gigantes, únicas o múltiples, en este caso disponiéndose a menudo alrededor de la córnea. Cuando invaden la córnea, pueden ocasionar ulceraciones graves periféricas o centrales. A veces, avanza en la córnea acompañada de vasos (constituyendo la llamada queratitis fascicular).

La frecuente aparición de las flictenas en casos de hiperergia tuberculínica y su característica eclosión en la oftalmorreacción de Calmette, hicieron suponer, lógicamente, su relación con la tuberculosis y, desde luego, con una alergia a la toxina tuberculosa. Nunca se halla el bacilo en las flictenas, ni se puede inocular la tuberculosis en animales a partir del tejido de las flictenas.

Los enfermos de quératoconjuntivitis flictenular presentan con gran frecuencia reacción positiva a la tuberculina y lesiones tuberculosas ganglionares antiguas, aunque raramente lesiones pulmonares graves y evolutivas. Hay, pues, como un antagonismo entre lesión activa pulmonar y flictena. Además, las flictenas son raras en plena edad adulta. La superación de la alergia adecuada a la presentación de las flictenas indica indudablemente una mayor defensa orgánica contra la infección tuberculosa.

El terreno orgánico propicio para la enfermedad que nos ocupa es el de la escrofulosis o el de la diátesis exudativa de Czerny. En ésta se presenta una debilidad inmunitaria en todos los tegumentos y, por lo tanto, en la mucosa ocular.

FIG. 2
Edema alérgico.

FIG. 4
Eczema atropínico.

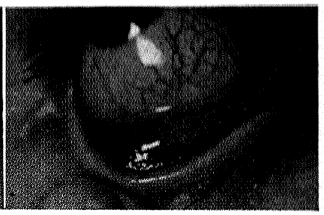


FIG. 5
Conjuntivitis atropínica.

FIG. 6
Eczema palpebral provocado por el esparadrapo.

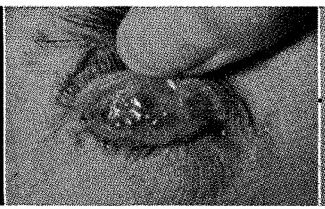


FIG. 9
Conjuntivitis primaveral, forma tarsal.

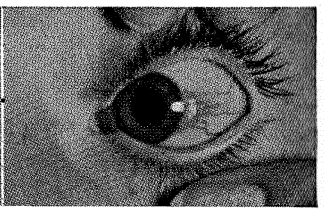


FIG. 10
Conjuntivitis primaveral, forma bulbar.

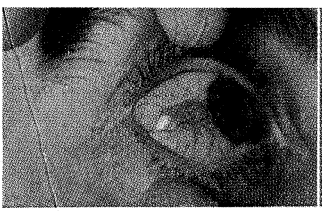


FIG. 15
Conjuntivitis flictenular.

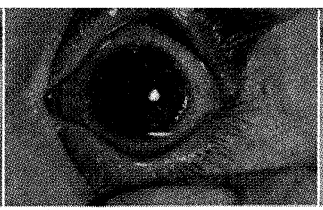


FIG. 16
Quératoconjuntivitis flictenular.

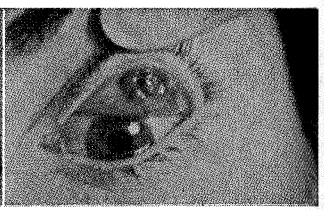


FIG. 11
Conjuntivitis primaveral, forma tarsal atípica.

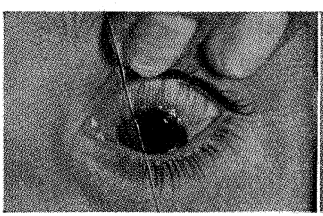


FIG. 12
Conjuntivitis primaveral, forma bulbar atípica.

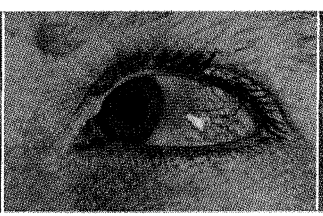


FIG. 20
Escleritis.

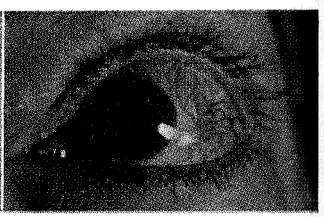


FIG. 21
Episcleritis.

Hay, pues, en la conjuntivitis flictenular o escrofulosa, una disposición alérgica, generalmente de base tuberculínica. En los enfermos así alergizados, la reacción flictenular se desencadena unas veces por la misma toxina tuberculínica que entra en contacto con la conjuntiva por vía endógena (sangre, secreción lagrimal) o exógenamente (material tuberculotóxico, ordinariamente del ambiente familiar). Pero, otras veces, actúa como desencadenante de la repetida reacción flictenular un agente irritativo distinto de la toxina tuberculosa. Tal puede ser un microtrauma (polvo, suciedad, pediculosis), afecciones piógenas, etc. Entonces se trata de una reacción paraalérgica o de una fijación del antígeno circulante, provocada inespecíficamente.

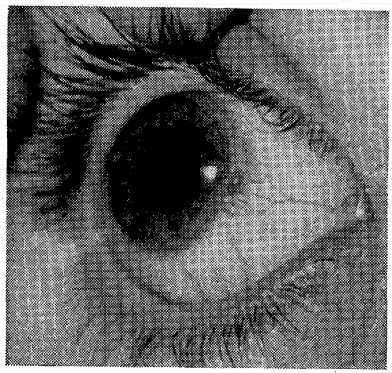


FIG. 13. — Conjuntivitis flictenular.

En sus experiencias fundamentales, RIEHM demostró que las flictenas de la conjuntiva se provocaban en conejos aler-

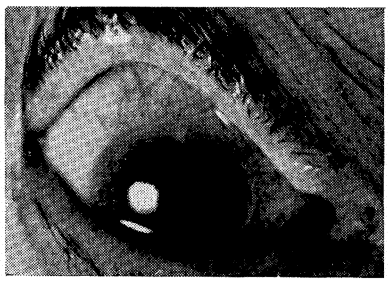


FIG. 14. — Queratitis flictenular.

gizados al suero equino, al instilar en la conjuntiva polvo de suero desecado y luego aun por reinyección intravenosa del suero.

Con menos frecuencia que en la escrofulosis típica, en clínica humana se ven aparecer frecuentes conjuntivitis de aspecto flictenular en el eritema exudativo multiforme, en la conjuntivitis gonocócica metastásica y en procesos que no son de base tuberculosa.

La ectodermosis pluriorificialis (eritema cutáneo-muco-óculoepitelial de Fuchs-Stevens-Johnson, síndrome de Fiessinger-Rendu, dermatoestomatitis de Baader) también es considerada por RIEHM como de naturaleza alérgica y, por tanto, parecida a la reacción flictenular, sólo que la conjuntivitis es de tipo catarral o seudomembranosa puesto que la rápida destrucción del antígeno (un virus) no da tiempo a la formación de flictenas.

4. Otras conjuntivitis alérgicas.

Muy a menudo se observan alergias idiosincrásicas, de evolución crónica, que revisten aspectos clínicos semejantes a la conjuntivitis flictenular. Como agentes mencionaremos ciertos medicamentos que actúan como haptenos especialmente la atropina y otros midriásicos. Entre los miósicos, que en el glaucoma crónico actúan largo tiempo, hay que destacar la eserina que por eso se reserva para el tratamiento de las formas agudas. La pilocarpina sólo muy raramente actúa como hapteno. Muy frecuente es la sensibilización por

anestésicos: pantocaína, tetracaína, percaína (raramente la cocaína o la dorsacaína), sulfamidas, algunos antibióticos (penicilina, estreptomicina, áureomicina), sales metálicas (cinc, mercurio), excipientes de pomadas cosméticas, polvos procedentes del trabajo en ciertas industrias, etc.

Los folículos son pequeños, redondeados, no se rompen, curan sin dejar cicatriz y predominan en la conjuntiva del párpado inferior (fig. 17).

Menos frecuentemente aparece esta forma de hipersensibilidad ante la ingestión del agente productor. ARJONA observó una enferma con hipersensibilidad a las instilaciones de atropina que presentaba las mismas manifestaciones cuando se le administraban específicos con belladona, para combatir una afección digestiva.

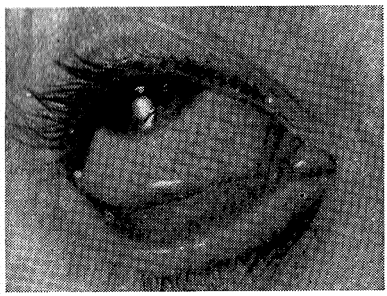


FIG. 17. — Conjuntivitis folicular.

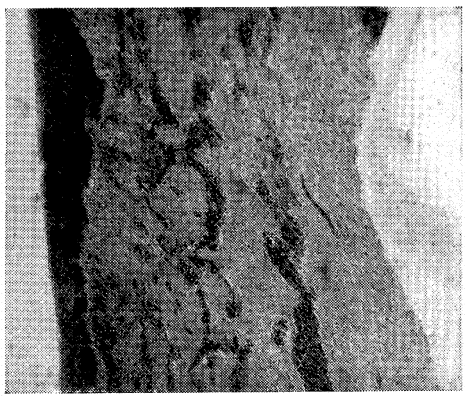


FIG. 18. — Queratitis parenquimatosa. Microfotografía.

La oftalmía nudosa es propiamente una reacción granulomatosa ante los pelos de oruga que actúan primordialmente como cuerpos extraños, pero que pueden actuar como alérgenos, como demuestra una interesante observación de LEOZ. Este autor trató varias personas que habían coincidido durmiendo en un pinar invadido por orugas y sufrieron conjuntivitis producida por los pelos o dardos de dichos animales. A un individuo ya curado de esta enfermedad, a los 15 ó 20 días, le introdujo en una de sus fosas nasales algunos pelos de procesionaria y con la rinitis reapareció la conjuntivitis no sólo en el ojo que la había sufrido, sino también en el congénere, aunque en menor grado. Si se depositaban los pelos en el ojo que no había enfermado, estallaba la conjuntivitis en aquel ojo, pero aun con más intensidad en el que previamente había enfermado.

d) Córnea

1. Queratitis parenquimatosa

Por distintas experiencias clásicas, de las que ya hemos referido algunas anteriormente, quedó evidenciada la tendencia que tiene la córnea a las reacciones alérgicas locales. La queratitis parenquimatosa, que en su forma más típica se observa en la lúes congénita, representa una manifestación pe-

culiar muy interesante de un modo especial de reaccionar la córnea, de indudable carácter alérgico, no explicable por la acción normal de una infección sifilítica. La larga duración del proceso, a menudo muchos meses, a pesar de que se intentara el más enérgico tratamiento antiluético, así como los caracteres anatomopatológicos y la sucesión de los síntomas, ya hacen ver que no se trata de una consecuencia directa de la infección luética.

Algunos autores han supuesto que no se trataría, en la queratitis parenquimatosa, de una forma especial de alergia al treponema, sino de una alergia al tejido corneal desnaturalizado a causa de una alteración de las albúminas celulares provocada por obliteraciones en los vasos perilímbicos. Claro está que esta perivascularitis sería, en último extremo, debida a la afección luética. Según A. LÖWENSTEIN, en la sífilis congénita humana, la adventicia de las arteriolas y de las venas precapilares es lugar de predilección para el proceso inflamatorio luético. A esta inflamación seguiría una tendencia a la retracción e incluso a la obliteración de los pequeños vasos. Con ello, una pequeña parte de la córnea sufriría en su nutrición, opacificándose e infiltrándose de leucocitos (fig. 18). El proceso biológico regresivo determinaría una desnaturalización del tejido corneal que se haría reabsorbible y capaz de actuar como antígeno. Un estímulo cualquiera, dadas las condiciones anatomopatológicas descritas, repetiría la reabsorción de la substancia corneal desnaturalizada y conduciría a la eclosión de la queratitis alérgica.

Esta explicación también serviría para algunas formas de queratitis profunda tuberculosa. No obstante, en general, es poco aceptada, pues, en condiciones experimentales, al provocar una obliteración de los vasos perilímbicos no se logra una queratitis profunda semejante a la de la lúes congénita con sus característicos períodos de infiltración, vascularización y reabsorción.

Más plausible es la hipótesis de una reacción alérgica al mismo treponema de la sífilis. Esta explicación se basa en las características especiales de la córnea, en su retardado metabolismo y en su imperfecta participación en el mecanismo inmunitario. Ya es sabido lo difícil que resulta hacer participar a la córnea en una inmunización pasiva, mediante la inyección de suero antineumocócico, por ejemplo, en la úlcera serpinginosa En la inmunización activa, también ocurre algo semejante. Un médico, revacunado todas las veces necesarias, si al vacunar un pequeñuelo le salta a la córnea un fragmento del tubito de vidrio que contiene la linfa, contrae una grave pústula corneal como si no estuviera vacunado. La córnea, pues, sin vasos, con una nutrición precaria, constituye un islote alejado de la corriente inmunitaria general que sólo llega a él de una manera tardía e incompleta.

Bajo estos presupuestos se concibe bien la teoría patogénica defendida por SCHIECK para la queratitis parenquimatosa luética: en la sífilis congénita se hallan en la córnea treponemas vivos acantonados allí durante años. Alrededor de los 8 a 17 años de edad un trauma, una inflamación intercurrente o aún las variaciones metabólicas inherentes a la instauración de la pubertad serían motivo para que lleguen a la córnea los anticuerpos que, abundantes en el resto del organismo, hasta entonces no habían penetrado en el parénquima corneal. De este contacto del treponema, antígeno, con los anticuerpos, resultaría la reacción alérgica constitutiva de la queratitis parenquimatosa.

Una variante de esta interesante y, en general, bien acogida teoría de Schieck, es la de Riehm que, partiendo también de la presencia de treponemas vivos en la córnea, supone que un traumatismo o un proceso inflamatorio viene a destruir algunos de dichos treponemas. Esta destrucción provocaría la liberación de endoalérgenos y la consiguiente reacción alérgica que no terminaría hasta la destrucción de todos los treponemas.

Con ambas teorías se explica que la acción de la penicilina o la de las demás medicaciones antiluéticas no impide la larga duración del proceso, ni evita el desarrollo de la enfermedad en el otro ojo. La acción, aunque no decisiva, claramente favorable, de la hidrocortisona y la prednisona en aplicación frecuente, concuerda con la naturaleza fundamentalmente alérgica de esta característica forma de queratitis.

2. «*Maladie du greffon*».

La generalización de las operaciones de injerto corneal ha llevado a estudiar la causa de una temida complicación que a veces se presenta en ellas. Nos referimos al proceso de opacificación del transplante que los autores franceses conocen con el nombre, ya generalizado, de «maladie du greffon» y que puede presentarse aun con la técnica operatoria más correcta y en ausencia de toda complicación infectiva o de hipertensión ocular secundaria.

Esta temida complicación, que malogra el resultado de la queratoplastia, ha sido atribuida por algunos autores, entre ellos MÜLLER y MAUMENEE, a un proceso alérgico del receptor frente a las proteínas del tejido corneal del dador. Experimentalmente provoca la «maladie du greffon», preparando los animales receptores con la inclusión subcutánea de fragmentos de piel del dador del transplante corneal.

Sin embargo, como señaló LINDER, si el transplante desencadenara un proceso alérgico en el receptor, todo el organismo de éste resultaría afectado por el proceso reaccional y éste se manifestaría especialmente en la parte de córnea alrededor del transplante más que en este mismo, a diferencia de la realidad clínica en que ocurre lo contrario. Según RIEHM, en estos casos, se trata simplemente de procesos autolíticos variables en su intensidad y en su repercusión sobre las células vivas en el tejido corneal y con las consiguientes, variables, consecuencias en la definitiva transparencia del transplante sobre el que, además, influyen las condiciones locales que de diverso modo facilitan o amenazan la conveniente nutrición del injerto. MÜLLER y MAUMENEE, al incluir bajo la piel del receptor fragmentos de piel del dador, provocan simplemente una exacerbación de los mencionados procesos de autólisis.

Además, no debe olvidarse la importancia que tiene la presencia de focos (por ejemplo, sinusitis, amigdalitis crónicas, granulomas apicales, etc.) en el mencionado tipo de opacificación del injerto. CASTROVIEJO y CASANOVAS ya llamaron la atención (1952) sobre este hecho (fig. 19). El trauma corneal y los mencionados procesos de autólisis fácilmente desencadenan el proceso reaccional a los antígenos microbianos procedentes de los focos sépticos (principio de la fijación anespecífica de los antígenos circulantes).

e) Episcleritis y esclera

Las episcleritis y escleritis pueden atribuirse en gran parte a una etiología reumática o tuberculosa. El nódulo de escleritis (fig. 20), a diferencia de la flictena gigante, es profundo, violáceo y doloroso a la presión. La episcleri-

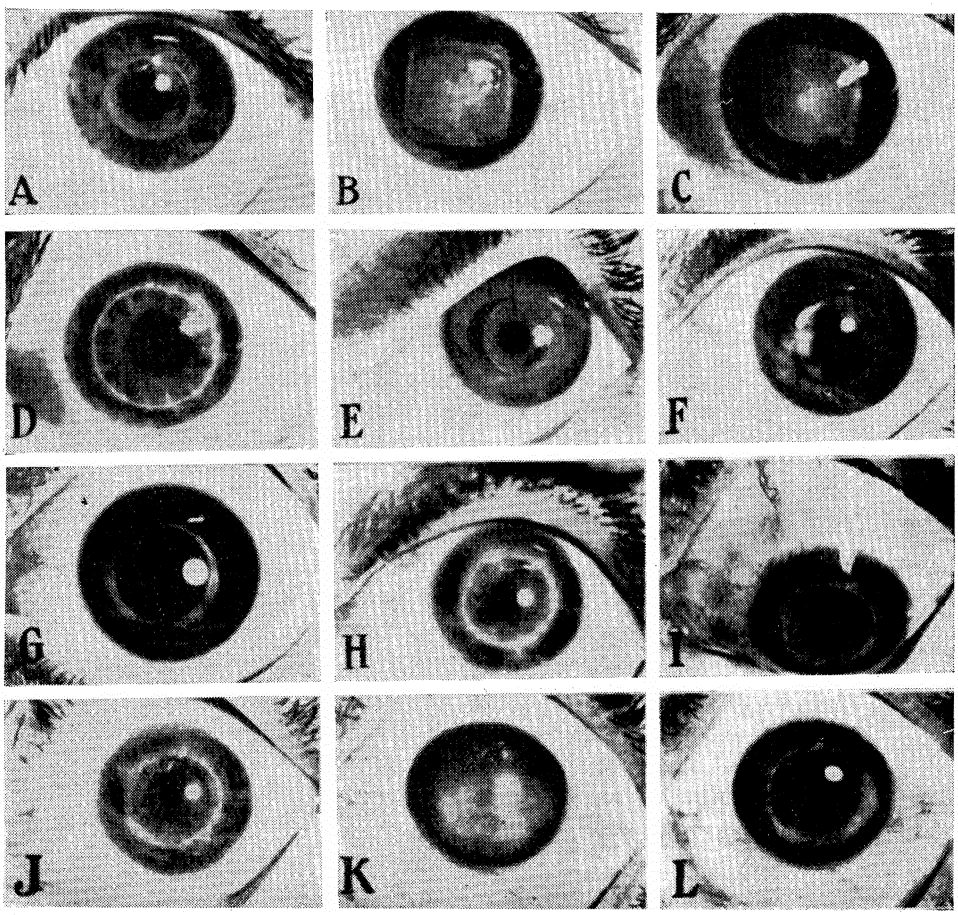


FIG. 19. — Opacificaciones de injertos corneales, en relación con alergia bacteriana, resueltas por la intervención en el foco séptico. (CASTROVIEJO y CASANOVAS.)

tis se caracteriza por un aspecto edematoso de la zona afecta y por la hiperemia de los vasos que asientan por debajo de los superficiales, y por ello son menos desplazables y ofrecen un color menos rojo, más violáceo (fig. 21).

El cuadro de la episcleritis periódica fugaz, con su rápida aparición y desaparición, corresponde propiamente a una etiología alérgica microbiana a causa de una infección focal. En cambio, en las escleritis y escleroqueratitis es más frecuente que se trate de una reacción alérgica a la toxina tuberculosa en enfermos en el segundo estadio del esquema de Ranke.

f) Úvea

1. Uveítis.

La iritis superficial difusa (uveítis no granulomatosa) etiológicamente suele relacionarse con alérgenos microbianos rápidamente destruibles (cocos). En cambio, la forma nodular, uveítis granulomatosa, se debe más bien a agentes que sólo pueden ser destruidos con mayor lentitud (especialmente al bacilo tuberculoso, sífilis, brucelosis, sarcoidosis).

En la iritis recidivante con hipopion, oftalmía lenta de Gibert y síndrome de Behçet, puede admitirse una afección focal con componentes alérgicos y tóxicos (toxialérgenos).

OROZ - ZABALETA publicó la observación de una uveítis alérgica recidivante con hipopion, con ulceraciones también recidivantes en la mucosa bucal y vulvar, que terminó con la atrofia de ambos globos oculares. La etiología tuberculosa pudo excluirse por los exámenes clínicos y de laboratorio. Existía una clara alergia estafilocócica con una historia de probable sensibilización por foco amigdalar. La importancia del papel de la infección focal en la génesis de las uveítis se ha defendido especialmente por la escuela americana. Se trata, generalmente, de alergia microbiana, principalmente frente al estrepto- o estrafilococo radicados en focos dentales, amigdalares, de los senos paranasales, apendiculares, etc. La virulencia de los gérmenes y el estado inmunitario o alérgico del organismo condicionan la variedad de las distintas formas clínicas.

La tuberculosis, especialmente para las formas nodulares, desempeña, sin embargo, un papel aún mayor. Gran parte de las uveítis antiguamente llamadas reumáticas, hoy se consideran como atribuibles a una alergia tuberculosa. El alérgeno desencadenante puede ser el mismo bacilo circulante en la sangre, en cantidad mínima, a menudo alteradas sus características morfológicas y de colorabilidad. Asimismo, puede tratarse simplemente de las toxinas del bacilo vertidas en el torrente circulatorio. En este sentido, merece ser discutido el significado de la reacción a la tuberculina que no debe ser interpretada como una pura reacción alérgica.

La tuberculina no es propiamente un alérgeno. Según RIEHM, es un semialérgeno que difiere de los haptenos corrientes en que se convierten en antígenos al combinarse con las proteínas del organismo. La tuberculina sería un semiantígeno tal, que sólo se convierte en antígeno si puede combinarse, no con las proteínas (toxialérgeno) de un organismo sano, sino con las producidas por los bacilos en los focos tuberculosos del enfermo. Por ello, cabe que si este factor complementario no puede venir del foco tuberculoso, por estar bien encapsulado, la reacción tuberculínica será negativa, a pesar de existir una elevada inmunidad y abundantes anticuerpos. El antagonismo que se observa clínicamente entre la tuberculina pulmonar florida y los focos activos oculares, se explica por el hecho inmunobiológico de la tendencia a la infiltración epifocal por la que los alérgenos circulantes tienden a ser fijados en la periferia de los nódulos originarios.

2. *Oftalmía simpática.*

La oftalmía simpática, esta temible enfermedad en que tras la pérdida de visión en un ojo traumatizado se amenaza la conservación del congénere, hoy todavía no tiene una etiología completamente aclarada y universalmente aceptada (figs. 22 y 23). ELSCHNIG y sus colaboradores defendieron la idea de un proceso inflamatorio anafiláctico. Según ELSCHNIG, actuaría como antígeno el pigmento uveal; según KÜMMEL, serían las proteínas de la úvea traumatizada las que adquirirían poder antigénico. Que el pigmento o el tejido uveal puedan convertirse en antígenos, presupone la actuación de un mecanismo claro (autointoxicación, etc.) de desnaturalización.

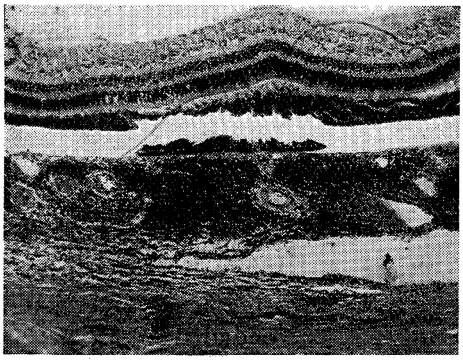


FIG. 22. — Oftalmía simpática. Lesiones a nivel de la coroides.

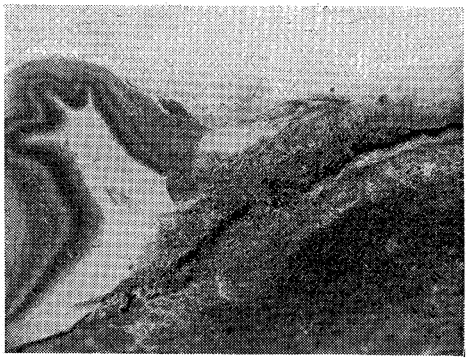


FIG. 23. — Oftalmía simpática. Lesiones en el cuerpo ciliar.

FRIEDENWALD, WOODS y otros autores han seguido, en cierto modo, la línea conceptual de ELSCHNIG, llegando en tal sentido hasta aplicaciones terapéuticas, siempre poco concluyentes en esta enfermedad, por sus características de ser afortunadamente tan poco frecuente. Así, en algunos animales con heridas oculares penetrantes, A. C. WOODS ha observado una hipersensibilidad al pigmento uveal humano. Sin embargo, en todos ellos no apareció la oftalmía simpática. La hipersensibilidad al pigmento uveal se manifiesta en dichos enfermos mediante la inyección subcutánea de extracto de pigmento. Aparece una débil reacción cutánea con edema y eritema. Histopatológicamente, a los quince días, en dicho punto se aprecia que el pigmento (en vez de quedar inerte como ocurría en otro caso), tiende a ser fagocitado, apareciendo una característica reacción infiltrativa con células redondas y epitelioides.

En los casos de oftalmía simpática aparece esta misma forma de reacción cutánea a la inyección de pigmento, especialmente en las primeras semanas de la enfermedad.

Con todo, WOODS no acepta que esta hipersensibilidad al pigmento sea la verdadera causa de la oftalmía simpática. Más bien cree que dicha hipersensibilidad sea sólo una causa predisponente, a modo de la plataforma pre-

parada para la fácil instalación del factor causal de la temible enfermedad, que podría ser un virus u otro agente específico.

Contra la idea de una etiología simplemente alérgica de la oftalmía simpática está la dificultad en admitir que el mismo organismo suministre el antígeno y los anticuerpos. Como indica RIEHM, la oftalmía simpática debiera entonces, además, tener una evolución bilateral, sin remisiones y con tendencia a la total afección de la úvea, cosas que, en realidad, no ocurren.

MELLER, que encontró el bacilo de Koch por el examen microscópico y por el cultivo del tejido enfermo, en casos de oftalmía simpática propuso la teoría de que los bacilos circulantes en la sangre colonizaran con especial facilidad en la úvea traumatizada, adquiriendo así una especial úveopatogeneidad, es decir, una afinidad para desarrollarse en el tejido uveal; por ello, así, podrían instalarse fácilmente en el ojo simpatizado. Esta teoría, que ha tenido gran resonancia, se basa en hechos comprobados ampliamente y tiene en su apoyo el fenómeno llamado por ASCOLI «anacoresis», según el cual, los gérmenes circulantes en la sangre anidan con predilección en el tejido traumatizado. Además, RIEHM comprobó también, por la experimentación en animales, que los gérmenes libres en el torrente circulatorio, como ocurre en la bacilemia, se instalan en los órganos que presentan alteraciones traumáticas tisulares o capilares, como en el fenómeno de la fijación anespecífica de los alérgenos. La inflamación recidivante en la úvea del ojo causal traumatizado provoca una sensibilización electiva del segundo ojo, el simpatizado: los gérmenes circulantes asientan con especial facilidad y predilección en la úvea del ojo que no sufrió el traumatismo.

En la actualidad, hay, pues, tendencia a admitir, en la etiología de la oftalmía simpática, un agente vivo (posiblemente el virus descubierto por SCHRECK o una fase especial del bacilo tuberculoso), que se localiza en la úvea y, a veces, en otros tejidos abundantes en pigmentos, como los folículos pilosos, o poseyendo propigmento, como la cóclea. Es sabido que en la oftalmía simpática, así como en la enfermedad de Vogt-Koyanagi, se observan casos de sordera, vitíligo y polinosis.

Hay una forma especial de oftalmía simpática, en la que se acepta eminentemente la índole alérgica. Nos referimos a la que se presenta en sarcomas uveales necróticos. En ellas, aun sin perforación de la cubierta escleral, se desarrolla una uveítis en el otro ojo, que cede tan pronto como se procede a la enucleación del ojo con la neoplasia. En general, se acepta que las proteínas tumorales pueden actuar como alérgenos, como si fueran proteínas extrañas. En dicho caso, esos alérgenos circulan por la sangre y, habiéndose despertado la sensibilización tisular electiva, determinarían la uveítis en el segundo ojo o simpatizado.

g) Cristalino

En cuanto al cristalino, merecen discutirse dos cuadros clínicos especiales: la llamada uveítis facogenética y la catarata dermatógena.

1. Uveítis facogenética.

Después de la discisión de un cristalino cataratoso o de una operación de catarata extracapsular, las masas lenticulares, al parecer de algunos autores, serían susceptibles de provocar un hipersensibilidad a las proteínas cristalinianas, que determinaría una reacción uveal especialmente manifiesta al practicar la operación en el segundo ojo. Este concepto llevó a denominar a dichas inflamaciones «uveítis facoanafilácticas», como si las proteínas del cristalino pudieran actuar como alérgenos para el mismo organismo. Ello contradice, desde luego, la idea expresada por la locución «Horror antianphylacticus» de ELSCHNIG, según el cual, no cabría la anafilaxia entre los tejidos del mismo organismo.

Es cierto que la evolución postoperatoria de la operación intracapsular es ordinariamente mucho más favorable que en las extracapsulares, en las que aparecen irritaciones uveales que sólo terminan con la reabsorción de las últimas masas cristalinianas. VERHOEFF y algunos autores americanos consideran cierta tal uveítis facoanafiláctica y llegan a recomendar pruebas preoperatorias de la sensibilidad a las proteínas del cristalino y proceder, en su caso, a una desensibilización preoperatoria.

Para detectar una hipersensibilidad para las proteínas del cristalino, WOODS aconseja la inyección intracutánea de 0,1 c.c. de una solución al 1 por 50 de extracto cristaliniano. En caso de reacción positiva, ésta aparecería a las pocas horas y se completaría a los dos días. Para la desensibilización, WOODS recomienda en tal caso una mezcla de 0,1 c.c. de toxina estafilocócica con 9,9 c.c. de extracto cristaliniano. El débil poder antigénico de las proteínas lenticulares quedaría, así, reforzado por la asociación de la toxina antiestafilocócica que actuaría sinérgicamente.

MARQUEZ también planteó un método desensibilizante para activar la reabsorción de las cataratas residuales, habiendo obtenido resultados poco concluyentes.

Precisamente, en Norteamérica ha alcanzado recientemente cierta boga, en medios no científicos y a causa de una propaganda de tipo comercial, un «tratamiento» (?) no operatorio de la catarata, basado en la inyección de extracto de cristalinos de peces. Se ha demostrado que tal «tratamiento», no sólo no sirve para curar la catarata, sino que lleva aparejada una sensibilización por albúminas heterólogas, que hace tumultuoso el curso operatorio cuando haya que realizar la operación y queden masas cristalinianas por reabsorber.

En general, hoy no se admite una verdadera uveítis facoanafiláctica, sobre todo debido a los estudios experimentales sobre esta cuestión. RIEHM, en gran cantidad de conejos, inyectó subcutánea y subconjuntivamente, con repetición, grandes cantidades de tejido cristaliniano de animales jóvenes de la misma especie. Llegó a inyectar hasta la pulpa de 60 cristalinos a un mismo animal y nunca apreció ni siquiera la más mínima reacción conjuntival, comprobando la ausencia de una verdadera autoanafilaxia. Esto no obsta para que las albúminas cristalinianas, al alterarse por los procesos que con-

dujeron a una opacificación o por otros hechos patológicos, determinen la fijación de antígenos circulantes o de toxinas y, de tal modo, vengan a actuar como proteínas heterólogas y provoquen, en consecuencia, fenómenos alérgicos.

H. MULLER rechaza, por ello, la denominación uveítis facoanafiláctica que evoca el concepto de autoanafilaxia y propone, en cambio, el término «ophthalmia phacogenética» que no excluye para las proteínas cristalinianas un papel, parcial, en el fenómeno alérgico.

Podría, pues, admitirse que los saprófitos conjuntivales colonizaran en las masas cristalinianas postoperatoriamente y, así, esta infección atenuada desnaturalizara las proteínas cristalinianas. También cabe que antígenos microbianos circulantes vengan a instalarse en el ojo en el que se realiza la reabsorción cristaliniana por darse así un «locus minoris resintentiae» (principio de la fijación anespecíficamente motivada).

FIG. 24. — Catarata dermatógena.

Finalmente, en este apartado merecen ser mencionadas las experiencias de J. FRANÇOIS, quien inyectó a conejos, intraperitoneal y subconjuntivalmente, una emulsión de albúminas cristalinianas. Nunca se provocaron alteraciones en los conejos inyectados, pero el 50 por 100 de su prole nació con cataratas congénitas. RIEHM también observó un hecho análogo en sus experiencias. Sólo mediante la incorporación de una cantidad masiva de proteínas cristalinianas cabría la formación de unos anticuerpos, que únicamente manifiestan sus efectos en la descendencia de las gestantes. En clínica humana no cabe, pues, que se liberen tales cantidades de proteínas lenticulares que lleguen a actuar directamente como anticuerpos. Como corolario de los citados experimentos de FRANÇOIS, se impone, en cuanto al tratamiento de la catarata por inyecciones de extractos de cristalino, una advertencia acerca de los peligros para la descendencia, en las mujeres afectas de catarata juvenil.

2. Catarata dermatógena.

En algunos enfermos de eczema crónico generalizado, neurodermitis y otros procesos dermatológicos, se presentan cataratas subcapsulares de contornos estelares o escutiformes, constituyendo el cuadro de las llamadas cataratas dermatógenas o sindermatóticas (fig. 24). En ellas, se ha supuesto la existencia de un trastorno en la permeabilidad de la cristaloides o del epitelio cristaliniano, que permitiría la llegada, hasta las fibras del cristalino, de un hapteno que en ellas se proteinizaría, convirtiéndose en alérgeno. Con ello vendría a provocarse la desnaturalización de las proteínas cristalinas, su aglutinación y opacificación, en la mencionada forma de catarata.

h) Retina y nervio óptico

La retinitis yuxtapapilar de Jensen no es primordialmente una coroiditis, sino una retinitis que, sólo secundariamente, se propaga a la retina vecina. Lo mismo ocurre en la periflebitis retiniana tuberculosa, responsable del cuadro tan frecuente de las hemorragias recidivantes «de los adolescentes». El material bacilar, atacado por los anticuerpos, llega por vía arterial a la red capilar de la retina y de allí alcanza la red linfática perivenosa, en la que da los infiltrados característicos.

Algunas formas de neuritis ópticas, especialmente la de carácter recidivante, que a menudo se atribuyen erróneamente a la esclerosis múltiple, obedecen a una alergia tuberculosa. En algunos casos, MELLER ha llegado a demostrar, anatomopatológicamente, la presencia del bacilo de Koch «in situ».

Finalmente, en la retina, el nervio o las vías ópticas, angiitis focales pueden producir crisis vasculares (migrañoide ocular), que pueden llegar a estados apopléticos y determinar defectos permanentes del campo visual, sobre todo en personas de edad avanzada.

Espasmos de origen semejante pueden afectar los núcleos óculomotores y ocasionar diplopías.

En las vías intracerebrales, los equivalentes jaquecosos se caracterizan por el carácter homónimo de los defectos hemianópsicos y de las fotopsias. Muy a menudo se trata de alergias de origen alimentario. El neurólogo LASSEGUE contaba que, a los 18 años, fracasó en un examen por la jaqueca que le produjo la ingestión de un poco de chocolate. La jaqueca le aparecía a la media hora y, al cabo de unos años, a la hora de tomar chocolate. En personas superdotadas, artistas y científicos, es frecuente este tipo de jaqueca. Precisamente, uno de los padres de la Oftalmología, Hernann HELMHOLTZ, perdía todas las semanas un día de trabajo a causa de la jaqueca. Es de notar que sufría, a la vez, de fiebre del heno.

Otras veces, se trata de alergias microbianas en infecciones focales. M. ESTEBAN publicó el caso de una enferma con crisis de cuadrantanopsia homónima súperoizquierda, acompañada de cefaleas y edema angineurótico de los párpados. Presentaba foco séptico amigdalar y fuerte hiperergia a las pruebas con diplococus crassus, estreptococus viridans y, menos intensa, al micrococus pharingis siccus y al catarralis. Se obtuvo una rápida curación con la amigdalectomía y las autovacunas.

SALGADO BENAVIDES, en un caso de enfermedad del suero, observó amaurosis repetidas, que atribuyó a un edema retiniano.

Los mencionados trastornos vasculares de origen alérgico con el consiguiente edema, o con la trasudación de plasma, nos llevan a mencionar la observación de DÍAZ DOMÍNGUEZ referente a una enferma a la que la ingestión de Veramón producía urticaria. Con ocasión de una jaqueca también tomó Veramón y, a la acostumbrada urticaria, acompañó un típico glaucoma agudo, que obligó a practicar la iridectomía. Este autor recuerda que GIFFORD señaló la frecuente coexistencia de edema de Quincke y glaucoma.

D) Terapéutica

La terapéutica general de las afecciones alérgicas oculares coincide, en grandes líneas, con la que se emplea en las demás afecciones alérgicas; por ejemplo, detección del alérgeno, su supresión cuando sea factible, desensibilización específica positiva, desensibilización anespecífica, calcio, antihistamínicos, esteroides suprarrenales, etc. La extirpación de los focos sépticos es importante, no sólo en cuanto constituyen focos causales, sino también porque pueden actuar por paraalergia o como centros de perturbación, que, por vía nerviosa, trastornan la reacción inmunitaria local.

Una atención especial merece el difícil tratamiento general de las uveítis crónicas. En las iritis no granulomatosas es frecuente hallar una hipersensibilidad marcada a una o varias cepas de estafilococos. La desensibilización con las vacunas específicas por vía endovenosa, va seguida de buenos resultados en cuanto a la evolución de la enfermedad y la prevención de las recidivas.

De todos modos, como indica A. C. WOODS, hay que tener en cuenta que los individuos normales a menudo presentan hipersensibilidad a dichos microorganismos, a consecuencia de otros procesos sufridos anteriormente. Por ello, se requiere, para valorar las reacciones cutáneas y decidir la terapéutica desensibilizante, si no aparece clara otra causa de iritis, que no se trate de una sensibilidad general para todos los antígenos bacterianos y que la intradermorreacción sea positiva a un título superior al que reaccionan los sujetos normales.

Las uveítis granulomatosas son, como hemos indicado, muy a menudo debidas a una alergia tuberculosa. La determinación de la hipersensibilidad se hará aún con más cautela que en clínica general.

Para su tratamiento atenderemos, siguiendo la recomendación de WOODS, a levantar el estado inmunitario del organismo, abolir la hipersensibilidad local y atacar directamente al bacilo.

Para lo primero, disponemos de poco más que de las medidas higiénicas climáticas, de reposo, alimentación, etc. Para la desensibilización, los preparados tuberculínicos son útiles a condición de ser utilizados durante plazos larguísimos, so pena de ver reaparecer la hipersensibilidad. Para el ataque directo al bacilo hoy contamos con la estreptomicina asociada al PAS, al TB1, a las hidrazidas, etc.

Localmente, son útiles las instilaciones de antistina y privina, aparte de los midriáticos, mióticos u otros medicamentos sintomáticos, así como la hidrocortisona y prednisona. Éstos deben repetirse muchas veces al día. Es ilusorio limitarse a una o dos aplicaciones diarias, y es conveniente a veces asociarlas por corto tiempo a un antibiótico a dosis débiles para combatir o prevenir infecciones secundarias, especialmente los que menos tendencia tienen a despertar hipersensibilidad local, como, por ejemplo, la bacitracina.

33

La alergia en Cirugía

Por P. PIULACHS. BARCELONA

Manifestaciones abdominales dolorosas de origen alérgico

La respuesta alérgica puede aparecer a veces con manifestaciones dolorosas abdominales de tipo diverso. El primer problema que se plantea es el de la posibilidad de un error diagnóstico que conduzca a efectuar una operación inútil. Este peligro es especialmente frecuente en las manifesaciones alérgicas del aparato digestivo, que pueden ser confundidas con afecciones consideradas como tributarias de una intervención quirúrgica, a veces incluso de urgencia.

Cuando el tubo digestivo constituye el tejido de choque, puede presentarse en el mismo una reacción alérgica. De ordinario, en estos casos, los alérgenos son los alimentos, pero también pueden serlo cualquier otra clase de alérgenos (preparados biológicos, hormonas, etc.).

Los síntomas por los que se manifiestan los cuadros abdominales alérgicos susceptibles de confusión con un proceso quirúrgico son: dolor, hemorragia, meteorismo y espasmos intestinales. Estos síntomas, con frecuencia, se combinan para dar lugar a síndromes de difícil diagnóstico.

En ocasiones, la respuesta alérgica puede aparecer bajo el aspecto de un cuadro peritoneal agudo. DERBES y BRUNO han descrito casos de enfermedad del suero, que se manifestó por un cuadro abdominal agudo que simulaba un proceso quirúrgico.

La gastropatía alérgica puede también, a veces, manifestarse bajo la forma de una crisis gástrica aguda, con dolor epigástrico violento (jaqueca abdominal), vómitos, diarrea, frecuentemente sanguinolenta y colapso circulatorio, a veces intensísimo. A la exploración del abdomen sólo se observa dolor a la presión, a veces muy acusado, pero no existe contractura.

En ocasiones, la crisis se acompaña de bronquitis o urticaria, dato de gran valor diagnóstico. Radiológicamente se observa un espasmo pilórico con edema de la mucosa pilórica; hay hipersecreción y gran retención gástrica, a pesar del hiperperistaltismo.

La enteropatía alérgica se traduce a veces por crisis paroxísticas de dolor muy intenso, que puede en ocasiones simular una peritonitis por perforación y ha conducido a operaciones quirúrgicas. A veces se presentan con diarrea grave de tipo coleriforme.

SISSON y SILVA han señalado un cuadro clínico de peritonitis anafiláctica en un paciente con eosinofilia de 38 por 100 entre 30.000 leucocitos y con gran abundancia de eosinófilos en el líquido peritoneal.

Lesiones locales. La respuesta alérgica en el aparato digestivo no sólo provoca trastornos funcionales, sino que también puede dar lugar a alteraciones anatomopatológicas locales. Se trata de la aparición de edema o sufusiones hemorrágicas.

El dolor abdominal alérgico se considera producido por un edema angioneurótico o urticárico (ROWE) del aparato digestivo. Otros lo interpretan como un espasmo del músculo liso (EYERMANN), o de los pequeños vasos gastrointestinales (RATNER).

SHORER y URBACH creen que se trataría de una combinación de edema y espasmo.

En la gastropatía alérgica se observa un edema de la mucosa del estómago que ha sido confirmado gastroscópicamente por PAVIOY y CHEVALIER y, radiológicamente, por HANSEN.

En las reacciones alérgicas del intestino delgado se observa, según ha descrito KAIJSER, un exudado peritoneal libre, seroso claro, a veces sanguinolento (sobre todo si hay hemorragias en la serosa intestinal); en las asas hay edema subseroso, de aspecto vítreo, que se extiende también al mesenterio. La porción más afectada aparece eritematosa, con frecuentes infiltrados inflamatorios en las mucosas, ricos en eosinófilos, y hemorragias subserosas visibles. A veces aparece en un segmento intestinal, que ofrece el aspecto de la ileítis segmentaria.

En los casos graves el intestino aparece con una infiltración hemorrágica del tipo del infarto intestinal; es un infarto funcional reversible. En el colon se observan las mismas lesiones que en el intestino delgado.

En los casos de respuesta alérgica, en el páncreas puede observarse un tipo de edema pancreático o de hemorragia pancreática. A veces el edema se presenta en el esfínter de Oddi. BAUER ha descrito un cuadro colecistítico con jaqueca, en el que a la laparatomía observó la oclusión del esfínter de Oddi por edema agudo, probablemente de naturaleza alérgica.

Síndrome apendicular agudo

Es muy frecuente observar cuadros dolorosos de la fosa ilíaca derecha, de aparición aguda, de naturaleza alérgica, y que son operados por considerarlos de origen apendicular. ROWE señala que de 270 pacientes con alergia digestiva, 107 habían sido apendicectomizados.

Se han descrito casos muy claros en pacientes con hipersensibilidad al neosalvarsán (WISE y SULZBERGER), o con fiebre del heno (URBACH), o con alergia a la col y a la calabaza (BLACK).

No siempre es fácil el diagnóstico. A este respecto hay que tener en cuenta que la alergia alimentaria es capaz de producir por sí sola fiebre y leucocitosis.

En estas falsas apendicitis, el apéndice aparece a veces con aspecto anatomopatológico normal, pero con frecuencia, a pesar de tratarse de un proceso alérgico, pueden hallarse lesiones apendiculares. Así, DUTTON señala la existencia de edema, congestión capilar e infiltrado de eosinófilos. Estas lesiones suelen ser reversibles, pero a veces facilitan el paso a una infección bacteria-

na, que acaba produciendo una verdadera apendicitis aguda, con supuración y necrosis.

En los casos en que se encuentran lesiones apendiculares en relación con una respuesta local alérgica, se trata de ordinario de un fenómeno de Schwartzmann-Sanarelli. En estos casos, la operación está indicada, ya que suprime las molestias, aparte de que evita que pase inadvertido un síndrome apendicular verdadero grave.

En algunos casos puede presentarse un proceso irritativo local del tipo del fenómeno de Auer, de más frecuente aparición en la región cecal, y que provoque una alergización, no sólo del apéndice, sino también de la región ileocecal. En estos casos la apendicectomía es de menor eficacia.

Síndrome colecístico

Con frecuencia el cólico hepático tiene un origen alérgico. Así se explican muchos de los casos que, después de ser intervenidos por colecistitis crónicas, persisten en sus molestias. Puede estar producido por hipersensibilidad a los alimentos, medicamentos, suero animal, inyecciones de hígado, etc. SURINYACH y OLLER citan un caso que inició los cólicos hepáticos al reanudar un tratamiento proteinoterápico con caseína intramuscular; aquéllos prosiguieron luego, condicionados por la ingestión de leche.

La crisis es semejante a la litiásica. Se traduce por dolor espontáneo, con irradiaciones típicas; dolor a la presión, vómitos. Como datos de orientación señalaremos los siguientes: a pesar de la violencia del cuadro, la normalización puede ser rápida y brusca. A veces, después de un vómito. El enfermo al día siguiente se encuentra perfectamente, sin dolor a la presión en el punto cístico; este restablecimiento rápido ya sorprende. Las crisis vienen con alimentos permitidos a los enfermos biliares: carne de ternera, pan blanco, etc. En cambio, estos pacientes con colecistopatías alérgicas toleran alimentos que no son tolerados por los enfermos colecistíticos: grasas, salsa mahonesa, etc.

Con frecuencia, las crisis se acompañan de jaqueca o urticaria; falta la fiebre. Existe, en cambio, a menudo, vértigo, temblor, sensación de debilidad y, a veces, lipotimia.

En 1933, SURINYACH describió un síndrome de cesación brusca de la dispepsia inicial de las colecistopatías, con aparición del primer ataque biliar identificable con los síndromes alternantes tan frecuentes en la alergia.

La inyección de adrenalina frecuentemente hace cesar el cuadro: la negatividad de esta prueba, sin embargo, no tiene valor diagnóstico definitivo. A veces, sin embargo, la repetición de cólicos biliares por alergia puede conducir a alteraciones de evacuación biliar que acaban con la formación de cálculos (URBACH).

Síndrome de oclusión intestinal

A veces puede observarse un cuadro de tipo oclusivo, de origen alérgico, que puede conducir a una operación quirúrgica inútil. Este cuadro puede manifestarse por la aparición de un gran meteorismo, o a veces por la existencia

de espasmos intestinales. Se ha señalado ya la frecuencia del meteorismo en los niños alérgicos de menos de 10 años. En esta forma de alergia intestinal no hay diarrea, sino constipación.

HANHART ha observado crisis de vólvulo abdominal con intenso meteorismo por hipersensibilización a la carne de ternera. EFRON ha visto un caso de hipersensibilidad al trigo (pan blanco), que provocó repetidamente un cuadro de oclusión intestinal que luego mejoraba, y por eso no fue operado. Un caso de GUTTMANN fue operado 7 veces de urgencia en 6 años, sospechando un ileus; se trataba de un espasmo intestinal por alergia a la levadura de cerveza; al examen radiológico, el espasmo cólico desaparecía con adrenalina.

Cuando con el cuadro oclusivo se observa emisión de heces sanguinolentas, puede establecerse erróneamente el diagnóstico de oclusión por invaginación.

Hemorragias digestivas

Se han descrito casos de hematemesis y enterorragias de origen alérgico. Es conocido el hecho de que la anafilaxia experimental puede producir manifestaciones hemorrágicas gastrointestinales.

Peritonitis alérgica

Se han observado cuadros de abdomen agudo caracterizados por dolor intensísimo en diversas regiones del abdomen, acompañado de hipertermia, de 38° a 40°, y contractura intensa, que han hecho pensar en una peritonitis secundaria a una perforación apendicular, de colecisto, de un absceso hepático, etc., pero que a la intervención se ha visto que existía completa normalidad macroscópica y microscópica de los órganos viscerales, observándose tan sólo un edema abundante del peritoneo visceral, junto con ascitis. Estos cuadros se ha comprobado que eran de origen alérgico.

En dichos pacientes suelen observarse antecedentes familiares y personales de padecimientos alérgicos. Así, muchos de ellos han sufrido o padecen asma bronquial, edema de Quincke, urticaria, etc. También es frecuente en las mujeres la coexistencia de este síndrome con trastornos genitales, sobre todo con dismenorrea, y su aparición en el puerperio. Las crisis de dolor abdominal siguen frecuentemente al accidente catamenial, o bien se presentan después de cada embarazo.

Cuadro clínico. — La peritonitis alérgica se presenta en forma de crisis de dolor abdominal intenso que puede tener una localización variada, predominando especialmente en la región subhepática, fosa ilíaca derecha y en los flancos y fosas lumbares. La intensidad de este dolor hace pensar en un cuadro peritonítico de origen focal: colecistitis supurada, apendicitis flemonosa, absceso hepático, etc., sobre todo porque coincide con una temperatura elevada, generalmente de 38° a 40°.

Hay taquicardia en relación con la hipertermia. En un cierto número de casos existen vómitos intensos, pero en otros faltan. Hay cierre abdominal

completo en la mayoría de pacientes, aunque en algunos puede existir una intensa diarrea.

Los vómitos van precedidos de intensas náuseas y cuando aquéllos faltan, las náuseas son mucho más marcadas que en el cuadro inicial de la apendicitis y son persistentes durante varias horas.

La palpación del abdomen revela una defensa de pared con dolor difuso espontáneo y a la presión en todo el territorio abdominal, y generalmente, se puede delimitar una zona de contractura localizada en la región subcostal, fosa ilíaca, etc. a cuyo nivel la palpación es sumamente dolorosa. En este punto se comprueban también hiperestesia e hiperalgesia cutáneas.

La contractura es frecuente e intensa y se localiza en la zona del dolor espontáneo; en pocos casos falta. A veces, en las sucesivas crisis de dolor, se observa que en unas hay contractura y en otras no. La existencia de contractura es lo que decide muchas veces a efectuar la intervención, en la que no se observa lesión visceral ninguna.

Este cuadro abdominal agudo en muchos casos se presenta en forma de crisis, de modo que el paciente señala haber experimentado otros episodios anteriores semejantes. Estos accesos en algunos casos aparecen en las mujeres de modo intermitente, después de las reglas. Las crisis abdominales pueden desencadenarse por infecciones focales: amigdalitis, periodontitis e incluso por un resfriado banal.

En el sexo femenino es frecuente que la crisis aparezca de un modo particularmente violento, después del parto; en algunos casos, estas crisis hiperagudas se presentan repetidamente en los sucesivos puerperios. La duración de la crisis abdominal puede ser muy variable; el cuadro de abdomen agudo persiste en unos casos sólo unas horas, pero en otros puede durar dos o tres días. Una vez ha cesado el cuadro abdominal agudo, la remisión de los síntomas es total; el paciente queda completamente libre de las molestias abdominales hasta la presentación de la siguiente crisis.

SIEGSAL ha descrito la llamada «peritonitis benigna paroxística», que se considera de tipo alérgico, aunque no siempre el tratamiento antialérgico es en ella eficaz. Se traduce por dolor abdominal espontáneo y a la presión, escalofríos y fiebre elevada, náuseas y vómitos, estreñimiento, nunca diarrea. Aparece en crisis, durante años, a intervalos de una semana a seis meses, sin alterar el estado general. A la intervención sólo se observa una inyección vascular subserosa del peritoneo visceral en la cavidad abdominal inferior.

Los exámenes de laboratorio revelan la existencia de leucocitosis, generalmente moderada, de 9.000 a 11.000 leucocitos, aunque en algunos casos de gran violencia sintomática pueden llegar a 30.000. Hay ligera neutrofilia, y eosinofilia intensa que puede oscilar del 8 al 38 por 100. Los demás datos hematológicos son normales.

En los casos en que se ha efectuado una punción abdominal, se ha extraído un líquido ascítico, muy rico en albúmina y eosinófilos.

En los casos en que el paciente ha sido intervenido, se ha observado siempre la normalidad completa de las vísceras. En cambio, existía un intenso edema de las paredes intestinales y una ascitis abundante, que en un caso de KOANG y SPRIET era de tres litros.

Diagnóstico. — El origen alérgico del cuadro peritoneal agudo puede sospecharse por la existencia en el enfermo y su familia de una historia muy recargada de padecimientos alérgicos; en las mujeres llama la atención en algunos casos la relación de las sucesivas crisis con las reglas o con el parto.

El diagnóstico es más fácil cuando la crisis aparece en un individuo que presenta una afección alérgica actual. La demostración de una eosinofilia intensa en la sangre y en el líquido obtenido por punción de la ascitis es asimismo un buen medio de orientación.

Diagnóstico diferencial. — Aparte de la diferenciación del cuadro abdominal agudo con la colecistitis supurada, apendicitis y absceso hepático, se han señalado una serie de afecciones abdominales que hay que descartar para emitir el diagnóstico:

Cirrosis hepática: faltan los antecedentes alcohólicos; no hay signos de insuficiencia hepática ni esplenomegalia y no existe circulación colateral.

Nefritis crónica: no hay trastornos urinarios de ninguna clase y falta la hipertensión arterial.

Tuberculosis peritoneal: no hay lesiones pulmonares y la inoculación del líquido ascítico al cobaya es negativa.

Parasitosis intestinales: los exámenes de heces son siempre negativos.

Periarteritis nodular: uno de los cuadros más fáciles de confundir con las peritonitis alérgicas es el de las manifestaciones abdominales de la periarteritis nodular. Sin embargo, no hay en éstas la periodicidad de la crisis, la falta de manifestaciones extraabdominales y la resolución espontánea. HARKAVY ha publicado dos casos de peritonitis alérgica con manifestaciones múltiples, que probablemente eran en realidad periartritis nodulares.

Tetania: faltan el signo de Chvostek y las contracturas de las extremidades.

Enfermedad de Schoenlein: en las peritonitis alérgicas faltan las petequias.

Pronóstico. — El pronóstico de la peritonitis alérgica es bueno; los accesos tienden por sí solos a la remisión espontánea; sin embargo, en los casos de presentación iterativa de las crisis, si no se instituye el tratamiento adecuado, puede conducir al paciente a un adelgazamiento progresivo con mal estado general permanente. Cuando estos enfermos son operados equivocadamente, al comprobar la normalidad de los órganos abdominales, no es necesario efectuar la extirpación de los mismos: apéndice, vesícula biliar, etc. La cicatrización de la herida operatoria se hace normalmente.

Tratamiento. — Cuando se ha establecido el diagnóstico, el mejor tratamiento consiste en la desensibilización específica si se conoce el alérgeno causante. Cuando éste no se llega a identificar, puede tratarse el paciente con autohemoterapia, antihistamínicos de síntesis, inyecciones intravenosas de gluconato de calcio y suero glucosado, y ACTH y prednisona.

En los casos en que las crisis aparecen después del parto, se han involucrado éstas a la existencia de un desequilibrio hormonal ligado a una sensibilización alérgica. El tratamiento con progesterona consigue la curación definitiva en la mayor parte de estas pacientes y en aquellas que presentan la crisis en relación con el ritmo catamenial.

Peritonitis biliar aséptica

En ciertos casos esta peritonitis biliar se debe a un fenómeno de sensibilización alérgica, como se demuestra por la existencia en el mismo enfermo de antecedentes de otros procesos alérgicos coexistentes. Así, en un caso citado por TZANCK y SIDI, el paciente presentó en el espacio de dos años, cuatro cuadros distintos: dolor violento abdominal, que fue intervenido bajo la suposición de una perforación vesicular, que la operación no confirmó; queratitis neuroparalítica derecha (no siempre alérgica); dolor intenso abdominal, que a la intervención se vio que era un edema pancreático y, finalmente, una peritonitis vesicular aséptica coincidiendo con una vesícula biliar no perforada de gran tamaño. Este enfermo padeció posteriormente una bronconeumonía asmatiforme. En este paciente se pensó que los accidentes abdominales iterativos eran el resultado de la exposición al sol, estando el individuo fotosensibilizado a la coproporfirina de la orina.

Púrpura de Schoenlein-Henoch

La púrpura abdominal o enfermedad de Schoenlein-Henoch es una afección de origen alérgico, que se traduce por dolor abdominal agudo, que de ordinario se acompaña de deposiciones sanguinolentas, accesos recidivantes de púrpura cutánea y frecuentemente de edema angioneurótico, urticaria y síntomas articulares. Se somete a veces al paciente a una intervención quirúrgica innecesaria.

El diagnóstico de la púrpura de Schoenlein-Henoch es relativamente fácil cuando aparecen las petequias cutáneas típicas, pero si existen solamente manifestaciones petequiales en los órganos internos, el diagnóstico se hace extraordinariamente difícil.

Son bastante numerosos los casos de este tipo de púrpura que han sido operados erróneamente, pensando que se trataba de un proceso abdominal quirúrgico. ALTHAUSEN, DEAMER y KEHR presentan 8 casos, de los cuales 6 habían sido operados en conjunto nueve veces.

Con frecuencia se opera con el diagnóstico de apendicitis aguda, sobre todo cuando las petequias son más abundantes en la fosa ilíaca derecha, o incluso en el mismo apéndice.

BISSON y DAVID señalan que el 95 por 100 de púrpuras de Henoch se someten a operaciones quirúrgicas inútiles (apendicectomías, gastrectomías, colecistectomías). Por eso dice PRATT: «Jamás deberá operarse a un niño con cólicos abdominales sin antes excluir el diagnóstico de enfermedad de Henoch».

Etiología. — Se trata de un síndrome de hipersensibilidad alérgica provocada por la ingestión de alimentos que actúan como alérgenos. DUKE consiguió, mediante la ingestión de los alimentos sospechosos, reproducir el cuadro clínico de dolor abdominal, púrpura y edema angioneurótico. Otras veces, la sensibilización se debe a un fármaco o a la administración de suero.

Fisiopatología. — Es la común de los cuadros alérgicos; aparece espasmo de la musculatura lisa intestinal y aumento de la permeabilidad capilar que explican el cuadro clínico. En ocasiones existe fiebre más o menos elevada y leucocitosis que puede llegar a 27.000 (ALTHAUSEN). El examen radiológico permite a veces observar la existencia de espasmos intestinales.

Diagnóstico diferencial. — La diferenciación con un cuadro quirúrgico abdominal agudo se basa en los siguientes datos:

a) Existencia de síntomas extraabdominales asociados al cuadro abdominal: artralgias, urticaria, púrpura, etc.

b) Desproporción entre el intenso cuadro funcional y la escasa o nula reacción de defensa o contractura de la pared abdominal.

c) Algunas veces existe esplenomegalia o hematuria.

d) Constituyen datos en favor de la púrpura, la existencia de una eosinofilia superior al 4 por 100 con o sin hiperleucocitosis, la albuminuria y la microhematuria.

e) Los datos anamnésicos tienen también importancia. Puede hacerse una historia de episodios alérgicos anteriores, personales o familiares: asma, rinitis vasomotora, urticaria, jaqueca, edema de Quincke, etc. y también antecedentes de repetidos cuadros agudos abdominales semejantes al actual, puesto que los procesos alérgicos muestran una clara tendencia a la reiteración.

f) En caso de duda, DUKE aconseja el empleo de adrenalina.

Complicaciones. — En algún caso puede presentarse una necrosis en una sufusión de la pared intestinal, con perforación del intestino, que se revela por la aparición de una contractura franca. Ante esta eventualidad está indicada la intervención quirúrgica. Puede también presentarse una invaginación intestinal, iniciada por la existencia de un hematoma de la pared del intestino, y favorecida por los espasmos intestinales.

Diagnóstico de la naturaleza alérgica del proceso abdominal

Ante un cuadro abdominal susceptible de plantear una indicación quirúrgica, sea o no de urgencia, existen una serie de datos que nos harán sospechar su naturaleza alérgica, y que deben ser buscados y valorados cuidadosamente.

1) Coexistencia con otras manifestaciones simétricas o alternantes de alergia, en otros órganos (jaqueca, urticaria, rinopatía, edema angioneurótico). A veces la alternancia puede darse dentro de las manifestaciones digestivas. Así, SURINYACH ha descrito un síndrome de cese brusco de la digestión gástrica al iniciarse los cólicos biliares en sujetos alérgicos.

Este dato de coexistencia con otras alteraciones alérgicas es de una gran importancia y cuando falta es a veces imposible probar la etiología alérgica del trastorno.

2) Historia familiar o personal de enfermedades alérgicas, ya sea evidentes como urticaria, asma, fiebre del heno, jaqueca, o bien síntomas significativos, como: aversión a ciertos alimentos, intolerancia para algunos fár-

macos, o bien antecedentes de aparición de eructos y flatulencia, opresión gástrica después de ingerir ciertos alimentos.

3) El hecho de que el paciente haya presentado una intolerancia gástrica a un alimento o medicamento no significa que se trata de paciente alérgico. Tan sólo deberá considerarse como tal: a) cuando la ingestión del alimento o la administración del fármaco, se acompañen constantemente de ciertas manifestaciones patológicas; b) cuando éstas desaparecen con la supresión de la substancia causante o mediante un tratamiento antialérgico (prueba eliminatoria), y c) cuando todavía reaparecen por la nueva actuación de los agentes precitados (prueba de la exposición), después de unos días asintomáticos.

Respecto a los medicamentos, para que su acción pueda considerarse como alérgica, es necesario (DOERR) que las manifestaciones sean distintas de las que se producen por la acción farmacodinámica del mismo, pues de ser similares, se trataría de una hipersensibilidad al tóxico.

4) La inyección de adrenalina, en los casos en que el dolor, espasmos u otros síntomas sean de naturaleza alérgica, provoca una normalización clínica y radiográfica en pocas horas, por lo que tiene valor diagnóstico.

Pruebas cutáneas. — La exploración de la sensibilidad de la piel, en pacientes con alergias alimentarias, no tiene valor, pues da un porcentaje muy bajo (según RINKEL, un 20 por 100). Ello se debe a que a veces la sensibilidad tiene lugar frente a derivados metabólicos del alimento, o asienta en una porción del tubo digestivo y no afecta a la piel, o depende de la mezcla de varios alimentos.

Actitud del cirujano ante un cuadro abdominal agudo sospechoso de etiología alérgica

La importancia del conocimiento de los cuadros abdominales de tipo alérgico reside en la posibilidad de evitar con ello una intervención inútil, indicada bajo un diagnóstico erróneo.

Cuando el diagnóstico se plantea ante un cuadro agudo, las posibilidades de error son todavía mayores. Hay algunos datos, sin embargo, que pueden orientar el diagnóstico.

Tiene valor la existencia de otras manifestaciones alérgicas, de antecedentes de alergia y la regresión de los síntomas por la adrenalina.

En los cuadros agudos de alergia abdominal nunca existe contractura. LINTZ insiste en este dato, que nosotros creemos de gran valor, a pesar de que GAY y RÖDEN señalan haberla observado.

La existencia de fiebre y leucocitosis no deberá inducir a error, ya que las reacciones alérgicas pueden ir con fiebre moderada y leucocitosis (12.000 a 18.000). (ROWE y SURINYACH). Además, en los accidentes agudos, puede no haber eosinofilia; en cambio, en las formas recidivantes es frecuente observar eosinofilia en los intervalos.

En los casos de duda se operará sin discusión. Si hay dolor abdominal, con fiebre, leucocitosis y se palpa una contractura de la pared, deberá operarse.

Hay que señalar, por otra parte, que la naturaleza alérgica de un proceso abdominal no siempre permite descartar la intervención quirúrgica. Hay casos en que, a pesar de la indudable etiología del proceso, aquélla está indicada.

Así ocurre en los casos en que a pesar de existir un factor alérgico existe una lesión orgánica evidente. Tal sucede en los casos de cólicos hepáticos producidos por determinados alérgenos, pero en pacientes con litiasis vesicular demostrada radiológicamente.

Incluso en los casos con reacción alérgica pura, puede estar indicada la intervención. Tal ocurre en las reacciones apendiculares de tipo del fenómeno de Schwarzmann-Sanarelli. Estas respuestas locales del aparato digestivo pueden dar lugar a lesiones graves; así, RATNER ha observado que el espasmo primario y la infiltración edematosa y hemorrágica podían dar lesiones irreversibles de gangrena y perforación.

También está indicada la operación en la adenitis mesentérica aguda inespecífica (PIULACHS y NOGUÉ). También puede estarlo en algunos casos de oclusión intestinal alérgica.

Ya hemos indicado que a veces la respuesta intestinal alérgica puede simular un íleo por invaginación. Pues, bien, RATNER dice que a veces la enteropatía alérgica puede dar realmente una invaginación irreversible, que requiere la operación de urgencia.

Apoplejías viscerales

Al lado de las formas de infarto visceral producidas por embolia o trombosis, o sea con lesión vascular, hay formas que pueden producirse sin lesionar lo más mínimo los vasos, sólo por irritación del sistema nervioso vegetativo. Para estas últimas formas, GREGOIRE y COUVELAIRE emplean la denominación de apoplejías viscerales. Pueden afectar todas las vísceras: intestino, páncreas, útero, ovario, testículo, pulmones y cerebro; y al revés de las formas con obstrucción vascular, son susceptibles de regresión espontánea.

GREGOIRE y COUVELAIRE han podido obtenerlas experimentalmente utilizando una inyección sensibilizante de una albúmina extraña (suero equino) y, después de varios días, una inyección desencadenante a nivel de la víscera. Ésta deberá practicarse con anestesia local, pues la narcosis impide la aparición del choque anafiláctico, y en el momento de actividad fisiológica del órgano. Con ello se observa: 1.°, fenómenos generales de choque, de intensidad variable; y 2.° apoplejía serosa o hemorrágica, del órgano correspondiente.

Clínicamente, los citados autores habían observado que los casos de necrosis aguda pancreática, infarto intestinal, apoplejía tubo-útero-ovárica, aparecerían con un comienzo brusco, súbita hipotensión arterial, sufusiones sanguíneas o hemorrágicas, accidentes todos parecidos a los que se observan en el curso del choque anafiláctico. En éste se han descrito también lesiones viscerales de tipo congestivo, con gran dilatación de los capilares abdominales y caída de la presión arterial, gran repleción sanguínea abdominal, principalmente en el territorio de la porta, que va desde la congestión a verdaderas hemorragias.

El asiento de la apoplejía puede localizarse experimentalmente, según GREGOIRE y COUVELAIRE, empleando un choque localizado, o sea provocando un fenómeno de Arthus. Se inyecta, por ejemplo, una substancia preparante y desencadenante en la pared intestinal, obteniéndose una apoplejía visceral con infarto intestinal, asa violácea, meso espesado, arterias que no laten, venas muy distendidas. JUNCKEREE cree que puede referirse más que al fenómeno de Arthus, al de Schwartzmann-Sanarelli.

La acción del choque anafiláctico se hace a través del sistema neurovegetativo. Los floculados séricos son los responsables de este fenómeno, no por su composición química, sino por su acción física. Por irritación directa del sistema neurovegetativo (choque anafilactoide) también pueden obtenerse estos cuadros.

Sea por choque anafiláctico o anafilactoide, lo importante es que la acción del sistema neurovegetativo condiciona las lesiones capilares con sus fase de exudación serosa (aploplejía serosa) y eritrodiapédesis y hemorragias (apoplejía hemorrágica).

En las vísceras hallamos, por eso, edema pancreático. edema cerebral y hemorragia cerebral, etc.

Así, pues, la apoplejía no es para GREGOIRE y COUVELAIRE un fenómeno general, desencadenado por el sistema vegetativo visceral, y que se traduce por una vasodilatación venular y capilar.

En los casos observados en la clínica, a la operación se nota una gran distensión de la circulación venosa abdominal y también, como en los experimentos, las lesiones predominan en un órgano, pero se encuentran asimismo sufusiones hemorrágicas, derrames sanguíneos de menor importancia en otras vísceras, e incluso se han observado infartos viscerales en dos o más órganos (intestino y riñón, intestino y páncreas, etc.).

Apoplejía serosa y hemorrágica del intestino

Con el concepto de obliteración visceral no se explican los casos de curación por regresión espontánea; el hecho de que en muchos casos no haya podido descubrirse ningún obstáculo ni obstrucción vascular, hallando a veces sólo una dilatación capilar, lo explican GREGOIRE y COUVELAIRE por choque de intolerancia. En un caso observaron, por laparotomía, el intestino negro e infartado, y al practicar una inyección de adrenalina, el asa recuperó el color rojo y las contracciones.

Al lado del infarto intestinal por obliteración vascular, hay, pues, una forma de choque. Los datos que permiten orientar el diagnóstico son los siguientes: en la forma producida por choque, la aparición es súbita, sin que existan antecedentes patológicos; en cambio, en la forma por obliteración vascular se trata con frecuencia de individuos que presentan antecedentes patológicos (cianosis, cardiopatías, esplenomegalias, operados de apéndice, intestino, etc.) y el proceso comienza de un modo menos súbito, con dolor progresivamente más intenso y un cuadro de suboclusión y luego de oclusión. En la

forma por choque se observa que los vasos rectos laten a la entrada del asa y la infiltración del mesenterio es poco intensa y limitada al borde de ésta; en cambio, en la forma vascular hay un espesamiento del mesenterio que llega hasta la raíz del mismo.

Como tratamiento recomiendan practicar la anestesia general, favorable por su acción antianafiláctica. Remontar el estado general, luchando contra la hipotensión. La adrenalina está indicada, pues a la acción hipertensora une una acción antichoque. Deberá administrarse precozmente y a dosis considerables, que son bien toleradas. GREGOIRE y COUVELAIRE han llegado a dar 10 mgs. en 24 horas en un adulto, y 3-4 mgs. en niños. Es también útil la administración de cortisona por vía endovenosa.

Si a pesar de todo las lesiones en el momento de la laparotomía no regresan, hay que practicar la resección del segmento intestinal afectado.

Apoplejía serosa y hemorrágica del páncreas

Corresponden a la pancreatitis edematosa y hemorrágica respectivamente. Algunas pancreatitis se presentan con lesiones orgánicas, pero hay otras que responden al concepto patogénico de la apoplejía.

SILVESTRE, en 1922, emitió la hipótesis de que la pancreatitis aguda resulta de la intervención de un factor anafiláctico, puesto que la sintomatología de colapso brusco e intenso, típico de esta afección, no se explica admitiendo una infección o una hemorragia.

Según SILVESTRE, el organismo humano se sensibiliza primero a unos autoalérgenos producidos en el páncreas en una serie previa de pequeñas autólisis pancreáticas, con escasa sintomatología e incluso sin ella. Al instalarse el estado de hipersensibilidad, si ocurre una nueva autólisis, sobreviene un choque anafiláctico.

En favor de esta opinión, VARELA FUENTE, VIANA y CANZANI han descrito un caso de quiste hemático en la cabeza del páncreas, acompañado de hiperleucocitosis y eosinofilia del 15 por 100.

ROCHA y SILVA señalan que la tripsina es un tóxico celular que provoca un choque intenso en el animal de experimentación, por liberación brusca y masiva de histamina. La absorción de tripsina podría ser una causa del colapso agudo, en la presentación de la pancreatitis hemorrágica.

Otros autores interpretan la pancreatitis aguda como la expresión de un fenómeno de alergia local, del tipo de la reacción de Sanarelli-Schwartzmann.

GREGOIRE y COUVELAIRE señalan, en un caso muerto por edema agudo de páncreas, que el reflujo biliar era imposible por terminar aisladamente en el colédoco y el conducto de Wirsung en el duodeno. También en otros casos se ha observado integridad de las vías biliares y tracto digestivo. En otros enfermos se han descrito en coexistencia con ictus hemorrágicos de otros órganos (pericardio, hígado, bazo, etc.).

El cuadro clínico es también semejante al del choque coloidoclásico: colapso, cianosis en un fondo de gran palidez, gran hipotensión, etc. GREGOIRE las ha podido obtener experimentalmente.

Apoplejía del testículo

Existe independientemente del infarto por torsión, en que hay lesiones vasculares. Ha sido descrita por CEDERMARK como asistolia de capilares del órgano, por trastornos neurovegetativos. La infiltración sanguínea se extiende al testículo, epidídimo y cordón. Este último está indemne en la torsión. Presenta un comienzo agudo, con hinchazón de las bolsas y cordón, que pueden hacer confundir con una hernia estrangulada. Hay aumento de temperatura local y general; aparece en individuos robustos de 15 a 30 años. Conduce a la necrosis y atrofia de la glándula, pero a veces puede regresar.

Alergia física

Ciertos sujetos hipersensibilizados presentan reacciones de tipo alérgico cuando se exponen a un determinado agente físico: presión, golpes, sonidos, vibraciones, ultrasonidos, electricidad, agentes meteorológicos, etc. Todas estas reacciones alérgicas particulares han sido reunidas por DUKE con el nombre de *alergia física.*

Las reacciones que presentan estos individuos frente a los agentes físicos son de naturaleza claramente alérgica, con producción de anticuerpos, hecho especialmente evidente en las manifestaciones cutáneas, ya que en los tejidos superficiales se puede demostrar la liberación de histamina y la producción de la triple reacción de Lewis.

Etiología. — En la sensibilización alérgica a los agentes físicos, la herencia parece jugar un cierto papel; los habitantes de ciudades populosas están más expuestos a ella que los que viven en el campo. La uniformidad del clima del hogar, creada artificialmente (termostatos, etc.) y la permanencia durante muchas horas bajo techo, hacen que el sistema regulador del organismo pierda sensibilidad frente a la temperatura y a la luz solar. También las prendas de vestir amortiguan la sensibilidad a las acciones de roce y presión.

Naturaleza del alérgeno. — Se puede considerar, por consiguiente, que los agentes físicos actúan como verdaderos alérgenos físicos; éstos son naturales o artificiales, creados por el hombre.

RIVERO ha clasificado los alérgenos físicos ordenándolos por su longitud de onda, dejando aparte, como grupo especial, los de tipo meteorológico. Así, con los alérgenos físicos que poseen longitud de onda propia se forma una escala que va desde las presiones y roces lentos de frecuencia 0, a los rayos cósmicos, de gran frecuencia: en sentido de frecuencia creciente se ordenan del siguiente modo: traumatismos, sonidos, ultrasonidos, electricidad galvánica, electricidad farádica, alta frecuencia, rayos infrarrojos, rayos visibles (luz), rayos ultravioleta, rayos Röntgen, gamma, ultragamma y cósmicos.

Patogenia. — Para que la alergia física se pueda catalogar como tal, es indispensable que ocurra, en los individuos hipersensibilizados a los agentes

físicos, una reacción específica antígeno-anticuerpo. El antígeno, naturalmente, es el agente físico, pero para hallar el anticuerpo se han utilizado las pruebas de transmisión pasiva del mismo (Prausnitz-Küstner). Se ha visto que ello es posible en un número determinado de casos, pero no en la mayoría.

Existen autores que no admiten la naturaleza alérgica para todos los casos de sensibilización a agentes físicos. Así, URBACH y GOTTLIEB creen que este tipo de hipersensibilidad es de tipo patérgico.

Respecto al mecanismo de respuesta al agente físico, URBACH y FASAL creen se debe a la existencia, en el individuo, de un estado de disturbio funcional endocrino-neurológico, que se manifiesta como una neuropatía vasomotora.

Las manifestaciones alérgicas se producen por la liberación de histamina a consecuencia de la reacción antígno-anticuerpo. Pero, en algunos casos, los agentes físicos actuando con intensidad moderada sobre el organismo pueden producir un traumatismo celular con liberación directa de histamina, que no tiene nada que ver con la producción de anticuerpos.

Alergia por presión y movimiento

La presión, el roce, las vibraciones y los ultrasonidos pueden en algunos pacientes actuar como alérgenos. DUKE explicó la presencia de signos alérgicos provocados por agentes físicos como debidos a un estado de hipersensibilización específica frente a substancias antigénicas que se forman en los tejidos a consecuencia de la acción de dichos agentes físicos, y que actúan como alérgenos.

Alergia a la presión y roce

Los estímulos normales que actúan sobre la piel debidos a los vestidos, al caminar (plantas de los pies), y al sentarse (región glútea), etc., no determinan en estado normal ninguna reacción orgánica. En los individuos alérgicos, la presión o el roce pueden producir, por intensa liberación de histamina (por isquemia o por hiperemia), lesiones locales a veces marcadas y persistentes, con edema, urticaria y eczema.

En muchos casos, estos fenómenos resultan de la presencia de una hipersensibilidad vasomotora producida por una intoxicación. Un tipo de alergia a la presión es la urticaria dermográfica. Se presenta en forma de segmentos urticáricos, de color rojo, elevados y con edema. Se ha conseguido transmitir pasivamente este tipo de alergia, mediante la prueba de Prausnitz-Küstner.

Se puede provocar, con fines diagnósticos, la aparición de esta urticaria, mediante la prueba de la presión, colgando un peso de una porción de piel o disponiéndolo de modo que gravite directamente sobre dicha piel. Si existe alergia a la presión, al poco tiempo se manifiesta la urticaria.

También es posible demostrar la presencia de la urticaria dermográfica, presionando suavemente sobre la piel o incluso escribiendo un nombre.

Como terapéutica de la urticaria a la presión, aparte de la supresión de focos tóxicos o infectivos endógenos, se efectuará la desensibilización física específica a la presión y roce, mediante sesiones progresivas, dos o tres veces

diarias, de cepillado de la piel con un cepillo de cerdas blandas. Puede asimismo recurrirse al masaje progresivo mediante fricción, amasamiento y percusión suave.

El tratamiento se completa con la desensibilización no específica mediante inyecciones subcutáneas de histamina o iontoforesis histamínica a dosis progresivas, en sesiones a días alternos.

Alergia por ultrasonidos

Desde POHLMANN, RICHTER y PAROW se emplean los ultrasonidos como medio terapéutico. Normalmente, en individuos sanos, las ondas ultrasónicas de gran intensidad y frecuencia de 800.000 a 2.400.000 ciclos provocan la aparición de un edema con eritema intenso, que desaparece a las dos horas.

Las personas sensibilizadas reaccionan a los ultrasonidos formando habones eritematosos, que luego pasan a placas urticáricas; se trata de verdaderas reacciones alérgicas que están en relación con la frecuencia de la oscilación, de modo que estas reacciones aparecen a una frecuencia dada, y en cambio no se presentan a una frecuencia superior o inferior.

Hipersensibilidad al calor

Debe diferenciarse la hipersensibilidad al calor por contacto, de la alergia al calor indirecta o refleja.

a) *Hipersensibilidad térmica por contacto.* — Por acción de la luz solar en su banda de infrarrojos, se desencadenan en los individuos sensibilizados diversos cuadros alérgicos: urticaria, coriza, asma, eczema, etc. Esta hipersensibilidad al calor es menos frecuente que la alergia al calor indirecta o refleja.

Los individuos hipersensibilizados al calor presentan la seudorreacción paradójica al frío. Como se trata de individuos con labilidad de su centro termorregulador, cuando se someten a un ambiente frío parecen presentar una reacción paradójica; al pasar de un ambiente de temperatura más alta a otro frío, o de temperatura más baja, y después, al retornar al calor, especialmente si es el de la cama, se expone el organismo a su alérgeno calor, con lo que se presentan los cuadros alérgicos típicos. El paciente cree erróneamente que padece una sensibilización al frío, cuando en realidad la reacción alérgica es debida a exposición al ambiente caluroso a que se ha sometido a continuación del frío. De ahí que este tipo de seudorreacción paradójica suela presentarse en invierno y en tiempo frío.

En ciertos casos, la reacción alérgica directa al calor se presenta exclusivamente en relación con la aplicación del alérgeno a una tipografía circunscrita, en tanto que si el calor se aplica a otra parte corporal no aparece ninguna reacción alérgica.

RIVERO cita el caso de una cocinera que presentaba cólicos abdominales con malestar y náuseas, después de estar trabajando en la cocina con su abdomen frente al horno doméstico. En cambio, cuando en pleno verano se sometía en la playa a la acción de sol no se presentaba reacción alérgica. Se tra-

taba, indudablemente, de una sensibilización topográfica, puesto que la reacción alérgica podía ser provocada mediante la aplicación de calor local sobre el abdomen. Con el empleo de un delantal de goma termo-aislador se obtuvo la total desaparición de las molestias.

b) *Alergia indirecta al calor.* — DUKE ha descrito este tipo de alergia considerándolo como de naturaleza refleja. El individuo está sensibilizado al calor corporal metabólico que se produce por el ejercicio físico o por una emoción: risa, excitación psíquica. Al someterse a su alérgeno físico, se presentan las manifestaciones de tipo alérgico.

Hipersensibilidad al frío

Los fenómenos alérgicos por sensibilización al frío pueden ser: locales, a distancia, o aparecer localmente con mayor intensidad, acompañados de fenómenos reflejos distantes.

Las reacciones locales aparecen al ponerse en contacto la piel con agua fría, y se manifiestan por prurito, edema, urticaria aguda o edema angioneurótico. Generalmente existe un grado de temperatura en el que los fenómenos alérgicos se presentan con máxima intensidad.

En ciertos individuos, la exposición intensa o prolongada al frío provoca, además de las manifestaciones locales, fenómenos distantes que pueden ser de gran severidad. Así, además de los síntomas cutáneos, pueden aparecer trastornos graves: amaurosis, síncope, colapso circulatorio, pérdida del conocimiento, etc.

La ingestión de agua fría en individuos sensibilizados puede provocar manifestaciones alérgicas puramente locales a nivel de la faringe, esófago, pero que también pueden ir acompañadas de trastornos reflejos: prurito, urticaria, diarreas, edema de glotis (SCHLENKER), etc.

Finalmente, existen individuos que presentan manifestaciones alérgicas típicas, como asma, jaqueca, etc., en órganos o tejidos distantes del punto que se pone en contacto con el frío.

Las reacciones alérgicas a distancia están a veces entretenidas por un foco infeccioso o por estados patológicos (fístulas dentarias, parasitosis intestinal, enfermedad de Basedow, etc.), que, al ser suprimidos, se obtiene una desensibilización del paciente al frío.

LEHNER ha conseguido provocar la transmisión pasiva de la hipersensibilidad al frío, inyectando a un sujeto normal, suero de un paciente sensibilizado al frío, que presentaba urticaria. La exposición al frío del individuo inyectado con suero le provocaba la aparición de urticaria.

Como tratamiento deberá procederse a la desensibilización al frío mediante la inmersión de las partes sensibles en agua a temperatura decreciente y con un tiempo de baño progresivamente más largo.

Hipersensibilidad a la luz solar

Este tipo de alergia física es exclusiva de la luz solar, ya que no se produce con luz artificial. De toda la gama de radiaciones que forma parte del espectro solar, las únicas activas y capaces de producir efectos directos alérgicos son los rayos infrarrojos y los ultravioletas.

Al investigar los efectos de la luz solar sobre el cuerpo humano, hay que distinguir la acción traumática de las radiaciones activas, de sus efectos alérgicos.

La acción traumática se debe a un efecto cuantitativo excesivo que sobrepasa la normal resistencia de la piel; su manifestación es la quemadura solar.

Las manifestaciones alérgicas de la piel, por el contrario, se deben a una hipersensibilidad específica frente a la luz del sol.

La sensibilización alérgica a la luz está en muchos casos condicionada por la existencia de un hecho tóxico: hepatopatía, alcoholismo, etc., cuya supresión hace disminuir o desaparecer la sensibilización a la luz.

Cuadro clínico. — Las reacciones alérgicas cutáneas pueden ser directas, o sea, aparecer en el punto de la piel donde tiene lugar la irradiación, o bien presentarse a distancia del lugar expuesto. Las primeras se manifiestan como dermatitis o eczema (hidroa estivale), urticaria solaris, etc., que, en algunos casos, van acompañadas de síntomas a distancia (jaqueca, pérdida del conocimiento, etc.). El xeroderma pigmentosum también puede incluirse en este tipo de alergia física.

La alergia indirecta o a distancia se manifiesta en forma de asma, jaqueca, edema de Quincke, dermatitis, etc. Las manifestaciones alérgicas en regiones alejadas producidas por la luz, se interpretan como debidas ya a un mecanismo nervioso reflejo (DUKE), o bien como resultado de la producción local de histamina, que vehiculada por la sangre actuaría a distancia sobre una zona hipersensible. Otros autores creen que por la acción de la luz se forman proteínas anómalas o reaginas, que reaccionarían con anticuerpos formados a consecuencia de exposiciones anteriores.

Alergia a los rayos X y gamma

Ciertos casos de eritemas y manifestaciones cutáneas que aparecen en individuos hipersensibles a la acción de los rayos X, se consideran desde RICHET como de origen alérgico. Estas radiaciones provocarían la formación intracelular de substancias que actuarían como alérgenos y darían lugar a la producción de anticuerpos.

La reacción de tipo alérgico aparecería después de una primera sesión sensibilizante, en una de las sucesivas exposiciones a la radiación.

Como tratamiento, aparte de la terapéutica típica, se efectuará la desensibilización inespecífica y la eliminación de los focos sépticos, cuando existen. Se ven casos, no obstante, en que los trastornos alérgicos aparecen ya a la primera irradiación. RIVERO cita el caso de una niña a la que se irradió el

timo por padecer un liquen plano; al día siguiente presentó un eritema local y, a los 9 días, enrojecimiento generalizado con reacción ampollosa.

PALTRINIERI presenta 8 casos en que apareció eritema, edema y fiebre en irradiaciones posteriores a una primera irradiación innocua.

La distinta forma de aparecer estas reacciones alérgicas a la primera irradiación o después de una primera innocua, se debe a los diferentes períodos de latencia en la formación de anticuerpos, igual como ocurre en la enfermedad del suero. Las radiaciones de alta frecuencia que constituyen los rayos X representan una mezcla de diferentes longitudes de onda (rayos alfa, beta, gamma, etc.) y cada una de estas fracciones producen anticuerpos distintos, con tiempo de latencia variable.

Alergia metereológica

Un tipo peculiar de alergia física es la debida a sensibilización a los cambios meteorológicos. Este tipo de sensibilización es mixta, puesto que implica la conjunción de una serie de factores: humedad, presión atmosférica, temperatura, etc., a los que el sujeto es sensible. La alergia meteorológica ha sido estudiada experimentalmente en las cámaras climáticas, en las que puede inducirse todo tipo de clima artificial. La ionización unipolar positiva de la atmósfera, al bajar el barómetro, produce en algunos sujetos crisis de asma, coriza, etc., que aparecen antes de las tormentas.

Las cámaras de aire o las instalaciones de clima artificial en el domicilio, mejoran o curan muchas de estas alergias meteorológicas.

Alérgenos en las intervenciones quirúrgicas

Vamos a señalar primero las substancias que pueden actuar como alérgenos y que son de empleo frecuente en las intervenciones quirúrgicas. Se trata, en general, de alimentos o de substancias medicamentosas.

Alimentos

Los alimentos constituyen una causa frecuente de las manifestaciones alérgicas. En especial, las de alergia digestiva, son en su mayoría de origen alimentario.

A veces, el operado ya da los antecedentes de su hipersensibilidad a determinados alimentos. Pero en muchos casos este antecedente no puede ser determinado, ya sea porque el paciente no lo manifiesta, o porque se le suministra un tipo de alimento que antes no había tomado.

Así, se han observado casos de alergia alimentaria al tomar leche de vaca en pacientes que antes la tomaban de cabra, o viceversa. También se han visto con la administración de carne en individuos vegetarianos.

Los alimentos más importantes, desde el punto de vista alérgico, serían, según THOMAS y WOFFORD, los siguientes por orden de importancia: leche, habichuelas, huevos, chocolate y trigo.

ALVAREZ da, en cambio, la siguiente lista: leche, manzanas crudas, cebollas, col, chocolate, rábanos, tomates, pepinos, huevos.

Desnutrición y alergia. — En el curso de muchos procesos alérgicos se observa un estado de desnutrición. Ello ocurre especialmente en el asma, siendo, a veces, de tanto relieve, que domina el cuadro clínico (URBACH). Puede ser incluso la única manifestación del estado de hipersensibilidad (BALLESTERO).

Según BALLESTERO, en los niños alérgicos de menos de 15 años, se observa en una tercera parte, un déficit ponderal de un 15 por 100 ó más, incluso hasta de un 50 por 100.

Con la terapéutica antialérgica el estado de nutrición mejora ostensiblemente, siendo, en cambio, rebelde a los tratamientos anabólicos habituales. Antes de proceder a la intervención, deberá resolverse este estado que puede agravar el riesgo de aquélla.

Medicamentos

Los medicamentos por vía parenteral dan las mismas manifestaciones alérgicas que por vía oral, pero con mayor intensidad y de más larga duración.

Penicilina. — Las reacciones alérgicas a la penicilina son poco frecuentes y de ordinario no adquieren gravedad.

Pueden presentarse en cualquier período del tratamiento e incluso, a veces, después de varios días de su interrupción.

Es de más frecuente observación en individuos que previamente han sido tratados con penicilina (CRIEP). Habitualmente, se trata de una urticaria, de ordinario sin fiebre.

A veces, sin embargo, la urticaria se acompaña de temperatura, edema angioneurótico, de la cara, astralgias, linfoadenopatía, dolor abdominal y a veces de asma.

En algunos casos, hay fiebre sin urticaria. Puede haber eosinofilia.

Estreptomicina. — HINSHAW y DELFMAN observaron sensibilización a la estreptomicina en forma de violentas reacciones febriles después de las primeras dosis de una segunda dosis. La hiposensibilización permitió proseguir el tratamiento.

Vitamina B_1. — De todas las vitaminas, con la única que se han observado reacciones alérgicas ha sido con el cloruro de tiamina o vitamina B_1. REINGOLD y WEBB han visto un caso de muerte a los 10 minutos de la 4.ª inyección endovenosa de 100 mg. Otros autores han descrito casos de reacciones alérgicas graves, pero no mortales.

Para determinar la sensibilidad, STILES aconseja efectuar pruebas cutáneas, pero empleando soluciones débiles (0,03 c.c. de una solución de 5 mg por c.c.), ya que la solución más concentrada produce una irritación no específica que induce a confusión.

Manteca de cacao. — Puede observarse, como consecuencia de una hipersensibilidad local a la manteca de cacao, la aparición de síntomas de rectitis, después de la introducción de supositorios.

Hielo. — En individuos con urticaria, la aplicación de hielo puede provocar hinchazón en la lengua y labios (DUKE).

A veces, basta beber agua fría para observar la producción de una tumefacción de la mucosa bucal, laríngea y traqueal. Es más bien una reacción patérgica que alérgica.

Yodo y compuestos yodados. — El yodo, seguramente por su acción sobre el tiroides, parece actuar como causa predisponente de alergización. Según BECHET, la ingestión de sal yodada puede sensibilizar a los sujetos, de modo que luego, bajo la acción de pequeñas dosis terapéuticas de yodo, presentan erupciones cutáneas graves e incluso la muerte.

La sensibilización del yodo es de gran importancia para los casos en que se emplean en el curso de una intervención compuestos yodados para obtener angiografías o colangiografías. En estos casos, así como en su empleo para las urografías, se han observado reacciones alérgicas en grado variable, desde una simple urticaria a un shock anafiláctico mortal.

En una encuesta verificada por PENDERGRASS, señala veintiséis casos de muerte y 132 de shock anafiláctico entre 661.800 exámenes urográficos con inyección de medios de contraste.

Para determinar la sensibilidad a estos preparados puede recurrirse a la prueba intradérmica, sublingual u oftálmica.

NATERMAN y ROBINS efectúan una prueba intradérmica con 0,05 c.c. del contraste. Sólo el 24 por 100 de pacientes con prueba cutánea positiva experimentaron efectos generales al serles practicada la urografía. El 30 por 100 de los que habían presentado reacciones generales habían tenido pruebas cutáneas negativas (ROBINS). Se trata, pues, de un método inseguro.

DOLAN prefiere utilizar la prueba sublingual: se depositan 1 a 2 c.c. debajo de la lengua, manteniéndolos durante 5 minutos. Si no aparecen síntomas desagradables, se ingiere el líquido; si a la media hora no se observa reacción, se puede efectuar la inyección del contraste para la urografía o angiografía. Este método, sin embargo, tampoco parece ser seguro (GOLBURGH y BAER).

ARCHER y HARRIS prefieren recurrir a la prueba oftálmica. Se instila una gota sin diluir en la conjuntiva. Se mantiene el ojo cerrado durante medio minuto. Inmediatamente, y luego, a los dos minutos, se mira si hay inyección conjuntival. Si la reacción es franca, con dilatación vascular desde el iris a la periferia, el uso del contraste estará absolutamente contraindicado. Si sólo hay congestión moderada, la inyección suele dar náuseas, vómitos, dilatación vasomotora, a veces prurito, urticaria y ligera tumefacción de las mucosas respiratorias altas.

Los casos en que la reacción conjuntival es mínima, no manifiestan efectos o éstos son también mínimos.

Fotosensibilización por sulfamidoterapia local. — El empleo de pomadas o polvos de sulfamidas en el tratamiento de úlceras de la pierna, especialmen-

te, y en otras lesiones locales, ha dado lugar por fotosensibilización a la aparición de eczemas agudos en la cara, antebrazos y cuello, es decir, en las partes descubiertas que se exponen al sol.

Anestésicos locales

Por la inyección de anestésicos locales (novocaína, cocaína, percaína) pueden observarse accidentes alérgicos. BORRIES observó un caso de edema laríngeo alérgico por inyección de novocaína.

Hay que señalar, sin embargo, que no todos los accidentes observados en las inyecciones de anestésicos locales son de naturaleza alérgica. Pueden tratarse de accidentes tóxicos por administrar altas dosis, o por inyección endovenosa, o bien de accidentes debidos a la adrenalina que acompaña al anestésico. En muchos casos, es difícil decidir si se trata de un accidente tóxico o alérgico.

Se pensará en una reacción alérgica cuando sobrevengan después de inyecciones repetidas a intervalos de varios días.

En las reacciones alérgicas, la cantidad inyectada tiene poca importancia; en cambio, en las reacciones tóxicas, se trata de ordinario de inyección de cantidades excesivas.

Para determinar si existe sensibilidad al anestésico local pueden efectuarse pruebas intradérmicas. En caso de coma o de urticaria, tras la anestesia dental de novocaína. GOTTLIEB observó la positividad de las pruebas intradérmicas con 0,1 c.c. En estos casos, efectuando pruebas con diversos derivados a concentración terapéutica, pudo seleccionar substitutos recomendables para su empleo como anestésicos locales.

Cuando se sospecha una hipersensibilidad frente a la anestesia raquídea, pueden efectuarse pápulas cutáneas con 0,1 c.c. de solución de novocaína al 1 por 100 sin adrenalina; se comparará con una pápula testigo con suero fisiológico. Cualquier reacción local (eritema) o general (disnea, taquicardia, hipotensión) contraindica la raquianestesia. Las pruebas cutáneas, sin embargo, deben ser valoradas con cautela, pues en muchos casos no son demostrativas. Si bien su positividad debe interpretarse como un aviso del peligro de su empleo, a pesar de su negatividad no puede rechazarse la posibilidad de una hipersensibilidad. Puede efectuarse también la prueba intracutánea de la parafenilendiamina. En los casos de hipersensibilidad a la novocaína pueden presentarse una serie de fenómenos patológicos que van desde una dermitis que sigue en reguero el trayecto de la infiltración, hasta una serie de manifestaciones variadas, a veces sumamente graves: colapso inmediato, fiebre, malestar, sensación de ahogo, diarrea (a veces, como único síntoma), reactivación focal, eczema, etc.

Aunque los fenómenos generales en la hipersensibilización a la novocaína no son constantes, pueden, en ocasiones, ser graves, de modo que hay que tener gran cautela en los pacientes sospechosos, con reacciones alérgicas a las sulfamidas o a los anestésicos de síntesis, de modo que en ellos, si se ha de efectuar una anestesia local, se prescindirá de la novocaína y se substituirá por sus isómeros, la cloretona, etc.

Anestésicos generales

Las reacciones alérgicas por el empleo de anestésicos generales son sumamente raras, aunque en algunos casos pueden producirse (QUILL).

MANN las ha observado en narcosis con ciclopropano-éter. WALDBOTT señala dos casos de grave espasmo epiglótico por inyección endovenosa de un anestésico antes de efectuar una broncoscopia.

Alergia al catgut

Se ha observado que después de intervenciones quirúrgicas sencillas, efectuadas limpiamente y con técnica irreprochable, pueden aparecer una serie de variables trastornos, tanto en las paredes abdominales, como en el contenido visceral, que son incriminados a la existencia de un proceso postoperatorio de naturaleza alérgica, a partir de los prótidos extraños contenidos en el catgut.

Por parte de la pared puede presentarse un fallo de la sutura con dehiscencia completa, originándose una evisceración postoperatoria. A consecuencia de la reacción alérgica al catgut se produciría su rápida absorción. HINTON señala la aparición de un retardo de cicatrización y de dehiscencia de la herida, sin infección, debido también a una alergia al catgut. Constituiría una causa de recidiva en las operaciones de hernia o eventración. HENRY ha demostrado la naturaleza alérgica de esta complicación, por estudio histológico y por la prueba cutánea positiva a un extracto de catgut crómico. HINTON observó que el 8 por 100 de los pacientes que van a ser operados presentan una reacción positiva a un extracto de intestino fresco de carnero.

En otros casos puede observarse la aparición de focos necróticos y de inflamación aséptica, no imputables a defectos de esterilización; a veces, estos focos necróticos se limitan a los puntos de hemostasia; en otros casos, se presenta una celulitis difusa e infiltraciones edematosas en el territorio de la herida operatoria y en su periferia. Pueden también producirse nódulos cicatriciales de lenta reabsorción: queloides y cicatrices viciosas hiperplásicas.

En las vísceras abdominales y en relación con la alergia al catgut, pueden ocurrir dos tipos de procesos postoperatorios patológicos: adherencias viscerales, traducidas clínicamente por manifestaciones abdominales más o menos dolorosas, y obstrucción intestinal.

En el curso de intervenciones realizadas como tratamiento de cuadros obstructivos, en pacientes previamente laparotomizados, GRATIA y GIBSON observaron que en muchos casos las adherencias viscerales, causantes de los fenómenos obstructivos, se efectuaban alrededor de los puntos de catgut. Ello ocurría especialmente en enfermos sometidos anteriormente a un tratamiento seroterápico. De estos hechos, dedujeron la posibilidad de que las adherencias fueran la consecuencia de un fenómeno alérgico, inducido por el catgut, hecho que luego comprobaron experimentalmente.

Estudio experimental. — GRATIA y GIBSON introdujeron fragmentos de catgut, o bien polvo de catgut en diversos lotes de cobayas y conejos que habían sido previamente sensibilizados con inyecciones de suero de caballo, carnero o mezcla de ambos. En otros lotes de animales de experimentación no se inyectó ningún suero preparante, con objeto de hacerlos servir como testigo.

A los 8 días sacrificaron a los animales de los dos grupos, y vieron que en los animales no preparados con la inyección de suero, el catgut se encontraba completamente reabsorbido, libre en la cavidad peritoneal o envuelto por un velo epiploico, ofreciendo todas las características de substancia inerte.

En los animales previamente inyectados con suero, los puntos de catgut en el peritoneo parietal, visceral o epiplón, se encontraban en el centro de una zona edematosa congestiva, hemorrágica o plástica. A partir de esta zona se producen adherencias que unen entre sí el peritoneo parietal con el visceral y epiplón. Esta formación de adherencias es de características variables, y provoca en ciertos casos la formación de obstrucciones intestinales.

Estos resultados los obtuvieron GRATIA y GIBSON, tanto con el suero de caballo como con el de carnero. El hecho se explica por la identidad antigénica de ambos sueros demostrada por VOSS.

Patogenia. — La aparición de los trastornos debidos al empleo quirúrgico del catgut se deben a la existencia de un fenómeno de hipersensibilidad que se genera por distintas causas:

1) Intervención anterior, en la que se emplea catgut.

2) Utilización previa a la intervención de suero de caballo o de carnero o de proteinoterapia.

3) Penetración de proteínas sin modificar en función de alérgeno a través de las paredes intestinales. Estas proteínas se difunden por el torrente circulatorio y pueden sensibilizar cualquier órgano del cuerpo, preparándolo para la manifestación alérgica posterior. Con relación a esta posibilidad, se señala la ingestión de proteínas de caballo y de cordero, especialmente intestino de cordero (callos a la madrileña, p. e.) que es el material empleado para la preparación del catgut.

KRAISSL, KESTEN y CIMIOTTI señalan que los pacientes de enfermedad alérgica y de operación anterior, tienen muchas más probabilidades de reacción a las pruebas intradérmicas con extractos de catgut simple, de catgut crómico o de ácido crómico que los que no tienen estos antecedentes. Vieron que en animales previamente sensibilizados a estas substancias, la sutura falló con mucha mayor frecuencia que en los animales testigo. En cambio, PICKRELL y CLAY no pudieron sensibilizar experimentalmente a los animales mediante el catgut simple o crómico.

BABCOCK estudió las reacciones al catgut, enterrando subcutáneamente fragmentos cortos del mismo. Señala que estas reacciones alérgicas pueden ser debidas a las siguientes causas: *a)* origen del catgut (carnero); *b)* a los productos bacterianos, no eliminados, que pueda contener; *c)* a una substancia histaminoide que contiene, sola o combinada.

Señaló también que esta reacción se observa, sobre todo, después de la tiroidectomía.

Vemos, pues, que la hipersensibilidad al catgut no siempre es debida a la proteína que lo constituye.

Histopatología. — Los trastornos histológicos debidos al empleo del catgut consisten principalmente en la aparición de una abundante infiltración edematosa, típicamente alérgica. De este modo se comprende que el fallo de la sutura no se debe a su reabsorción rápida, sino al medio edematoso en que se constituye la cicatriz, ya que el edema impide al catgut hacer presa efectiva sobre los tejidos que se quieren aproximar.

La formación de edema, que es la característica fundamental histológica de la reacción alérgica, se incrementa al máximo en las zonas hipervascularizadas, como en el tejido tiroideo. Así, los cirujanos han abandonado por este motivo el empleo del catgut en la tiroidectomía por bocio.

Los fenómenos histológicos de hipersensibilidad son máximos cuando el catgut se emplea en la dermis, puesto que se trata del terreno más receptible para los fenómenos alérgicos. Aquí, no sólo aparece un abundante edema alrededor de los puntos, sino que, después de unos días, incluso se forman úlceras necróticas centradas por un punto.

A consecuencia de este hecho, los cirujanos plásticos han abandonado casi unánimemente el empleo del catgut en su especialidad. De este modo, para los planos profundos cutáneos recomiendan el abandono de todos los hilos naturales: catgut, lino, seda, crin, etc., y el empleo de material de sutura sintético (nylon, perlón, etc.), que no provocan reacción alguna en los tejidos por tratarse de cuerpos químicamente inertes.

Prueba intradérmica de hipersensibilidad al catgut. — Algunos autores han llegado a proponer que previamente a toda intervención quirúrgica en que vaya a emplearse el catgut, se investigue sistemáticamente la sensibilidad al mismo. En relación con este problema, VACCARO y CABEZAS investigaron la sensibilidad de la dermis al catgut, carne de cordero y suero de este mismo animal, comenzando por practicar pruebas intradérmicas en individuos sanos, sin antecedentes alérgicos y no sometidos a la intervención previa. Obtuvieron una intradermorreacción positiva al catgut en 3 por 100 de sujetos; a la carne de cordero, en el 5 por 100, y al suero de cordero, en el 5 por 100.

En individuos con antecedentes alérgicos, pero no operados, vieron una reacción positiva a la carne de cordero en el 12,9 por 100; al suero, en el 14 por 100, y al extracto de catgut, en el 9,2 por 100.

Como conclusión de sus experimentos, VACCARO y CABEZAS juzgan de utilidad práctica efectuar el estudio de la sensibilidad al catgut en el preoperatorio inmediato, y si hay reacción intradérmica positiva al mismo, abandonar el empleo de este material y substituirlo por lino, seda o hilos sintéticos.

De todos modos, VARELA FUENTES hace notar que la reacción negativa de la dermis al extracto de catgut no prejuzga necesariamente la falta de sensibilidad del intestino u otra víscera al mismo, ya que los anticuerpos (reaginas) pueden haberse fijado en el intestino y no hacerlo en la piel.

También de estos estudios se deduce que es preferible abandonar el uso del catgut en favor de otros materiales de sutura analergénicos, desprovistos de proteínas que hayan podido entrar previamente en contacto con el paciente que va a operarse.

Accidentes alérgicos postoperatorios

En los individuos alérgicos pueden presentarse en el curso postoperatorio, una serie de manifestaciones clínicas, de tipo alérgico, condicionadas por la administración de determinados alimentos o medicamentos. Estas manifestaciones, a veces, son fácilmente referidas a su etiología alérgica, pero, en otros casos, pueden ser erróneamente interpretadas como relacionadas directamente con la intervención efectuada, lo cual puede conducir a una actuación terapéutica equivocada. Este hecho es especialmente frecuente en las intervenciones sobre el abdomen.

Vamos a señalar, pues, las manifestaciones postoperatorias del cuadro alérgico que más se prestan a confusión.

Dolores abdominales. — Como manifestación del cuadro alérgico, es frecuente observar la aparición de dolores abdominales, a veces de gran intensidad. Estos dolores pueden ser de tipo perforatorio o de tipo cólico.

Cuando se presentan en el postoperatorio de un paciente intervenido de un proceso abdominal, pueden interpretarse erróneamente en relación con la intervención efectuada (peritonitis, por fallo de la sutura, por ejemplo), lo cual puede conducir a una decisión terapéutica equivocada.

La posible coexistencia de fiebre y leucocitosis, que puede observarse como consecuencia de una reacción alérgica, aumenta todavía más la confusión. En estos casos, sin embargo, no existe contractura de la pared abdominal.

La coexistencia con otras manifestaciones alérgicas (urticaria, jaqueca, etcétera) y los antecedentes, pueden orientar el diagnóstico.

En los casos de duda, se administrará una inyección de adrenalina, que, de ordinario, resuelve el proceso.

Vómitos. — A veces puede observarse, como consecuencia de una alergia alimentaria o medicamentosa, la aparición de vómitos. Este hecho es especialmente importante después de las intervenciones sobre el estómago. Aquí los vómitos pueden presentarse como manifestaciones directas de la reacción alérgica.

Pero, en otros casos, se presentan secundariamente a un edema de la boca anastomótica, el cual constituye la manifestación alérgica primaria. Es conocido el hecho de que la gastropatía alérgica se traduce por un edema angioneurótico de la mucosa gástrica. Este edema ha sido observado gastroscópicamente por PAVOT y CHEVALIER y radiológicamente por HANSEN.

Es importante en los operados conocer la etiología alérgica del proceso, que permite una orientación causal de la terapéutica. Si se considera el edema de la boca anastomótica como una consecuencia de la hipoproteinemia, y se trata con la administración de prótidos, no se obtiene un resultado eficaz.

Hemorragias digestivas. — A consecuencia de una reacción alérgica pueden observarse hemorragias gástricas o intestinales. El alérgeno puede ser un medicamento o un alimento.

Así, HURST ha observado hemorragias gástricas y HABERMANN hemorragias intestinales tras la ingestión de unas tabletas de aspirina; un caso de HENDERSON tenía enterorragias cada vez que comía plátanos; RUBIN las ha observado en lactantes al tomar leche de vaca.

Hay que conocer esta posibilidad, ya que en caso de confirmarse la etiología alérgica de una hemorragia digestiva en un operado, se evitarán orientaciones terapéuticas erróneas.

Meteorismo. — Como consecuencia de una reacción alérgica, puede presentarse en el curso postoperatorio, un cuadro de meteorismo, a veces importante, que hace pensar en una oclusión intestinal. Este meteorismo se produce como consecuencia de los trastornos vasculares y del edema angioneurótico de las paredes intestinales y del mesenterio, que dificultan la absorción de los gases de la luz intestinal.

Es importante conocer la naturaleza alérgica del meteorismo en estos pacientes, para no incurrir en una conducta terapéutica equivocada.

La administración de adrenalina con la supresión del alérgeno resuelve de ordinario el proceso.

Ictericia. — En algunos operados pueden observarse ictericias producidas por el edema del esfínter de Oddi, en relación con una reacción de tipo alérgico.

Estomatitis. — Como manifestación alérgica puede observarse estomatitis, queilitis o glositis. Puede manifestarse en grados de intensidad variable, desde los exantemas insignificantes de la mucosa bucal, a la estomatitis vesiculosa y ulcerosa.

De ordinario, se presenta como consecuencia de una hipersensibilidad localizada. Puede presentarse por contacto directo, o también por vía hemática.

WEISS y URBACH han observado queilitis por acción del zumo de naranja; MUSGER la ha visto producida por tintura de ratania. Se ha visto también como consecuencia de la administración de hipnóticos. También se han descrito estomatitis por contacto con substancias plásticas acrílicas, a veces después de más de un año de su aplicación.

Rectitis. — En algunos casos de hipersensibilidad local a ciertos medicamentos e incluso a la manteca de cacao, puede observarse, después de la colocación de supositorios, síntomas de rectitis, con prurito, dolor, a veces cólicos, emisión de moco y sangre (URBACH).

Alergia en el quiste hidatídico

La íntima relación existente entre los fenómenos alérgicos y anafilácticos se manifiesta típicamente en los pacientes con quiste hidatídico. Estos individuos pueden aquejar dos tipos de padecimientos:

1. Trastornos alérgicos específicos, que traducen la alergia adquirida por el sujeto al ponerse en contacto con el antígeno hidatídico. Esta sensibilización alérgica específica se traduce clínicamente por cuadros de asma hidatídica, urticaria, edema angioneurótico, por pruebas intracutáneas (CASONI) y transmisión pasiva de la sensibilización (prueba de Prausnitz-Küstner).

2. La entrada brusca del antígeno en los tejidos orgánicos, en los casos de rotura accidental del quiste hidatídico, puede provocar, bien la presentación o la exacerbación de las manifestaciones alérgicas (asma, edema angioneurótico) o un cuadro de shock anafiláctico, idéntico al experimental.

Manifestaciones de la alergia hidatídica

a) Reacción de Casoni

La inyección intradérmica de antígeno hidatídico en pacientes que presentan un quiste hidatídico, provoca una reacción alérgica en forma de eritema y pápula urticárica, con edema e infiltrado celular, es decir, una típica reacción de Lewis en la dermis. Esta reacción se debe a la coincidencia en un determinado lugar del antígeno hidatídico con su anticuerpo específico. La reacción alérgica sólo aparece positiva si se produce una captación de anticuerpos en las células dérmicas. Por esta razón, la reacción resulta negativa, a pesar de la presencia en el organismo de un quiste hidatídico. La positividad de la reacción varía según diferentes autores: desde 87 por 100 que señaló CASONI, hasta el 59,8 por 100 de FAIRLEY.

En la aparición de una reacción de Casoni positiva intervienen dos factores importantes: la topografía del quiste y su número.

La localización abdominohepática produce positividades frecuentes e intensas. Según SCHROEDER, los quistes hidatídicos cerebrales son siempre Casoni-negativos. Los quistes pulmonares producen menos positividades que los hepáticos; GRAÑA ha visto reacciones positivas en individuos portadores de quistes hepáticos calcificados.

La reacción de Casoni puede, por otra parte, aparecer en pacientes que no tienen quiste hidatídico, sino otras afecciones: ictericia con prurito, dermopatías generalizadas, asma, urticaria, hemofilia y otras enfermedades parasitarias (triquinosis, oxiuriasis, ascaridiasis, etc.). Para eliminar estas falsas positividades hay que recurrir a la inyección de una pápula de suero fisiológico que demuestra la falsedad de la reacción positiva.

Una vez extirpado quirúrgicamente el quiste, la reacción continúa siendo positiva durante un período que, según los diferentes autores, varía desde dos semanas hasta un año después de la intervención. Por esta razón, hay que valorar la positividad del Casoni en un individuo operado, para no deducir equivocadamente la presentación de una nueva infestación. Aunque algún autor ha afirmado que al romperse un quiste hidatídico o ser asiento de una supuración desaparece la positividad al Casoni, GRAÑA no ha comprobado nunca este hecho.

Patogenia de la reacción de Casoni: Tanto la reacción precoz (a los 20 minutos) como la tardía (a las 24 horas) son manifestaciones alérgicas locales, provocadas por la unión del líquido hidatídico con las reaginas específicas; éstas se hallan en el torrente circulatorio de los pacientes con quiste hidatídico, como demuestra la prueba de transmisión pasiva de Prausnitz-Küstner.

b) Eosinofilia

Existe eosinofilia local y hemática en un grupo de pacientes, pero en otros no aparece; esta diferencia está en relación con la mayor o menor absorción de antígeno hidatídico por el huésped.

La eosinofilia sólo tiene importancia si sobrepasa el 5 por 100.

Considerada como síntoma aislado, la eosinofilia no posee significación diagnóstica para el quiste hidatídico, pues también aparece en las parasitosis intestinales, dermopatías, alergopatías respiratorias e intoxicaciones diversas.

Al producirse la supuración del quiste, junto a la eosinofilia aparece una leucocitosis con neutrofilia, que tienen importancia para diagnosticar el estado del quiste.

BOTTERI, LEMAIRE y GRAÑA dan importancia diagnóstica a la eosinofilia provocada. La inyección de una pequeña cantidad de antígeno hidatídico en la dermis del sujeto afecto, determina un aumento de la eosinofilia local y hemática. Este aumento se halla en proporción directa con el grado de sensibilización alérgica del individuo frente al antígeno hidatídico. GRAÑA ha visto un caso que pasó desde el 2 por 100 de eosinófilos hemáticos hasta el 29 por 100.

c) Reacción de Graña

Las repetidas inyecciones intradérmicas de líquido hidatídico en sujetos portadores de quistes provoca en el suero de los mismos un aumento de las hemolisinas y aglutininas para los glóbulos rojos de carnero. GRAÑA emplea la técnica de Paul y Bunnell.

En los individuos sanos, la inyección intradérmica del antígeno no produce ningún aumento de aglutininas ni de hemolisinas. En cambio, en los pacientes que padecen quiste hidatídico, el grado de aumento de los anticuerpos heterófilos está en proporción directa con la intensidad de la alergia hidatídica.

Técnica de la reacción de Graña: Se extrae sangre del paciente y se procede a titular las aglutininas de su suero según la técnica de Paul y Bunnell. Se inyectan 2 c. c. de antígeno hidatídico en 5 pápulas. Se repite la inyección idénticamente durante 5 días. Se dejan pasar de 5 a 10 días y se extrae nuevamente sangre para proceder a la dosificación de aglutininas. GRAÑA afirma que cuando las aglutininas sobrepasan el título de 1 : 32, el paciente tiene un quiste hidatídico o lo ha padecido recientemente.

d) Reacción de Ghedini-Weinberg

Los trabajos de GHEDINI en el año 1906 sobre esta reacción aparecieron dos años antes que la monografía de WEINBERG y PARVU, en 1908. Se trata de una reacción casi específica. Sólo se han citado en la literatura dos casos de falsa positividad (hemangioma y cáncer primitivo de hígado). Sin embargo, no es una reacción sensible, ya que sólo la presentan el 50 por 100 de pacientes hidatídicos.

GRAÑA y MOLLOW han visto que en la mitad de pacientes portadores de quistes hidatídicos en los que se practica al mismo tiempo, con fines diagnósticos, la reacción de Casoni y la de Ghedini-Weinberg, la primera resulta positiva y la segunda negativa. Repitiendo la reacción de Ghedini-Weinberg dos días después, muchos de ellos muestran ahora una reacción positiva. Este hecho se interpreta como una manifestación de memoria celular. Una vez las células generadoras de anticuerpos han establecido contacto con el antígeno, se produce una facilitación en la formación de anticuerpos, de modo que los nuevos contactos con el antígeno dan lugar a una formación de anticuerpos más rápida e intensa que cuando el contacto se hace por primera vez.

Diagnóstico biológico de la hidatidosis

Se efectúa un hemograma, reacción de fijación de complemento de Ghedini-Weinberg, reacción de Casoni y titulación de aglutininas para hematíes de carnero.

Si la eosinofilia es mayor del 5 por 100 y las restantes reacciones muestran positividad, resulta casi cierto que el sujeto padece un quiste hidatídico. En el caso que todas estas pruebas, o algunas de ellas, sean negativas, GRAÑA propone someter al paciente a la prueba de la triple respuesta antigénica.

Se inyectan intradérmicamente 2 c.c. de antígeno en cinco pápulas durante cinco días. Cuando transcurridos cuatro días del comienzo de las inyecciones, y especialmente a los dos días después de terminadas, la reacción de Ghedini-Weinberg se positiviza y existe aumento de eosinófilos por encima del 5 por 100, hay que pensar en la existencia de un quiste hidatídico; los individuos que no poseen quistes hidatídicos nunca reaccionan positivamente en plazo tan breve.

Según GRAÑA, la prueba biológica más fiel es la que él ha descrito. Así, si de 5 a 10 días después de la introducción del antígeno hidatídico se obtiene una titulación de aglutininas para glóbulos rojos de carnero por encima del 1:32, se puede asegurar el diagnóstico de hidatidosis. En la prueba por él propuesta, y después de la introducción intradérmica del antígeno, se estudian tres respuestas:

a) Citológica (hipereosinofilia).

b) Serológica, por la rápida formación de amboceptores (R. de Ghedini-Weinberg).

c) Serológica, por la formación de anticuerpos heterófilos.

Clínica de la alergia hidatídica

El paciente de quiste hidatídico puede presentar una serie de manifestaciones alérgicas típicas (asma, urticaria, edema angioneurótico, etc.) y otros trastornos que ceden rápidamente a la terapéutica desensibilizante, que se interpretan como producidos por el mecanismo etiopatogénico alérgico.

1) Es frecuente observar la aparición de asma bronquial típica en un paciente hidatídico. CALCAGNO ha observado que la inyección de una cantidad supranormal de antígeno hidatídico en un enfermo con quiste pulmonar, le produjo un estado de mal asmático.

JAUREGUI y SOTO han visto que ciertos infiltrados radiológicos perifocales al quiste hidatídico que aparecen después de una vómica o punción son de origen alérgico.

En otros casos se presenta una urticaria crónica que puede resistir a todas las terapéuticas sintomáticas. La naturaleza alérgica y su etiología hidatídica se demuestran por la curación al extirpar el quiste.

2) En ocasiones, el individuo afecto de quiste hidatídico presenta una serie de trastornos en distintas partes del cuerpo, que tienen la particularidad de ceder rápidamente a la inyección de antígeno hidatídico, y que se explican

por el mismo mecanismo alérgico. Así, la hidatidosis vertebral produce muchas veces raquialgias, que ceden rápidamente con la inyección de antígenos hidatídicos (CALCAGNO). Se interpreta por la desaparición del edema perirradicular y meníngeo, causante de la raquialgia, por la inyección terapéutica desensibilizante.

Reacción anafiláctica hidatídica

Es análoga al shock anafiláctico de la experimentación animal. Al producirse la rotura de un quiste hidatídico en una cavidad serosa o en el seno de los tejidos, se produce una absorción masiva de líquido antigénico, que provoca la aparición de manifestaciones aparatosas. CHAUFFARD pensó que existía una sensibilización previa, lenta y crónica, que se producía por el paso de líquido hidatídico a través de la pared hidatídica intacta. Otras veces, se producían pequeñas fisuras en el quiste, que facilitaban el paso de antígeno y la aparición de la sensibilización. De este modo, se formaban anticuerpos que permanecían adosados a las células. Al ponerse éstos en contacto de un modo brusco con el antígeno, se desencadenan las manifestaciones anafilácticas.

El cuadro anafilactoide se presenta a veces al efectuar una punción terapéutica o diagnóstica, o tras la abertura quirúrgica del quiste. Estos accidentes son de aparición más frecuente en los sujetos jóvenes, en el sexo femenino y, sobre todo, en aquellos pacientes a los que previamente ya se les practicó una punción exploradora o una primera abertura del quiste.

Estos accidentes son más frecuentes y más graves, como ya señaló DÉVÉ, en los quistes fértiles; este hecho se explicaría teniendo en cuenta que los alérgenos estarían constituidos por los productos de excreción de los escólex.

Si la cantidad que se derrama y absorbe es abundante, es más fácil que se presente reacción alérgica y que ésta sea más grave; pero hay que señalar que, a veces, bastan unas gotas para desencadenar un cuadro de gran intensidad.

La localización del quiste no juega ningún papel (DÉVÉ); no es indispensable que el líquido caiga en una serosa, como antes se creía. Estos accidentes se interpretan como de naturaleza alérgica, aunque algunos autores (DOERR) ponen en duda su carácter anafiláctico, considerándolas de tipo tóxico primario. No obstante, la acción alergizante del líquido hidatídico ha sido comprobada. Así, MUSSIO-FOURNIER señala tres casos de asma en pacientes con quiste hidatídico.

En dos de ellos, el asma cesó con la extirpación del quiste. BENHAMOU ha comunicado un caso parecido.

Para caracterizar el estado de alergia hidatídica en el paciente portador de un quiste, GRAÑA insiste en el valor de los siguientes datos: *a*) reacción de Casoni positiva; *b*) eosinofilia superior al 5 por 100; *c*) presencia de anticuerpos heterogéneos (hemolisinas, aglutininas, precipitinas) con una precipitorreacción fuertemente positiva.

Estos datos, sin embargo, no son concluyentes, de modo que su negatividad no significa que el paciente esté al abrigo de una reacción alérgica. Así, LURIDIANA señala un caso en que la intradermorreacción de Casoni fue nega-

tiva, tanto antes como después de la punción exploradora de un quiste hidatídico, y, sin embargo, después, en la punción, presentó urticaria e ictus.

Cuadro clínico. Subjetivamente se presenta una gama variada de síntomas que van desde el malestar difuso hasta la sensación de muerte inminente. Existen, además, manifestaciones cardiovasculares: taquicardia con hipotensión e incluso colapso. Aparecen también síntomas digestivos: náuseas, vómitos, diarreas y cólicos intestinales.

En el aparato respiratorio destacan la disnea paroxística intensa, y a veces cuadros asmatiformes. En la piel se observan urticaria intensa y generalizada, y a veces edema angioneurótico. Estos trastornos pueden llegar hasta la muerte del sujeto.

Alergia postoperatoria

DÉVÉ denomina intoxicación hidatídica postoperatoria a un conpunto de trastornos postoperatorios que aparecen en los individuos quistectomizados, que se cree se deben a la reacción anafiláctica provocada por la absorción de líquido hidatídico durante la intervención. Durante ésta, no aparece ningún trastorno, por cuanto la anestesia general inhibe las manifestaciones del choque alérgico.

Los trastornos postoperatorios pueden ir en intensidad, desde unas manifestaciones banales a un cuadro mortal, y consisten en: fiebre, urticaria, dolor y edema peritoneal, náuseas, vómitos, fenómenos nerviosos y respiratorios, que pueden terminar en colapso y síncope.

El concepto de reacción anafiláctica producida por el líquido hidatídico es posible que haya de revisarse a la luz de las nuevas investigaciones experimentales, ya que el efecto del líquido hidatídico podría ser una combinación de fenómenos anafilácticos y de toxicidad primaria del mismo líquido.

Mediante inyección de 20 c.c. de líquido hidatídico en la sangre de un perro anestesiado, DESSY y MAROTA le han producido un shock similar al anafiláctico, provocado con peptona, con hipotensión, leucopenia e irritabilidad sanguínea. No se inhibe la aparición del shock por la atropinización y también aparece hirviendo o ultrafiltrando el antígeno hidatídico.

Prevención de la reacción alérgica postoperatoria. — Para evitar la aparición de las reacciones postoperatorias al antígeno hidatídico, puede recurrirse a los siguientes métodos:

a) Desensibilización previa. Ha sido recomendado por KONDOLEON, PHOCAS y MICHAELIDOS, BLANCO, ACEVEDO, BACIGALUPO y DÉVÉ. Se obtiene efectuando antes de la operación inyecciones subcutáneas progresivas de antígeno hidatídico obtenido de los quistes fértiles del cordero. Se administra una inyección cada 4 días en cuatro dosis de ¼ c.c., ½ c.c., 1 c.c. y 1 c.c.

b) Anestesia general. Se practicará la intervención bajo anestesia general profunda. Ya CHAUFFARD y BOIDIN señalaron que la anestesia general parece disminuir la frecuencia y gravedad de los accidentes. Sin embargo, incluso bajo anestesia, se han señalado casos de accidentes toxicoanafilácticos mortales (DÉVÉ).

c) Formolado antitóxico. Para obtener una acción tenicida, Dévé aconsejó la inyección dentro del quiste, antes de abrirlo, de una solución de formol al 2 por 100, que deja en contacto unos cinco minutos. Este formolado preoperatorio, sin embargo, no impide la aparición de los accidentes anafilácticos preo postoperatorios. Para evitarlos, Dévé asocia al formol parasiticida, ferrocianuro potásico en solución acética para destruir el poder antigénico del líquido parasitario.

Alergia en la ascaridiasis

Hemos tenido ocasión de observar en dos niños con oclusión intestinal por paquetes de ascárides, la aparición de un shock anafiláctico mortal después de la intervención quirúrgica, que consistió simplemente en hacer pasar al ciego el paquete de ascárides que se apelotonó al final del íleon. El paciente presentó a las pocas horas de la intervención, que se efectuó con anestesia general, un cuadro de colapso, con agitación, grave excitación nerviosa y delirio, fiebre de 40°, gran taquicardia, hipotensión, facies primero vultuosa y luego hipocrática, pálida, con los ojos hundidos. La muerte sobrevino antes de las veinticuatro horas. A la autopsia, en los dos casos, no se hallaron lesiones que pudieran explicar la causa de la muerte.

Creemos que por la acción mecánica de la expresión del paquete de ascárides, se produciría una reabsorción tóxica que en el paciente sensibilizado desencadenaría el cuadro de shock anafiláctico.

El Ascaris lumbricoides puede actuar provocando reacciones de tipo alérgico. Kerl describió un caso grave de urticaria que sólo curó al exterminar una infestación de ascárides. De Besche y Earle han observado asma por infestación de ascárides. Morenas logró alergizar animales por vía experimental con extractos de ascárides.

al shock anafiláctico mediante inyecciones endovenosas de un extracto des-

Rocha y Silva han obtenido experimentalmente reacciones semejantes proteinizado de ascárides. Se atribuye a sensibilización endógena adquirida espontáneamente (pues los animales no reciben inyecciones preparantes de extracto) por presencia de parásitos en el intestino.

Bachman efectúa una prueba cutánea con antígeno de ascárides para comprobar si existe alergización.

En los casos de oclusión por ascaridiasis, proponemos, para evitar la complicación alérgica, atenerse a las siguientes reglas:

1.° Cuando esté indicada la intervención, ésta se llevará a cabo bajo anestesia general.

2.° No se procederá al amasamiento del paquete verminoso con el fin de movilizarlo hacia el ciego, sino que es mucho mejor efectuar su extracción por enterostomía.

3.° Antes, durante y después de la intervención se recurrirá al empleo de antihistamínicos y de novocaína endovenosa.

4.° Si se inicia el accidente alérgico se administrará adrenalina, ACTH o cortisona.

Alergia por mordedura de insectos

Pueden producirse, en ocasiones, reacciones alérgicas por picaduras de insectos o emanaciones de estos insectos. Así, a veces aparece asma, coriza, o ambas, por las emanaciones de pulgas, chinches, abejas o polillas en los individuos sensibilizados. Incluso se presentan dermopatías del tipo del eczema y algún caso de muerte anafiláctica

34

Las alergias profesionales

Por H. MICHEL. BERLÍN

I. Introducción

La industrialización y el tecnicismo crecientes de la civilización han provocado un aumento de las enfermedades profesionales. La creciente importancia de las lesiones del organismo por los elementos nocivos que residen en la vida profesional y en el propio trabajo se manifiesta sobre todo en el sector de la legislación sobre seguros médicos.

También han aumentado en la misma proporción las enfermedades alérgicas, sobre todo desde que la industria de productos artificiales y substitutivos ha ido adquiriendo una importancia cada vez mayor en la vida comercial. No solamente el consumidor corre cada vez mayor peligro de enfermar, dada la extraordinaria expansión de estos productos en la vida diaria, sino que el fabricante y el obrero y el propio legislador tendrán que darse cuenta cada vez más de la realidad de estos peligros. La literatura sobre las relaciones entre la medicina profesional y laboral y los problemas alérgicos ha adquirido un considerable desarrollo en los últimos 20 años y se publican continuamente trabajos que nos informan sobre las correspondientes reacciones de hipersensibilidad frente a esta o aquella determinada substancia o sus precursores.

Y es precisamente esta importancia siempre en aumento de las alergizaciones de origen profesional en todas las ramas del comercio e industria de nuestra vida diaria, lo que obliga a que el médico, tanto en su práctica privada como en la clínica, se familiarice con estos problemas que a menudo encierran verdaderas dificultades. Según GARDINER, para la valoración y elaboración de los problemas alérgicos se requiere «la curiosidad de un Sherlock Holmes, la genialidad de un Thomas Edison, la paciencia de un Diógenes y el optimismo de un idiota». De ahí que ya en la Universidad tendría que darse un mayor relieve al estudio de estos problemas en el marco de las lecciones sobre medicina laboral e inspección médica de los establecimientos industriales.

Esta importancia creciente de las sensibilizaciones de origen profesional o laboral encuentra también su expresión en las dos obras «standard» aparecidas en lengua alemana (HANSEN K., KÄMMERER H. y MICHEL H.). En la última de estas obras se dedicaba a la alergia profesional o laboral un amplio capítulo. También ocupan, las referatas y las comunicaciones sobre los problemas de la alergia profesional, un espacio cada vez mayor en los congresos internacionales y simposios sobre alergia.

II. Alergias profesionales del tracto respiratorio

1) Vías respiratorias superiores

Entre las enfermedades condicionadas por una alergia profesional son las más importantes desde el punto de vista práctico, las *Enfermedades de las mucosas de la cavidad nasofaríngea,* de las vías respiratorias superiores e inferiores. Ello se comprende si se tiene en cuenta la gran importancia y expansión de alérgenos atmosféricos no sólo en la vida diaria, sino también en muchas ramas de la industria y de los oficios.

TABLA I

Alérgenos del aire (KÄMMERER)

Ejemplos orgánicos	*Ejemplos inorgánicos*
Componentes de la epidermis: Plumas. Pelos de animales. Escamas de animales. → Polvo, vestidos, algodón, almohadones, partículas de pescado.	Ursol (parafenilendiamina o paraquinondiimina).
Componentes de ácaros, arañas e insectos.	Productos de destilación de brea y carbón (trabajadores de aluminio), bencina, aceite de trementina, vapores de ácido crómico, medicamentos (por ejemplo, polvo de quinina).
Polen de las plantas. Polvo de harina. Tabaco y humo de tabaco. Drogas vegetales (Farmacéuticos). Variedades especiales de madera (Ebanistas). Esporas de moho blanco. Bacterias. Levaduras. → En el polvo de origen diverso.	

KÄMMERER compuso en 1939 una tabla de los alérgenos del aire más importantes, orgánicos e inorgánicos, a los que estamos especialmente expuestos. Entre los mismos figuran los componentes de la piel (escamas de animales, pelos, plumas, etc.), pólenes de plantas (en las profesiones agrícolas), harina y polvo de harina (por ejemplo, panaderos, molineros), tabaco y humo de tabaco (industria del tabaco), drogas vegetales (industria farmacéutica), polvo de madera (industria de la madera), productos de destilación de brea y carbón, etcétera.

Sin entrar a fondo en los puntos de vista generales y conceptos de la doctrina de la alergia en sus relaciones con la sintomatología clínica de las enfermedades por hipersensibilización dentro de este marco, expondremos algunos hechos de importancia fundamental por cuanto guardan estrechas relaciones con las alergias profesionales del tracto respiratorio.

Si nos preguntamos cómo un polvo de origen industrial o profesional se puede convertir en un alérgeno activo por inhalación, podrán servirnos enton-

ces de base los hechos adquiridos mediante la investigación físicoquímica sobre todo acerca de los *aerosoles* y su aplicación terapéutica en las enfermedades pulmonares. Conceptos tales como cantidad y concentración de polvo por unidad de espacio, composición del polvo y tamaño de las partículas del mismo adquieren también validez en los problemas de la alergia. La cantidad del polvo inhalado, la densidad y concentración de las distintas partículas del polvo desempeñan un papel predominante en la valoración de las enfermedades del árbol bronquial de origen puramente tóxico o por vía irritativa primaria. Para la sensibilización de las vías respiratorias por los alérgenos del aire tienen estas cifras escasa importancia, ya que un alérgeno genuino no es un agresor de los tejidos. La alergia es precisamente un problema cualitativo, no cuantitativo. En cambio, hay que tomar en consideración el tamaño medio de las partículas así como la superficie de las partículas de polvo inhaladas aisladamente y de posible acción alérgica. La tabla 2 (FINDEISEN) muestra que la magnitud de las partículas retenidas en los distintos segmentos del árbol tráqueobronquial, tiene un amplio margen y que por ello se superponen recíprocamente. Estos porcentajes pueden dejarse de lado cuando se estudia la diseminación hematógena de alérgenos ingresados por inhalación, ya que la resorción de las noxas o alérgenos nocivos se realiza tanto a través de la mucosa de las vías respiratorias como a través de los alvéolos. Sin embargo, estas cifras tienen importancia cuando se quiere separar la acción alergénica de un polvo inhalado con tamaño conocido de sus partículas, de su efecto primario inflamatorio-irritativo. WERNER estableció un paralelo entre el grado de sensibilización frente a polvos textiles y la concentración del polvo y el tamaño de sus partículas. Los granos de polvo por debajo de 3μ eran aproximadamente tres veces más densos en un taller de cardadura de cáñamo que en una hilatura en seco, donde la morbilidad tras 30 años de ocupación profesional sólo ascendió a un 1-2 por 100 frente al 100 por 100 de la industria del cáñamo.

TABLA 2

Porcentaje de sedimentación de las diferentes magnitudes de las partículas en los distintos sectores del tracto respiratorio (según FINDEISEN)

Tamaño de los gránulos en el aire inspirado	5	1,5	0,5	0,15	0,05	0,015 μ de radio	
Tráquea y bronquios principales	38	7	1	0	0	0 %	de la cifra total
Bronquios de orden 1 a 3 ...	62	56	11	5	7	14 %	
Alvéolos	0	37	84	29	28	51 %	
Nueva salida	0	0	3	66	65	34 %	

Al estudiar los distintos cuadros patológicos se insistirá de nuevo en que la composición porcentual del polvo sensibilizante tiene una gran importancia en la valoración patogenética de una neumoconiosis. Es sobre todo el contenido en materias inorgánicas, por ejemplo, en ácido silícico libre, o sus sales, lo que tiene una importancia decisiva sobre el estudio de la clasificación de

las neumoconiosis (véase asma por polvo de madera, pág. 865 y neumoconiosis por polvo de madera, pág. 884).

Haremos una breve mención de los *factores hereditarios o de predisposición familiar* que deben tenerse sobre todo en cuenta al elegir una profesión, ya que sin un cierto influjo de tales factores no es posible explicarse el hecho de que en un determinado número de sujetos expuestos se sensibilice tan sólo un número relativamente pequeño de los mismos.

No es éste el lugar para exponer detalladamente la *psicogenia* del asma bronquial y la dependencia de los viejos asmáticos con respecto a la tonalidad endopsíquica y a las situaciones exopsíquicas (HOLLMAN), pero precisamente en el contacto con grupos humanos dentro de un espacio estrecho hay que prestar una mayor atención a los factores de la sugestión de masas y del influjo psíquico recíproco. También hace observar VOGEL que la psique desempeña un gran papel junto a la predisposición reactiva corporal. Pues, como es bien sabido, pueden provocarse estados por lo menos parecidos al asma por vía psicógena y alergias genuinas pueden agravarse mediante acción psicógena, aunque también mejorarse. Resulta evidente que todo ello dificulta de un modo extraordinario el enjuiciamiento médico laboral del asma profesional.

Las anomalías de la cavidad nasofaríngea, que sirve de filtro y de dispositivo de captación de partículas de polvo y alérgenos atmosféricos, como hipertrofias de los cornetes, desviación del tabique, deformación del paladar, etc., crean condiciones desfavorables con respecto a dichas funciones de captación y filtración de partículas inhaladas. Pese a las deficiencias en el calentamiento, humectación y purificación del aire respirado se origina también una mayor susceptibilidad de las mucosas y, con ello, una alergización más fácil. Sobre este punto hizo EIGLER especial hincapié en el simposio sobre alergia, celebrado en Dresde en 1957. Los conceptos de LEHMANN sobre la importancia de una cavidad nasofaríngea anatómicamente normal y en buen funcionamiento para la profilaxis de las neumoconiosis silicóticas, pueden aplicarse también en cierto sentido a la alergia, ya que los alérgenos del aire y del polvo son captados por la mucosa intacta y pueden quedar quizá ya «neutralizados» en este punto (véase KÄMMERER). Las exploraciones de orientación y control, cada vez más empleadas y obligatorias, del personal de explotaciones mineras e industriales expuestos al polvo y a la alergia, deben contribuir a la lucha emprendida contra las enfermedades alérgicas profesionales.

MARCHAND y CROISIER distinguen clínica o anatomopatológicamente dos alteraciones de la nariz distintas y de origen profesional. Junto a la *rinitis banal aguda* tras la inhalación de polvo, se encuentra el catarro nasal crónico por polvo de lanas y cáñamo, vapores fuertes, formol y otras noxas químicamente definidas. En tanto que la *rinitis crónica hipertrófica* aparece especialmente en las ramas profesionales que trabajan en atmósferas húmedas (como en las fábricas de tejidos e hilados) o bien bajo la acción del polvo de hierro, cromatos, cemento o cal, la *rinitis crónica atrófica* es provocada por un aire recalentado, aunque posiblemente también por polvo de granito, madera, lana o yeso. Existe además el catarro alérgico de las cavidades (por ejemplo, polvo de harina) que no debe clasificarse aparte desde el punto de vista patológico.

La *alergia por trigo* es la más extendida. Los síntomas clínicos de una rinitis por trigo o rinitis de los panaderos apenas se distinguen de los de una rinitis vasomotora. El diagnóstico se establece basándose en la exposición, supresión y cutirreacciones, es decir, para un diagnóstico seguro es preciso comprobar la aparición de molestias agudas con la elaboración de la harina en pasta, la ausencia de molestias en los días de fiesta y el resultado positivo de las pruebas cutáneas con harina o extractos de harina. El tiempo transcurri-

do entre la primera exposición al alérgeno y la aparición de los primeros síntomas oscila, según SCHWARTZ, entre algunas semanas y más de 35 años, por término medio unos 10, 8 años. La sensibilización puede tener lugar por inhalación o por vía oral, pero, dada la rareza de la alergia por cereales en el adulto de la ciudad, dejaremos de tomar en consideración esta última vía.

Las cifras de frecuencia de enfermedades alérgicas de los panaderos, a las que cabe agregar el asma y el eczema, oscilan, según datos industriales, entre un 10 y un 23 por 100, según otros informes entre un 10 y un 44 por 100 (BAAGE, van DISHOECK y ROUX HLAVACEK, SALÉN y JUHLIN-DANNFELT, etcétera).

Detrás de una alergia por harina se esconde con frecuencia una hipersensibilidad para los *ácaros de la harina* (ANCONA), otros parásitos, *moho blanco y hongos ustilaginiáceos* (HARRIS: Ustilago tritici, levis, avenae) y sobre todo para *productos correctores de la harina y blanqueadores* (como persulfato amónico, benzoilsuperóxido, borato potásico, fosfato cálcico, monocloramina, etc.). FIGUEROA TABOADA publica un caso de asma por ácaros (demostración del ácaro Carpoglyphus en el esputo) y destaca la importancia de esta enfermedad para la industria de productos alimenticios.

Las rinitis alérgicas de origen profesional, por uso pronunciado de *polvos* (peluqueros, actores, etc.) pueden ser provocadas por talco, óxido de cinc, raíz de iris pulverizada, harina de arroz, licopodio, lactalbúmina desecada, aceite de bergamota, mentol, etc.

De las variedades de polvo inorgánicas provoca el *polvo de cemento,* por lo general, inflamaciones crónicas en las vías respiratorias altas, siendo su acción en parte mecánica y en parte química, es decir, de naturaleza cáustica. MANCIOLLI, que exploró los 102 obreros de una fábrica de cemento, comprobó, sin embargo, en 6 una rinitis de tipo vasomotor con accesos de estornudos y a menudo secreción purulenta. Las cutirreacciones dieron en estos casos una hipersensibilidad frente al polvo de cemento, posiblemente una alergia para el cromo hexa- y trivalente.

2) Sistema bronquial

En la mayoría de los casos no se limitan las manifestaciones alérgicas a la cavidad nasofaríngea, sino que al propio tiempo se produce una irritación conjuntival más o menos intensa y una afectación de la mucosa de las vías respiratorias más profundas y, por cierto, como se dijo anteriormente, con una cierta dependencia del tamaño de las partículas de polvo. En su libro sobre Alergia y en el capítulo escrito por él mismo sobre asma bronquial expone HANSEN una tabla de los alérgenos por inhalación profesionales más importantes y los agrupa en 14 enfermedades asmáticas profesionales diferenciables etiológicamente.

Polvos orgánicos

La literatura sobre asma de los *panaderos y molineros,* así como la de los *cerveceros,* ha experimentado un considerable desarrollo durante los últimos años y sólo podemos mencionar aquí los hechos más importantes (entre otros. los de SHRONTS, HALPIN, GRIANTI y BARTALINI).

La sintomatología del asma de los panaderos no difiere esencialmente de la conocida clínica del asma bronquial, encontrándose con gran frecuencia —como se indicó ya anteriormente— simultánea o precedentemente una rinitis vasomotora con afectación conjuntival. El diagnóstico del asma de los panaderos viene dificultado por el hecho de no existir siempre una clara relación temporal directa entre la exposición a la harina y la crisis de asma, es decir, a partir de un asma monovalente se desarrolla un proceso reflejo con una mayor predisposición broncospástica frente a las más diversas causas subliminares. Anamnésicamente es notorio, por ejemplo, en los casos de DIEDERICHS, un comienzo gradual con ligeros síntomas alérgico-riníticos, hasta que después de un tiempo determinado apareció de una manera explosiva la primera crisis de asma.

Al igual que en las rinitis de los panaderos (véase pág. 862), tienen también aquí una gran importancia los hongos blancos (roya, tizón) que pueden encontrarse en el polvo de los graneros y en los molinos, en tanto que otros hongos blancos (Aspergillus, Penicillium) invaden más bien los cereales húmedos (JIMÉNEZ DÍAZ). Es posible además una hipersensibilidad para las *moscas, mosquitos* y *parásitos de la harina* (Climex Lectuarius, Coleóptero). Según DUKE, la causa del asma del molinero de trigo es una alergia para los pelos y células de revestimiento del grano de trigo. Según KLUNKER, el polvo de los molinos que se origina por la mondadura y molienda del trigo no debe equipararse con el polvo de harina, ya que el primero contiene elementos más finos y agudos, inorgánicos y orgánicos (polvo de piedra, partículas de hierro, restos de los tallos, etc.), mientras que el segundo se compone predominantemente de gránulos de almidón redondos.

La vía de la alergización sigue casi exclusivamente por la mucosa de la cavidad nasofaríngea y del árbol tráqueobronquial. Esto lo demuestran las pruebas realizadas por FREITAG en la mucosa nasal, a partir de la cual pudo provocar accesos de asma recidivantes en la alergia por centeno y trigo.

En una décima parte aproximadamente se produciría una desensibilización espontánea, mientras que en un 20 por 100 de los casos aumentaría la sensibilización. Los resultados de la desensibilización oscilan, según los datos de la literatura, entre un 0 y un 89 por 100, siendo de esperar el éxito sobre todo cuando el enfermo se aleja de su medio de trabajo durante la desensibilización terapéutica. Así, comunican HALPERN y MODOT sobre una desensibilización afortunada de un panadero con alergia polivalente a la harina de trigo. A fin de que la desensibilización no se prolongue demasiado puede intentarse, con las debidas precauciones de una observación clínica en el hospital, la «rush desensitization» de FREEMAN. Sobre las medidas generales para combatir el polvo, consúltese el capítulo especial (página 917).

En el llamado *asma profesional por pelos* son los propios pelos, escamas epidérmicas, ácaros, pequeños insectos, esporas de hongos blancos, los alérgenos desencadenantes. A este respecto son oficios peligrosos los siguientes: cazadores, guardianes de ganados, mozos de cuadra, pastores, etc. Así, comunica GILDAY el caso de un cuidador de ganado que sufría accesos de asma al entrar en una cuadra infestada de ratas. Se practicaron cutirreacciones con una solución antigénica básica al $1:10^{-6}$, apareciendo durante los 30 segundos siguientes a la primera cutirreacción con extracto de pelo de rata una disnea aguda. Se practicó una desensibilización eficaz con soluciones del 1:10.000 hasta el 1:1, de suerte que el cuidador de ganado pudo emprender de nuevo su trabajo en la cuadra sin ulteriores manifestaciones asmáticas. Los alérgenos desencadenantes del llamado *asma profesional por plumas* son las plumas limpias y sobre todo las sucias, además los ácaros, polillas, etc. Los obreros empleados en la preparación de colchones de plumas y en los establecimientos de limpieza, costureras, aprendizas de artes industriales, etc., pueden ser víctimas de esta afección. Es relativamente excepcional el asma de los apicultores, pudiendo obrar en este caso como desencadenantes del asma el veneno de abeja, los pelos y las escamas de los animales.

FIGLEY y ELROD publican una endemia de asma por *polvo de habas* aparecida entre los habitantes de una población situada en los alrededores de un molino de aceite. HANSEN observó una alergización profesional al *polvo de semillas de ricino* que pudo demostrarse mediante las llamadas tres pruebas. Como antígeno entra en consideración el *ricino* de las semillas. Pero, como sea que se tiene la impresión de que el ricino ejerce efectos tóxicos no solamente en los individuos a ello predispuestos, es decir, en los portadores de la diátesis alérgica, sino también sobre otros muchos individuos, si no sobre casi todos, ideó KÄMMERER para estos casos el concepto de «idiosincrasia isotóxica.

FIGLEY y RAWLING establecieron la existencia de reacciones alérgicas en los obreros de tostaderos de café, reacciones que desaparecían tras el cambio de sitio de trabajo. Pero las pruebas verificadas en estos enfermos no dieron evidencia alguna de hipersensibilidad a los componentes de los granos de café tostados o sin tostar, sino una hipersensibilidad para las semillas de ricino, tal como los mismos autores la habían comprobado anteriormente en los que trataban profesionalmente con ricino. Mientras que en el polvo de café verde de tres grandes tostaderos de café de los EE. UU. pudo demostrarse efectivamente la existencia de alérgeno-semillas de ricino, el polvo del café verde de Guatemala no contenía ningún alérgeno ricínico (COULSON, SPIES y STEVENS). Quizá tengan los granos de café y las semillas de ricino el mismo alérgeno de grupo. También en los molinos de semillas de soja pueden aparecer en los molineros manifestaciones asmáticas durante el proceso de la molienda (DUKE).

Los casos de asma profesional en los leñadores y aserradores, en carpinteros, etc. tienen una gran importancia práctica. Además de los barnices y aguafuertes, sobre los que volveremos por separado (pág. 897), es el polvo de *maderas autóctonas* y sobre todo *exóticas* el que puede provocar una alergia. El polvo de madera puro es generalmente inofensivo y provoca tan sólo

catarros secos de las vías respiratorias en el sentido de una bronquitis irritativa inespecífica.

En las afecciones asmáticas por polvo de madera se trata también con igual frecuencia de una bronquitis irritativa inespecífica en la que desempeñan una gran importancia las pequeñas astillas de madera de tamaño irregular y a menudo puntiagudas y de bordes afilados. A la irritación primaria mecánica y también inflamatoria de la mucosa bronquial, se injerta en las virutas húmedas una *hipersensibilidad secundaria* a los *hongos* o al *polvo*, de forma que se origina el cuadro clínico de una bronquitis con un componente asmático que ya nada tiene que ver con una alergia genuina al polvo de madera. KOELSCH y KOELSCH y LEDERER, basándose en investigaciones llevadas a cabo en instalaciones industriales, publican casos de lesiones pulmonares por *cáñamo*. Describieron la llamada fiebre del rastrillo que se iniciaba con sensación de opresión torácica, disnea, manifestaciones irritativas de las vías respiratorias superiores e inferiores, fiebre y escalofríos, generalmente al reanudar el trabajo después de los días de asueto, las más de las veces al comienzo de la semana. La causa de esta fiebre del cardador de cáñamo residía en la composición de la mezcla del polvo de las fibras. En las otras manifestaciones patológicas observadas se trataba de los catarros corrientes por el polvo de origen alérgico inespecífico. Las eventuales manifestaciones asmáticas (de los 139 explorados sólo 2 asmáticos después de 30 ó 37 años de trabajo) son debidas a la acción de proteínas vegetales o partículas de enriado que todavía adhieren a las fibras de cáñamo desecado. Roentgenológicamente se aprecian, según KAESTLE, las típicas, pero no características manifestaciones de una bronquitis crónica con peribronquitis, hilios grandes y densos y aumento del dibujo broncovascular basal. Hasta ahora no se han encontrado alteraciones silicóticas. Entre los 14 grupos profesionales en los que puede producirse una alergización incluye HANSEN al *asma por cáñamo y lino*, estableciendo todavía la clasificación en asma de los tejedores de lino y cordeleros, fiebre de rastrillo y asma del rastrillo.

El *algodón*, la lana con motas del arbusto del algodón (GOSSYPIUM), posee rara vez acción antigénica, pero la posibilidad de una sensibilización reside predominantemente en las hilaturas. HERMS publica el caso de un comerciante de algodón, hijo de una madre asmática, que sufría también de asma bronquial; se pudo comprobar en él una fuerte hipersensibilidad para el algodón peruano, en tanto que las cutirreacciones con seis otras variedades de algodón dieron resultados débilmente positivos. HANSEN recuerda que en una supuesta alergia por algodón hay que pensar también en una alergia por hongos blancos. Sobre el síndrome clínico del pulmón de algodón, se hablará más adelante (pág. 882).

MARCONI y colaboradores publican la aparición frecuente de asma bronquial combinado con manifestaciones irritativas nasales y conjuntivales así como manifestaciones dermatíticas en un *criadero de gusanos de seda*. Las cutirreacciones con polvo de mariposas resultaron positivas en una cuarta parte aproximadamente de los 100 obreros examinados. Se admite una alergia para los pelos y escamas de las mariposas del gusano de seda. FUCHS ha observado casos de *alergias a la seda* bajo la forma de bronquitis espásticas y ge-

nuinas crisis asmáticas en los obreros de una andana de hilado. La frecuente aparición de molestias asmáticas por la tarde le llevó a considerarlas como una consecuencia tanto de un mayor contenido en impurezas, como de oscilaciones del tono vegetativo. Según sus experiencias, el agente sensibilizante es la goma o barniz de la seda, la sericina.

El hilo de seda cruda se compone de fibroína, una materia fibrinosa que contiene también predominantemente glicocola, alanina, tirosina y leucina en muy pequeñas cantidades, sericina, pequeñas cantidades de cera y materias colorantes. Durante el proceso de hilatura espolvorea la sericina y llena la atmósfera de las naves de trabajo. En el segundo Congreso para la investigación del asma, celebrado en Salice Terme en 1955, presentó HANSEN una comunicación sobre bronquitis espástica en hilanderos y encarretadores, pero sobre todo en retorcedores de hilo y tejedores. En un Symposio sobre medicina del trabajo y alergia laboral celebrado en el año 1955, destacaba NOETZEL que durante la operación de devanado del ovillo mantenido en agua de remojo hirviente para hacerlo hilable y durante la operación de secado, se forma una neblina con un alto contenido en sericina, de suerte que en este departamento de la hilatura de seda resulta especialmente grande la posibilidad de que se produzca una sensibilización a la sericina. También pueden contener sericina los desperdicios; esto lo demuestran los jóvenes asmáticos de Padua que, tras la supresión de las antecamas fabricadas con desperdicios, mejoraron de sus molestias. Algunas fábricas de cobre y acero emplean seda y lino con el fin de impedir la aglutinación de los fragmentos de acero calientes. La acroleína que se forma ha provocado, según WITTICH, crisis de asma en 3 alérgicos por lo menos. En los obreros de manufacturas de tabaco se han podido observar casos de una genuina *alergia al tabaco* (WALKER, FEINBERG, JIMÉNEZ DÍAZ, RICH), aunque, según VAUGHAN, la goma tragacanto o la pasta de jarabe de maíz empledas en la fabricación de las hojas de revestimiento pueden actuar como desencadenantes de la alergia. Como antígenos pueden entrar también en consideración, además de las variedades de tabaco desecadas, los productos de combustión del humo del tabaco.

Productos químicos y materiales sintéticos

A través de la expansión creciente de la química sintética en el terreno de la preparación de materiales sintéticos se encuentran formas de asma desencadenadas por *substancias químicas* que a causa de su progresión ascendente despiertan el interés del médico de empresa. Pero es aquí precisamente donde resulta difícil saber si la substancia objeto de estudio constituye una noxa irritativa primaria, que anatomopatológicamente conduce a las típicas alteraciones de una bronquitis. o si se trata de un alérgeno que de momento no provoca ninguna alteración morfológica apreciable. HERZOG y PLETSCHER han publicado casos en los que la concentración o la duración de la inhalación del gas irritante industrial se halla en oposición con las alteraciones bronquíticas parcialmente graves que se aprecian al broncoscopio, como, por ejemplo, una bronquitis asmoide difusa en ambos pulmones con desaparición del epitelio vibrátil, de los cilios y fenómenos de descamación, histológicamente comprobado, tras una sola inhalación de oxicloruro de fósforo. Según el punto de vista de estos autores suizos, existen tres posibilidades patogenéticas de que se produzca un asma bronquial tras la inhalación de un gas irritante:

1. Aparición inmediatamente después de la inhalación: espasmo bronquiolar o estenosis bronquial por aumento de la secreción a causa de la irritación provocada por el gas.

2. Aparición constante por un contacto ligero, pero continuado con el gas irritante: alérgico.

3. Aparición tras un intervalo de varias semanas después de la inhalación del gas irritante sin nuevo contacto: alergia bacteriana frente a la invasión bacteriana secundaria o disnea espiratoria por colección de secreciones en los bronquíolos: de predominio bacteriano-alérgico secundario.

El *tricloroetileno*, un producto de limpieza y desengrase muy usado industrialmente, provocó en un trabajador, según GILBERT-DREYFUS, manifestaciones asmáticas típicas con síntomas tóxicos generales. Las pruebas con una dilución del 1 por 10^{-6} e incluso del 1 por 10^{-7} dieron lugar a intensos trastornos respiratorios de tipo asmático. LERMER exploró unos 1.000 trabajadores de una industria química en la que se trabajaba predominantemente con *1,2-dicloroetil-metiléter*. La mayor proporción de manifestaciones asmáticas correspondió a los empleados sometidos a la exposición de las combinaciones de cloro (entre otras las combinaciones clorofósforo); el tiempo medio de exposición fue de 13,5 años. También WEAVER hace observar la acción asmatógena de los gases que contienen cloro. HUMPERDINCK observó en un obrero metalúrgico un catarro nasofaríngeo, una bronquitis crónica, en parte asmoide, y accidentalmente crisis de ahogo tras una exposición de seis meses. La acción narcótica destaca aquí junto con las lesiones de la substancia nerviosa, siendo insignificante el componente sensibilizante.

No están tampoco completamente aclaradas todavía las relaciones existentes entre asma e inhalación de *vapores de azufre*. Así, en los obreros de una fundición de magnesio, sometidos a vapores de SO_2, pudieron apreciar SCHWARZ y BEINTKER la presencia de estenocardias, molestias bronquíticas asmáticas, manifestaciones irritativas por parte del estómago, etc. Es casi seguro que se trata en este caso más bien de manifestaciones irritativas crónicas de las vías respiratorias que de un verdadero asma por hipersensibilidad, disminuyendo la inhalación continuada de pequeñas cantidades de SO_2 el dintel de estimulación general frente a las diversas variedades de polvo. Análogamente ocurre en los tres asmáticos descritos por ROMANOFF en los que el bióxido de azufre escapado de unas cámaras frigoríficas había dado lugar a crisis en parte graves y de larga duración. Es interesante a este respecto el trabajo de BARSOTTI y PARMEGGIANI, quienes en trabajadores de las minas de pirita observaron la aparición frecuente de cuadros patológicos asmáticos. Como causa de los mismos se consideró al SO_2, el cual se libera en los diversos procesos de explotación. BERGMANN describe una genuina hipersensibilidad monovalente a los vapores de SO_2, como asimismo un asma por SO_2, que apareció tras 5 años de un eczema por bióxido de azufre, pero que ulteriormente perdió su especificidad.

En el llamado *asma de los soldadores* (CIRLA) se consideró como factor desencadenante al acetileno o sus impurificaciones procedentes del carburo de calcio. Es dudoso, sin embargo, que se trate aquí de una verdadera alergia.

Se concede una gran importancia a las *combinaciones aromáticas*, a cuyo frente se encuentran la parafenilendiamina, el colorante *ursol* de los peleteros y tintoreros. Es de un color negro intenso cuando se oxida ligeramente con una solución débil de agua oxigenada. Mientras que ERDMANN y VAHLEN llamaron ya la atención en 1905 sobre el hecho de que la acción tóxica de esta substancia no residía en una toxicidad primaria, CURSCHMANN, en 1921, hizo observar la acción alergizante de este colorante de pieles, comprobando su carácter alergénico mediante las pruebas de anafilaxia pasiva (inhalación de polvo de ursol tras la previa inyección de suero del enfermo) y activa en cobayas. Ya antes que él, había publicado GERDON, en 1920, un trabajo sobre

el asma bronquial anafiláctica de los tintoreros por la quinondiimina. STRAUBE observó una cosedora de pieles con típicas crisis de asma, las cuales aparecían cada vez que después de una larga pausa volvía a coser pieles. Las cutirreacciones eran todavía positivas con una dilución de hasta el 1:500 (0.05 ó 0,1 milímetro; una solución madre de ursol al 2 y medio por 100 con un 6 por 100 de H_2O_2 en la proporción de 1:1). Supone MAYER que el povo del colorante finamente pulverizado y desprendido de las pieles teñidas actuaba como alérgeno. KOETZING ha observado molestias asmáticas en las operarias de una peletería en la que por cierto no se utilizaba ursol. El aire de poniente traía, sin embargo, hasta allí las vaharadas de ursol procedentes de una peletería vecina en la que efectivamente se trabajaba con ursol. Según SHILKRET y SCHWARTZ, el componente activo, de acción antigénica, del polvo del colorante nada tiene que ver con la parafenilendiamina o el colorante de anilina, ya que las correspondientes pruebas de inhalación resultaron negativas. En el diagnóstico diferencial deben excluirse en los estados asmáticos de los peleteros, etc., las hipersensibilidades a la albúmina animal, pelos de animales y hongos que pueden quedar adheridos a los mismos. REISS, GAHWYLER y LUSTIG hacen observar, de todas maneras, en su reciente trabajo, que las comunicaciones sobre sensibilización a los colorantes de las pieles son más raras en estos últimos 20 años. Esto depende, según dichos autores, de que tanto los trabajadores de la industria correspondiente como el propio público están actualmente mejor informados por lo general sobre las reacciones alérgicas y que, asimismo, es mayor el grado de pureza de los reactivos químicos. Así, 1.024 hospitalizados que con anterioridad nunca habían empleado tintes fueron sometidos a pruebas de sensibilidad frente a un tinte negro del pelo con un 2,2 por 100 de parafenilendiamina ó 3,2 por 100 de paratoluilendiamina. Fue sorprendente comprobar que sólo 9 enfermos reaccionaron positivamente a una u otra de ambas soluciones o a ambas simultáneamente. Pero en este caso se trataba de enfermos hospitalizados y sometidos a tratamiento por motivos muy distintos. Aunque esta nueva comunicación de la literatura no permite formarse una norma de validez general con respecto a una sensibilización profesional cuando existe la correspondiente exposición laboral, sí tiene su importancia para que se pueda esbozar el significado de la alergia a los tintes del pelo.

El asma por *alquitrán, asfalto* y *aceite de creosota* (HASCHE-KLÜNDER) se encuentra a veces en los peones de carreteras y en los trabajadores de fábricas de alquitrán. Es muy frecuentes que las alergizaciones a los hidrocarburos saturados e insaturados existentes en el humo (WITTICH) se escondan tras una hipersensibilidad para el humo de la combustión de la madera, carbón, humo de tabaco, etc. THOMAS y WICKSTEN publican un caso interesante. Se trata de un joven de 26 años que tras la inhalación de vapores de alquitrán presentó una púrpura alérgica, hematuria y albuminuria. La sensibilización se había iniciado en la infancia por la masticación de alquitrán, dando resultado positivo las pruebas cutáneas con una pomada de carbón-alquitrán. A través de este caso, que no pertenece en realidad al capítulo de la alergia profesional, sólo hay que destacar la elevada capacidad sensibilizante de los productos de alquitrán. PANTRIZEL y LOPES describen la intensa capacidad alergizante de los

terpenos de tipo alquilo. Las sensibilizaciones frente a estas substancias aumentan de día en día, siendo estas últimas extraordinariamente traicioneras por su aroma en cierto modo agradable. La alergización no se produce solamente por contacto directo (por ejemplo en la industria de perfumería), sino que puede producirse también desde lejos por el uso regular de perfumes.

A causa del empleo técnico creciente de las *lacas DD-(Desmodur-Desmophen)* y de los *productos espumosos,* aparecen cada vez con mayor frecuencia en la literatura voces, en parte de advertencia, indicando la nocividad de estas substancias. Se trata de productos artificiales a base de poliuretano que se origina a partir del inofensivo poliestern (desmophen) y del di- o poliisocianaten (desmodur) bajo la acción de los catalizadores. REINL observó casos graves, incluso un caso de muerte, en la preparación de productos espumosos. SCHÜRMANN, en un Symposio sobre medicina del trabajo y además en un trabajo propio del año 1954, comunicó toda una serie de casos patológicos en parte muy graves, incluso de evolución fatal. Así, por ejemplo, enfermaron entre otros un barnizador a pistola y un pintor empleado en la industria farmacéutica con típicas manifestaciones asmáticas. La muerte sobrevino en uno de los casos en «Status asthmaticus» y en el segundo caso observado por REINL, bajo los síntomas de un enfisema grave con insuficiencia cardíaca derecha. Anatomopatológicamente se observa intensa bronquitis con eosinofilia hística, edema pulmonar inflamatorio pronunciado con focos neumónicos. WOODBURY ha publicado recientemente 8 casos observados en una fábrica de productos artificiales en los que, tras varios meses de actividad en una atmósfera de toluilendi-isocianato, presentaron un cuadro patológico broncospástico asmatiforme de gravedad oscilante. El cuadro cesó con el alejamiento de los obreros de los departamentos de fabricación. EHRLICHER, de la Policlínica médica de la Farbwerke Bayer AG. en Leverkusen, hace observar que en estos cuadros patológicos se trata en esencia de una acción tóxica primaria del toluilendi-isocianato sobre los epitelios de las vías respiratorias, pero que en determinados casos cabe atribuir a estos productos un efecto sensibilizante.

Pero hasta qué punto quedan todavía por aclarar los problemas relacionados con la alergia-desmodur, lo demostró la discusión que se entabló tras la comunicación de BRAUN (Heidelberg) sobre la alergia-desmodur en el segundo Symposio de 1955 sobre Alergias Profesionales.

BRAUN observó un trabajador de 37 años empleado en un departamento Vulkollan que, tras algunas semanas de empleo, enfermó de asma bronquial, apreciable todavía 16 semanas después bajo la forma de enfisema pulmonar y extensa bronquitis; existía un trastorno de la conducción en el ventrículo derecho como signo de una sobrecarga del corazón derecho. Una prueba cutánea con desmodur 15 más aceite de oliva a partes iguales (tiempo de aplicación 24 horas) resultó positiva a los tres días. No se consiguió la transmisión pasiva de anticuerpos.

FRIEBEL llevó a cabo pruebas de inhalación en cobayas que provocaron la aparición de lesiones tóxicas en las mucosas (hiperplasias, bronquitis obliterante, neumonías, etc.). También FUCHS y VALADE, que publicaron un estudio clínico y experimental a base de algunos casos de intoxicación con desmodur T, son de la opinión de que no se trata de una alergia, sino de la acción tóxica de una substancia química. De 12 trabajadores que en los laboratorios estaban expuestos a la atmósfera del desmodur, enfermaron 9 relativamente en poco tiempo con tos seca, lagrimeo y manifestaciones nerviosas generales. Análogos síntomas se reprodujeron en perros, conejos y cobayas.

En el ámbito de la medicina laboral ha adquirido actualmente importancia el *ácido ftálico*. La mayor parte del anhídrido del ácido ftálico sirve para la preparación del éster del ácido ftálico, que se emplea como suavizador en la industria de productos artificiales y lacas. La naftalina técnica es el producto de origen del anhídrido del ácido ftálico, que por oxidación en el aire con un contacto que contiene pentóxido de vanadio, se convierte en los blancos cristales de ácido ftálico. El anhídrido crudo del ácido ftálico contiene, según datos de algunos autores, cantidades variables, aunque pequeñas, de anhídrido del ácido maleínico y naftoquinona (LÖWEN). En los trabajadores de esta fábrica se observan manifestaciones irritativas de la mucosa bronquial, las cuales pueden conducir a una bronquitis de tipo asmoide muy rebelde. KERN publica el caso de un químico que contrajo molestias asmáticas al trabajar con ácido ftálico. Estas molestias aparecían a primeras horas de la tarde, se acentuaban progresivamente y desaparecían de nuevo muy rápidamente al abandonar el enfermo los locales de la fábrica. Las cutirreacciones con cristales de anhídrido de ácido ftálico producían intensas reacciones locales (incluso con una solución alcohólica al 1 por 100) con intensa formación de seudópodos y la reacción papulosa. También fue positiva la prueba de Prausnitz-Küstner, lo cual representa, según KERN, un hecho excepcional, ya que de lo contrario apenas es dable observar una anafilaxia positiva con un cuerpo acetilado. No está todavía aclarado si en las reacciones con suspensiones de cristales de anhídrido de ácido ftálico se trata realmente de una reacción alérgica o de una reacción por cuerpo extraño.

En los últimos años se conoce cada vez mejor la alergia a los *productos de espolvoreamiento a presión*. FOWLER y BOHNER y colaboradores en los países americanos, HOSCHEK, LEDERER (Comunicación del Congreso de los Médicos de Empresa del Estado, mayo de 1950), ALBRECHT y HUMPERDINCK en Alemania y BRUUSGAARD en los países escandinavos, han comunicado casos de asma profesional en operarios de imprenta. Mediante aparatos de espolvoreamiento, acoplados a la máquina de imprimir, se inyecta a presión desde arriba y de un modo discontinuo diversos líquidos entre los pliegos de imprenta que salen todavía húmedos de las máquinas a fin de que mediante una delicada capa de separación no se peguen las hojas unas con otras. Según FOWLER, en la impresión en colores se emplea una solución de goma acacia en alcohol isopropílico y también en Alemania se venía empleando hasta hace poco una solución de goma arábiga en una mezcla de agua y alcohol. Las manifestaciones patológicas, que ALBRECHT y HOSCHEK describen con especial minuciosidad, consistían en sequedad de la cavidad nasofaríngea, ardor en los ojos, tos seca y opresión difusa en epigastrio. Estos síntomas aparecían en relación temporal con la pulverización y desaparecían tras el fin de semana o de unas vacaciones; se observó también eosinofilia en sangre. Roentgenológicamente existían en la mayoría de los casos signos de una bronquitis crónica con aumento de la trama, especialmente en ambos campos pulmonares inferiores. Las cutirreacciones con una solución esterilizada y diluida de goma arábiga al 1:100, las escarificaciones con una pulverización en seco del polvo de imprenta o con 0,1 ml de goma arábiga en n/NaOH y las pruebas de inhalación con cantidades mínimas del alérgeno, hablaban claramente en favor de que existía una alergia a la goma arábiga. Pertenecen también a este lugar las manifestaciones irritativas de origen alérgico por inhalación de *Karayagummi*, que como sustitutivo de la goma arábiga y de la goma de acacia se obtiene de varios árboles de las Indias Orientales y se utiliza en la preparación de tintas de imprenta, substancias adhesivas, etc. RINKEL, RANDOLPH y ZELLER han publicado trabajos sobre este tema. STERLING publicó el caso de

un noticiero que, además de una alergia bacteriana, padecía una hipersensibilidad para el tabaco, perfumes, insecticidas y, sobre todo, para la tinta de imprenta, la cola y el material adhesivo; al cambiar de trabajo desapareció por completo todo el complejo sintomático.

KIRSCHENHEUTER valora muy poco la posibilidad de una acción nociva o de alergización por los modernos *medios de inyectar laca a presión*, no habiendo comprobado en los operarios por él investigados, manifestaciones asmáticas típicas. En cambio, observó HOLTZMANN un asma bronquial genuina en un barnizador y en un contramaestre que tenían que retirar las máquinas recién barnizadas de la sala de barnizado. También BAADER comunica casos de asma, urticaria, diarreas y fiebre en operarios que manipulaban *lacas para el suelo* y *productos para desellar* cuya base consistía en *isocianatos*. A menudo pueden aparecer también, junto a una alergización, manifestaciones tóxicas generales, como depresión psíquica y disminución de la capacidad de rendimiento y otros síntomas generales no característicos, tal como pudo observar JORDI en aprendices de barnizadores a los dos o tres años de trabajar y bajo el aspecto de síntomas precoces.

Tiene, asimismo, importancia práctica la hipersensibilidad al *agua oxigenada* y, por cierto, no solamente para los pertenecientes al gremio de peluqueros. BARSOTTI observó en una fábrica en la que se preparaba agua oxigenada, la aparición frecuente de asma bronquial. La atmósfera de los distintos departamentos contenía ácido sulfúrico, amoníaco, peróxido y ozono, aunque sus concentraciones se encontraban por debajo del límite de nocividad; la relación causal entre la exposición profesional y las manifestaciones patológicas era evidente. Mediante cutirreacciones pudo comprobar en más de la mitad de los casos una hipersensibilidad al persulfato amónico, mientras que permanece todavía incierta la importancia alergizante del agua oxigenada. FEINBERG publicó el caso de una peluquera que como líquido de ondulación empleaba una solución de semillas de acacia, tragacanto y lino y que tuvo crisis asmáticas durante dos años. La importancia de la diátesis alérgica, cuando existe una tara familiar, aparece aquí con especial claridad: la abuela y un tío eran asmáticos, los dos padres eczematosos. Cutirreacciones intensamente positivas con la solución ondulante. También BULLEN comunica un caso de rinitis vasomotora a la goma-karaya como componente de la solución ondulante, al igual que FIGLEY.

Metales

Las manifestaciones alérgicas del tracto respiratorio por *metales* y sus aleaciones han adquirido durante estos últimos años una importancia cada vez mayor. Al frente se encuentran las afecciones provocadas por el *cromo* y sus combinaciones. La obtención del cromo se realiza a partir del mineral de hierro al cromo, cuyo cromo trivalente se transforma en el grado hexavalente del cromato o bicromato. Las combinaciones del cromo, como el ácido crómico, el mono- o bicromato sódico o potásico, el cromato de cinc, etc., se emplean extensamente en la industria, como, por ejemplo, en la preparación de acero-cromo-níquel, en la industria de los cromados, curtiduría, en la ela-

boración de pieles, en la industria textil, del vidrio y de la porcelana (preparación de colores sólidos), en la grabación al aguafuerte de papel, piedras y metales en las industrias gráficas, en la industria del caucho, en los productos de conservación de la madera y de los metales. De las acciones alérgicas de las combinaciones del cromo hay que separar las causticaciones de la piel y de las mucosas, entre las cuales cabe incluir la formación de ulceraciones cutáneas, las ulceraciones de la mucosa de la cavidad nasofaríngea (sobre todo, las perforaciones del tabique nasal). Hay que mencionar también aquí la conocida acción cancerígena de las combinaciones del cromo sobre el tejido pulmonar. De estas manifestaciones clínicas, que nada tienen que ver con la alergia, hay que separar las irritaciones de las mucosas, que no rara vez aparecen sobre la base de una hipersensibilidad al cromo. Así, comunica BROCH sobre dos casos de una fundición de hierro a cromo que presentaban un asma típica con una hipersensibilidad cutánea demostrable frente al trióxido de cromo y al polvo de cromo metálico. Con la seguridad de un experimento se pudo provocar una crisis asmática típica tras la inhalación de vapores de trióxido de cromo, siendo especialmente peligroso el humo procedente de los hornos de fundición. El tiempo de exposición hasta la aparición de las primeras molestias ascendió hasta 10 años. CARD comunica el caso de una operaria de un establecimiento galvánico con graves crisis asmáticas que tenía que niquelar y cromar objetos y se hallaba expuesta a los vapores procedentes de los baños de cromo; para el pulimento utilizaba un polvo que contenía óxido de cromo. Las cutirreacciones con bricomato y cromato desencadenaron graves crisis de asma. Casos semejantes de asma bronquial en galvanizadores, provocados por ácido crómico, han sido publicados también por GOEBEL, BERGMANN, MEYER y WITTICH. Para la comprobación de una alergia al cromo aconsejaba MOEBEST pruebas epicutáneas con parches de bicromato potásico al 1/2 por 100 ó de una solución de ácido crómico al 1/2 por 100.

No hay que olvidar, a este respecto, la alergia respiratoria al *mercurio*, la cual puede observarse, no solamente en enfermos (termómetro clínico), sino también eventualmente en los operarios encargados de la fabricación de termómetros de mercurio. HANSEN ha observado en enfermos una alergia respiratoria, pero también cutánea, al mercurio. La sensibilización tuvo lugar por la inhalación de mercurio procedente de una enferma de la misma sala tratada con fricciones mercuriales. El cuadro clínico fue desencadenado ulteriormente por residuos de una solución de sublimado que como desinfectante adhirieron a los termómetros. En el reciente tratado de alergia de HANSEN insiste también GRONEMEYER en el capítulo sobre Alergia medicamentosa, en que el mercurio actúa como un alérgeno agresivo.

En un trabajo detallado de MASSMANN y OPITZ, que tiene por base 12 casos observados, se describe la *alergia al platino*. En los talleres se elaboraba el platino crudo o viejo. El platino contaminado se disuelve en cubetas de porcelana, calentándolo con agua regia, que lo convierte en ácido cloroplatínico y, tras la evaporación de los ácidos con cloruro amónico, se precipita bajo la forma de una sal amoniacal. Después de evaporar el líquido que sobrenada, se deseca la sal amoniacal de platino residual. El platino metálico y sus combinaciones pueden penetrar en el organismo por tres vías distintas:

1. Las combinaciones de platino son arrastradas durante la evaporación y son inhaladas o bien entran en contacto con la piel, bajo la forma de gotitas.

2. La sal amoniacal de platino desecada puede espolvorear al ser trasegada.

3. El polvo de platino metálico espolvorea al ser triturado y puede inhalarse.

En los 12 obreros enfermos existían manifestaciones irritativas de las vías respiratorias altas, rinorrea, estornudos y picor de garganta. El tiempo de exposición oscilaba entre 1 mes y 2 años. Con anterioridad habían publicado KARASEK y KARASEK casos de enfermedad por sales de platino, y HUNTER, MILTON y PERRY encontraron en 52 de 91 trabajadores que manipulaban sales de platino complejas, manifestaciones irritativas de las vías respiratorias. ROBERTS estableció el concepto de *platinosis* y distinguía clínicamente un tipo cutáneo y un tipo respiratorio. Su opinión de que todos los operarios tienen una platinosis, si bien clínicamente latente las más de las veces, es quizá exagerada. El 60 por 100 de los casos examinados mostraban, según sus apreciaciones, síntomas alérgicos, como, por ejemplo, una irritación de intensidad variable de las vías respiratorias altas y sobre todo asma y dermatitis. El 40 por 100 estaban virtualmente libres de síntomas, aunque presentaban inyección de los vasos conjuntivales. Existía, además, una cierta tendencia por parte de la mucosa de las vías respiratorias altas a la hipertrofia linfática, así como una linfocitosis relativa del hemograma. La esencia de la platinosis consiste en una ligera irritación química con inflamación crónica de todo el tracto respiratorio, posiblemente en el sentido de una fibrosis pulmonar inofensiva. Sobre la misma puede injertarse una típica alergia al platino, que entonces puede afectar, ya sea a la piel y al tracto respiratorio, o bien a éste exclusivamente. Los individuos rubios, pelirrojos, de ojos azules, piel fina y delicada, con tendencia a los nevos, pecas u otras anomalías de la piel, muestran más tendencia, según ROBERTS, a la alergia al platino que los individuos morenos; ésta es una comprobación que puede aplicarse, por lo demás, a las restantes alergias. Las pruebas de escarificación con diluciones crecientes de cloroplatinato permitieron demostrar la ausencia de sensibilidad al platino antes de la iniciación del trabajo. En cambio, los trabajadores con síntomas progresivos de una platinosis mostraban una hipersensibilidad creciente a la solución de cloroplatinato. Ante la importancia creciente de la alergia al platino propone ROBERTS la práctica sistemática de pruebas de escarificación y comprobar el estado de sensibilidad media del personal, representando en este caso la dilución límite la de 1 por 10^{-2}, por encima de la cual hay que admitir una sensibilización creciente.

Tampoco está claro si el *aluminio* puede provocar un asma genuina. RIEDL publica el caso de un trabajador de una fábrica de duraluminio en el que, además de manifestaciones bronquíticas, aparecieron crisis asmáticas. De todas maneras, faltan las decisivas pruebas de hipersensibilidad. Por lo tanto, juntamente con FILIPO, quien sólo vio irritaciones mecánicas de las vías respiratorias en 100 obreros del aluminio, hay que ser bastante escépticos en cuanto a la existencia de un asma por alergia al aluminio. La ausencia de crisis frecuentemente observada en viejos trabajadores y la predilec-

ción de las mismas por los jóvenes obreros entre los 20 y 30 años y en sujetos con un breve tiempo de actividad profesional indicaría, sin embargo, según JAMIN, un factor alérgico causal (véase también EHRECKE). Son interesantes a este respecto las pruebas en serie realizadas por EVANG en trabajadores noruegos, que al estar ocupados como fundidores en la fabricación de aluminio, se hallaban expuestos preferentemente a la criolita Na_3 Al F_6 Al O_3 y bajo la forma de polvo y vapor. Encontró una eosinofilia, una linfocitosis relativa, desviación a la izquierda de la serie blanca, así como una elevación del índice colorimétrico, habiendo observado una frecuencia de asma bronquial unas 10 a 14 veces superior en los trabajadores de aluminio por comparación con el promedio de la población. Se pudo excluir roentgenológicamente la existencia de una fluorosis ósea, que cabía sospechar ante la composición química de la criolita. Dado que en los alrededores de los hornos de aluminio se comprobó la presencia de productos de destilación, tales como alquitrán, pez, etc., no puede decirse con seguridad si ha existido en este caso una genuina alergia al aluminio, sobre todo al no haber realizado pruebas de aislamiento del alérgeno.

Del cuadro patológico de la bronquitis asmática por alergia al aluminio hay que separar el *pulmón de aluminio,* en el que, entre otras lesiones, pueden aparecer alteraciones parenquimatosas claramente circunscritas, debidas al depósito del polvo fino de aluminio. Se trata aquí de acciones coloidoquímicas del ion aluminio sobre el tejido pulmonar y no de reacciones alérgicas.

Desde el punto de vista informativo tiene interés aquí el caso de un machacador de aluminio que había trabajado 10 años como triturador de aluminio y que, tras 4 años de exposición al polvo fino de aluminio, fue presentando manifestaciones asmáticas progresivas. Una observación clínica de breve duración en el Hospital de Munich-Nymphenburg dio cutirreacciones negativas al aluminio y sus combinaciones. En cambio, aparecieron reacciones positivas a los alérgenos de la vida diaria (como hongos blancos, etc.). Las pruebas de inhalación no fueron bastante fidedignas. No existía un pulmón al polvo de aluminio genuino. Es probable que la irritación mecánica de las vías respiratorias por el polvo de aluminio hubiese preparado el camino a una bronquitis asmática crónica, de suerte que desde el punto de vista del seguro social debía rechazarse la existencia de una enfermedad profesional.

MUKOSSEJEWA investigó el estado de las vías respiratorias altas en trabajadores ocupados en la fabricación de *magnesia usta.* En la mayoría de los trabajadores encontró una hiperemia de la mucosa provocada por el depósito de óxido de magnesio. No se encontraron manifestaciones asmáticas típicas.

Pertenece también a este lugar la observación realizada por SJÖBERG en 36 trabajadores que estuvieron expuestos durante unos 8 años al *pentóxido de vanadio.* Las molestias consistían en parte en una bronquitis asmatiforme juntamente con disnea y astenia. Sin embargo, también cabe aquí pensar en la mayoría de las bronquitis por polvo con componente asmático en una irritación primaria por el polvo, originándose después, secundariamente, una alteración broncospástica. No está todavía aclarado si se trata de procesos genuinamente alérgicos. Con todo, merece citarse este trabajo para ser completos.

Dado que las formas de asma profesional más importantes para la medicina laboral han sido ya citadas, será conveniente añadir algunas consideraciones patogénicas generales. En las noxas químicas, por ejemplo, substancias gaseosas, o metales, y sus combinaciones orgánicas o inorgánicas, será preciso distinguir la acción puramente alérgica de la acción combinada tóxico-

alérgica de la puramente tóxica (denominada también por KÄMMERER tóxico-primaria o isotóxica), hecho sobre el cual se insistió repetidamente al describir las diversas afecciones alérgicas profesionales del aparato respiratorio. Como alérgeno puede actuar, tanto la molécula en su totalidad, como un grupo atómico aislado de la molécula, siendo siempre los puntos de ataque las proteínas celulares hísticas. Son posibles en este caso las lesiones primarias, tales como un trastorno de los fermentos celulares, destrucción de la especificidad de grupo y alteraciones de ciertas peculiaridades estructurales. La proteína así modificada actúa como un endoalérgeno de origen autotóxico. Pero es también posible que la noxa química, con ayuda de las proteínas propias del organismo, se convierta, como «férula», en un antígeno total complejo. En las distintas agrupaciones atómicas puede tener ya importancia, por ejemplo, la posición recíproca de los grupos amino en el sistema cíclico. Volveremos a insistir sobre este tema más adelante (pág. 909), al hablar de la alergia cutánea a la novocaína de los dentistas. En la acción combinada tóxico-alérgica de los productos gaseosos o vapores metálicos suele ocurrir que la substancia en cuestión provoque una irritación tóxico-inflamatoria primaria de los endotelios mucosos. Todo el dispositivo celular aparece relajado, de suerte que el agente químico penetra más fácilmente a través de las substancias quitinosas intercelulares y puede propagarse por la vía de los capilares dilatados. Pero también por la vía nerviosa refleja puede originarse tras de la lesión tóxica del sistema vegetativo un asma refleja inespecífica.

Neumoconiosis y alergia

Entre las neumoconiosis genuinas y los procesos alérgicos existen ciertas relaciones aún no totalmente esclarecidas. Como es sabido, el polvo más peligroso en el sentido de provocar una neumoconiosis es el que contiene *bióxido de silicio libre bajo la forma de ácido silícico libre*. La importancia de un componente alérgico en el proceso silicótico fue destacado, sobre todo, por parte de los anatomopatólogos (CEELEN), ya que la estructura histológica de un nódulo silicótico con las típicas alteraciones hidrópicas del tejido conjuntivo hialino muestra una gran semejanza con un nódulo reumático o con un foco amiloide, sobre lo cual llamó KOCH especialmente la atención. Se pensaba en la posibilidad de que los depósitos hialinos en el tejido silicótico pudiesen ser el producto de una reacción antígeno-anticuerpo. Como antígeno hay que considerar entonces a los productos de la desintegración hística que se originan por la acción del ácido silícico, que después, con el ácido silícico cristalino, se convierten en el antígeno total de la unión ácido silícico-proteína. Pero también desde el punto de vista clínico se aportaron algunos datos que hablaban en favor de la intervención de ciertos momentos sensibilizantes en el proceso silicótico. Fue sobre todo la notable diferencia de sensibilidad frente a la exposición al polvo, en igualdad de condiciones de trabajo, lo que hizo pensar en que los cambios de receptividad precedentes a los cambios experimentados por el organismo era lo que determinaba esta distinta capacidad de reacción. Así, por ejemplo, insiste sobre todo la escuela francesa en que una infección tuberculosa precedente determina una modificación del

estado reactivo inmunobiológico, de forma que la silicosis «se realiza» más fácilmente. También HABEEB, quien trata de la acción alérgica del silicio dentro del marco de la patogenia de la silicosis, realza tres demostraciones clínicas de una acción sensibilizante del silicio: 1. El silicio coloidal tiene una acción broncoconstrictora. 2. La adrenalina suprime la disnea y el broncospasmo en los silicóticos. 3. La histamina provoca disnea y dificultad respiratoria en los silicóticos. En oposición a ello, PRINCI pudo provocar, desde luego, un broncospasmo genuino tras la inhalación de silicio, pero carecieron de eficacia los antihistamínicos. También tiene importancia, a este respecto, los trabajos de KOCH, en los que investigó la acción de diversas formas de ácido silícico en los conejos sensibilizados con albúmina de huevo, ácido nucleico o gripcalin. Mediante inyecciones subcutáneas de cuarzo pulverizado en conejos prolongadamente sensibilizados, se pudo provocar, en un tiempo relativamente breve, la formación de típicos nódulos silicóticos en el tejido subcutáneo. A través del estado de sensibilización frente a una albúmina extraña se produjo una desviación reaccional frente al ácido silícico coloidal, manifestándose la tolerancia a las cantidades pequeñas y medianas bajo la forma de una mayor formación fibrosa y a las cantidades grandes como una tendencia a la necrosis en forma de quistes pastosos. Todo el proceso se concibe — quizá no muy exactamente — como una manifestación paralérgica. Y decimos que el término no es muy exacto, porque sólo podríamos calificar de paralérgico a dicho proceso, en sentido estricto, cuando la alergia primaria, a la albúmina de huevo, por ejemplo, diese lugar también a una cierta alergia para el ácido silícico. Una menor resistencia general del tejido frente a la afección silicótica, es decir, sin reacción antígeno-anticuerpo, no representa todavía una alergia. Es interesante también, a este respecto, el trabajo de ANTWEILER y HIRSCH, quienes para la producción de anticuerpos emplearon un preparado de ácido silícico a base de un ácido oligo- y polisilícico amorfo y disuelto finamente pulverizado. Sin embargo, no fue posible obtener una demostración clara y evidente de anticuerpos con la prueba de precipitación y aglutinación. A resultados análogos llegaron también FRIEDBERG y LENDLE, quienes estudiaron el problema de eventuales reacciones de tipo anafiláctico por la acción del cuarzo y de las combinaciones de ácido silícico sobre el suero y el organismo en totalidad. Las fracciones del ácido polisilícico, que en el tubo de ensayo provocan una clara precipitación de la albúmina, se inyectaron a ratas, cobayas y conejos, y se intentó después demostrar la formación de anticuerpos mediante el fenómeno de Arthus o mediante la prueba de Schultz-Dale. Pero no se pudo reconocer sensibilización alguna ni en los vasos cutáneos ni en el intestino aislado. Tampoco el cuarzo presentó capacidad marcada alguna para la formación de anafilatoxina por comparación con la insulina.

A pesar de esta interpretación, todavía no unitaria, debería presentarse quizá más atención, al considerar la patogenia de la silicosis, a los problemas de la prealergización o a la alergización simultánea de los silicóticos. Pues es posible observar a menudo en clínica que una bronquitis asmática de origen bacteriano o inhalatorio, y sin duda independiente de la silicosis, influye desfavorablemente sobre el curso de un proceso silicótico. La bronquitis que acom-

paña al proceso neumoconiótico se considera por muchos autores como una irritación por cuerpo extraño de naturaleza puramente mecánica. Estas cuestiones aquí esbozadas son difíciles de captar, porque las cutirreacciones con diluciones de ácido silícico no pueden realizarse, debido a la formación de granulomas por cuerpo extraño.

Según ROELSEN, la silicosis se halla rara vez asociada a la bronquitis espástica, contrariamente a lo que sucede con el enfisema. WIESINGER pudo realizar las mismas observaciones en los mineros de Aquisgrán. El mayor contenido en humedad representaba una protección relativa frente a una silicosis grave, debido a una especie de lavado acuoso de los pulmones. Según PARRISIUS, la frecuencia del asma es tan escasa en los mineros, porque los asmáticos viven ya en el momento de la elección de oficio manifestaciones de su constitución, es decir, de su diátesis alérgica, y evitan, por lo tanto, este oficio. TRAUTMANN, que se ocupó de las relaciones entre silicosis y bronquitis o asma. estableció en los distintos períodos de la silicosis una repartición porcentual aproximadamente igual del asma bronquial típica.

La inhalación de polvo, en la que tiene una importancia secundaria, el contenido porcentual de ácido silícico, representa, según LENT, una irritación puramente mecánica de la mucosa bronquial, a la que se responde con contractura de la musculatura lisa y una mayor producción de moco.

TABLA 3

Repartición de la bronquitis en los distintos períodos de la silicosis

Número de sujetos examinados	Silicosis	Bronquitis	%
1.154	0 - I	60	5,2
1.000	I	62	6,2
707	II	70	9,9
1.020	III	560	54,9

TABLA 4

Repartición del asma bronquial en los distintos períodos de la silicosis

Silicosis	0	0 - 1	I	II	III
Asma bronquial	5 = 0,44 %	5 = 0,43 %	4 = 0,40 %	3 = 0,42 %	5 = 0,49 %

En la bronquitis asmática de los obreros empleados en las canteras de alabastro de Italia, tal como fue observada por MANFREDI, debe de haberse tratado también, sin duda, de una acción por cuerpo extraño puramente mecánica.

A pesar de esta toma de posición negativa por parte de numerosos especialistas en silicosis con respecto a un componente alérgico en la respuesta del parénquima pulmonar al polvo que contiene ácido silícico, se insiste por

parte de autores americanos (SJÖBERG, entre otros) en que debería prestarse más atención a los procesos alérgicos en las neumoconiosis.

WENDE publicó recientemente 3 casos de afecciones asmáticas observados en una fábrica de *botones de nácar*. GENKIN había publicado ya, en 1931, 6 casos de asma observados entre un total de 300 operarias de objetos de nácar. El nácar es la capa interna y brillante que existe en la concha de los moluscos, y que, además de indicios de ácido silícico, contiene un 54,4 por 100 de óxido de calcio (GENKIN) o un 94-97 por 100 de carbonato cálcico (WENDE). Los cristales de carbonato cálcico (Aragonita) se mantienen unidos mediante una escleroproteína, la choncholina, una proteína similar a la quitina. La naturaleza alérgica de estos casos patológicos no está todavía asegurada. GENKIN rechaza la etiología alérgica, ya que las cutirreacciones fueron negativas y ni aun el cambio de sitio de trabajo reportó mejoría alguna de las molestias asmáticas en una enferma. Tiene interés, a este respecto, el caso de una alergia al *polvo de concha de ostra*, diagnosticado por GRONEMEYER, en el que había polvo de pulimento de metales mezclado con el carbonato cálcico. En tanto que las cutirreacciones con polvo de conchas de ostras fueron negativas, las pruebas dieron resultado positivo al mezclar el polvo con suero. Según HANSEN, se trataría en este caso de una alergia genuina. ANTONA y WESTON publicaron la presencia de una hipersensibilidad a la *sepia* en dos obreros, uno de los cuales era un orfebre y el otro estaba empleado en una joyería. También puede provocar alergia el esqueleto de la sepia utilizado como pulimentador (HANSEN).

Las afecciones alérgicas de las vías respiratorias profundas, debidas a *antibióticos*, pueden afectar a los grupos profesionales siguientes: enfermeros y enfermeras, médicos, farmacéuticos y boticarios y los trabajadores de las industrias farmacéuticas. KALLÓS y KALLÓS-DEFFNER describen detalladamente, en el tomo III de «Fortschritte der Antibiotica et Chemotherapia», la sensibilización por sulfamidas. Mientras que antiguamente se inculpaba, por lo general, a las impurificaciones de los preparados comerciales, se han publicado en estos últimos tiempos casos cada vez más frecuentes de alergia a la *novocaína*, ya que los anestésicos sirven a menudo de aditamentos a los preparados-depósito. También puede actuar como alérgeno el aceite de sésamo o de cacahuete, que figura en la penicilina-depósito. VOLINI, entre otros, pudo demostrar de qué manera influyen sobre las propiedades sensibilizantes las agrupaciones atómicas en la molécula. Mientras que la *penicilina G* (Benzilpenicilina) puede desplegar una fuerte acción sensibilizante sobre la piel y las mucosas, la *penicilina O* (Alilmercaptometilpenicilina), con las mismas propiedades bacteriostáticas, carece de acción alergizante. En general, los casos de asma por penicilina genuinos entre el personal sanitario son relativamente excepcionales. Suelen predominar las afecciones cutáneas, sobre lo cual volveremos más adelante (p. 906). Son más frecuentes las reacciones alérgicas de la mucosa de las vías respiratorias superiores, laringe-edema de la glotis, manifestaciones irritativas de la conjuntiva con eritema periorbitario. Con todo, describe ROBERTS dos casos de verdadera alergia a la penicilina de tipo respiratorio. Aparecieron típicos estados asmáticos, costras nasales, lagrimeo, tos nocturna espástica y cefaleas frontales. Las cutirreacciones se realizaron

de la manera siguiente: de la solución madre de 800.000 E/ml agua dest. se prepararon diluciones del 1 por 10^{-1} hasta el 10^{-4}, pruebas de escarificación con 0,6 ml de estas diluciones. En todos aparecieron reacciones positivas después de 20 minutos, mostrando los sitios escarificados con las concentraciones más fuertes de eritema e induración como reacción tardía. También con otros antibióticos se han publicado casos análogos, habiendo observado, por ejemplo, HOSCHEK, así como COHEN y GLINSKY casos de asma por *estreptomicina*.

ROSENBERG comunica sobre una hipersensibilidad al *sulfatiazol* en dos enfermeras que presentaron estados asmáticos. Mientras que las cutirreacciones fueron negativas con el medicamento, dieron resultado positivo con el clorhidrato de 2-aminotiazol o con cloruro acetilsulfanílico, posiblemente productos de desintegración del organismo.

Tienen especial importancia las hipersensibilidades de origen profesional al *polvo de plantas* de drogas medicinales. Se incluye aquí la alergia a la ipecacuana de los boticarios, etc., la cual cursa muy a menudo con manifestaciones asmáticas, así como la hipersensibilidad a la digital pulverizada y desecada, al ruibarbo, a las hojas de camomila, vainilla, papaína (OSGOOD), licopodio (PESHKIN, STICKER y HANHART). Otros medicamentos que pueden ser peligrosos para los drogueros, farmacéuticos y empleados de la industria farmacéutica y provocar en ellos eventualmente manifestaciones asmáticas, son la eufilina, pepsina y polvos insecticidas, pero sobre todo la *quinina*. Con todo hay que establecer aquí una estrecha separación entre idiosincrasia alérgica e isotóxica, pasando en esta última a segundo plano, ante la lesión tóxica, el modo de sensibilización. Así, por ejemplo, en obreros de fábricas de quinina pueden observarse junto a manifestaciones de asma genuina por quinina, que deben considerarse como puramente alérgicas, claros síntomas de intoxicación (como flujo salival, hematuria, etc.). No obstante, pudieron confirmar DAWSON y GARBADE la aparición de una verdadera alergia a los alcaloides dextrógiros, por ejemplo, quinina, etilhidrocupreína. SCHWENKENBECHER observó la aparición de un catarro eosinófilo en una enfermera que pesaba *aspirina*, y que tras varios años provocó típicos ataques de asma al repetir la misma operación. La importancia patogenética del catarro eosinófilo no está todavía completamente aclarada. KARTAGENER, quien en un tratado reciente ha escrito el capítulo sobre las bronquitis (Handbuch der Inneren Medizin, tomo IV, parte 2), considera a esta bronquitis eosinófila (véase también KÄMMERER y MICHEL) como precursora de un asma bronquial genuina aparecida en un hombre cuyos familiares sufren de asma. También la bronquitis crónica del asmático en el intervalo libre de ataques es idéntica, según SCHWENKENBECHER, al catarro eosinófilo. A esto se refiere también la observación de TEMPSKI y OLSZEWSKA, sobre la que volveremos en el capítulo de las Dermatosis profesionales (pág. 909). Estos autores polacos observaron en el 50 por 100 de los obreros de una fábrica de INH crisis asmáticas, debiendo considerarse en este caso como factores sensibilizantes a los productos intermediarios producidos durante la preparación de INH.

Merece citarse todavía la hipersensibilidad a los *extractos de lóbulo posterior de hipófisis*, observada por KAISER y MORGENSTERN en dos operarias de una fábrica de productos farmacéuticos. El Prausnitz-Küstner fue positivo. Se piensa en este caso en la reacción de hipersensibilidad que es dable observar, a veces, en la implantación repetida de hipófisis con fines terapéuticos. No está aclarado si en los procesos de alergización se trata de una sensibilización especial a las hormonas correspondientes, o bien a la albúmina animal extraña.

Se conoce el caso de una *hipersensibilidad al salvarsán* en una doctora (SONCK), la cual había tenido ya en la infancia eczema y asma y que al hu-

nectar con una solución de salvarsán una simple escoriación de la piel, al preparar el líquido para inyectar, sufrió un típico ataque de asma; las cutirreacciones fueron positivas. Este caso es muy interesante, desde el punto de vista patogenético. La portadora de una diátesis alérgica, que ya en la infancia había tenido asma y eczema, en el sentido de un eczematoide exudativo de Rost, y que durante 20 años apareció clínicamente curada, como eczemática en estado latente, enfermó de un modo agudo al contacto con salvarsán. Tiene importancia — sobre lo cual se insistirá más adelante — el hecho de que los microtraumatismos de las capas superficiales de la piel pueden abrir vías capilares y linfáticas a través de las cuales se produce entonces la penetración masiva de un antígeno. Así, pues, pueden aparecer alternativamente o incluso simultáneamente manifestaciones cutáneas o broncorrespiratorias de una diátesis alérgica. Además de las pruebas con parches para la comprobación de una alergia al salvarsán, pueden practicarse también intradermorreacciones (0,01 — 0,02 ml) con soluciones de neo-salvarsán al 1:100.000, 1:10.000 y 1:1.000, con el correspondiente control, a base de suero fisiológico; comprobación a los 20 minutos, la reacción tardía a las 36 horas puede consistir eventualmente en un infiltrado edematoso fuertemente rubicundo.

Se han observado también alergias respiratorias a los desinfectantes e insecticidas. Así, observaron FEINBERG y WATROUS asma y rinopatías en 14 obreros que manejaban *cloramina T* (Chlorazen) y *Halazon* como desinfectantes hídricos. Fueron claramente positivas las intradermorreacciones y las pruebas de transmisión pasiva, las cuales suelen dar resultado negativo cuando se trata de substancias químicas definidas. Los insecticidas recientes, como DDT, etc., adquieren importancia creciente dentro del marco de la lucha contra los parásitos. Son lanzados por medio de aviones sobre los territorios infestados y pueden provocar crisis de asma, tanto en los aviadores, como en el personal de tierra.

3) Afecciones parenquimatosas

Hay que estudiar detalladamente las lesiones provocadas en el parénquima pulmonar por las *variedades de polvo orgánico*. WEGMANN (Zurich) ha escrito en un tratado reciente (tomo IV, parte 3.ª), el capítulo sobre las neumoconiosis por polvo orgánico. Dada la falta de unidad de estos cuadros patológicos pulmonares desde el punto de vista etiológico, las alteraciones clínicas, roentgenológicas y anatomopatológicas del aparato respiratorio pueden producirse de distintas maneras: 1, por irritación mecánica directa de las partículas de polvo, en el sentido de una bronquitis irritativa inespecífica; 2, componentes alérgicos por la vía de la sensibilización a través de componentes vegetales (como pelos, epitelios de revestimiento, pelillos, etc.); 3, una base bacteriana (y también aquí con seguridad, en parte, por la vía de la alergización bacteriana), y 4, hongos (y quizá también aquí provocadas, en cierto modo, por vía alérgica).

El curso clínico de este grupo de afecciones no es unitario, aunque los períodos iniciales son semejantes, iniciándose con el cuadro de una infección catarral banal, más o menos intensa, o de carácter griposo; después aparece una bronquitis asmoide con un curso extraordinariamente crónico. Las mani-

festaciones clínicas ceden poco después de dejar el trabajo, pero al reanudar la ocupación peligrosa aparecen exacerbaciones agudas, especialmente apreciables en la byssinosis que describimos a continuación.

a) **Lesiones pulmonares por polvo de algodón.**

Las afecciones de las vías respiratorias profundas provocadas por el *polvo de algodón,* ocupan, por su importancia, el primer lugar. El asma del algodón se citó en las formas de asma profesional (p. 866). Antes de la II Guerra Mundial, se hallaban ocupados en la industria mundial del algodón 5 millones de personas, ½ millón de las cuales correspondían a los EE. UU. (BAADER).

Cuando se conoce la composición porcentual del polvo de algodón, que puede variar mucho según su clase, se puede comprender entonces el concepto de la *alergoconiosis,* acuñado por WERNER: 90 por 100, fracción orgánica (pelos de algodón, hongos blancos, esporas, vainas de semillas), y 10 por 100, fracción inorgánica (60 por 100, silicatos, y 40 por 100, combinaciones de hierro). WERNER quería dar a entender con ello que, junto a los componentes alérgicos, hay que tomar en consideración en la valoración patogenética los factores activos del ácido silícico tal como se encuentran en las neumoconiosis genuinas. El mismo autor examinó 1.800 trabajadores expuestos profesionalmente al polvo textil y comprobó en ellos más de 400 manifestaciones de sensibilización; un 4 por 100 eran portadores de una diátesis alérgica.

El *pulmón de algodón* (Byssinosis) se presenta en 3 períodos clínicamente separables, que ya conocemos. En este capítulo tienen interés los períodos 1 y 2. El período 1, irritativo, está caracterizado por tos y sensación de constricción en el pecho, apareciendo siempre, de un modo altamente curioso, los lunes, tras 1-2 días de descanso, razón por la cual ha sido designado, entre otros nombres, por «monday fever» (WERNER) o «Montagssyndrom» (FROUCHTMAN); también VERHAEGHE habla de «Montagsasthma» de los tejedores. SCHILLING ha podido comprobar, mediante extensas investigaciones, que el 66 por 100 de los trabajadores del algodón en crudo habían enfermado y que la mitad de ellos mismos sólo aquejaban manifestaciones de constricción torácica los lunes. Mientras que PRAUSNITZ, FURNESS y MAITLAND, así como WERNER y el comunicado de una Comisión especial inglesa en 1932, consideraban a las molestias asmáticas de la byssinosis como una reacción alérgica, expone SCHILLING tres razones de peso en contra de que el asma que aparece en la byssinosis deba considerarse como una urticaria de la mucosa de las vías respiratorias, es decir, una reacción alérgica genuina: 1. Clínicamente, el comienzo retardado de las molestias al reanudar el trabajo el lunes y su desaparición durante los restantes días de la semana. 2. Un porcentaje relativamente alto de los expuestos experimenta molestias, mientras que en el asma genuina es generalmente pequeño el número de los afectados. 3. Resultados de las pruebas imprecisos y no concluyentes. El segundo período presenta manifestaciones de una bronquitis asmática más o menos crónica, tras una exposición que se remonta, por lo general, a unos 10 años. El hecho de que la byssinosis aparezca sobre todo en los locales de fabricación en los que se trabaja con algodón impurificado, hace pensar que intervienen, además,

productos bacterianos, junto a las fibras de algodón, vaina de las semillas y epitelios. Así, FURNESS y MAITLAND examinaron el polvo ligero existente en los locales de hilatura y encontraron en él más componentes orgánicos del algodón, mientras que en el polvo de los residuos, más pesado y de naturaleza inorgánica, recogido en el departamento de la preparación del algodón, existían también cocos gram-positivos, bacilos, esporas de bacterias y fragmentos de hongos blancos. Quizá existan también en el polvo de algodón substancias histaminoides. Pero, según UNGER y DERNEHL, representa la hipersensibilidad a las proteínas del algodón una causa parcial muy importante de la byssinosis, tal como lo demostraron las pruebas de transmisión y las cutirreacciones positivas. CAYTON, quien se ha ocupado de la importancia patogenética del polvo de algodón para la byssinosis, no pudo encontrar, sin embargo, hipersensibilidad alguna específica al algodón. Y, así, examinó mediante diversos extractos de algodón a trabajadores del algodón, con y sin manifestaciones clínicas, a alérgicos sin intervención en las fábricas de algodón y a sujetos sanos, sin poder llegar a conclusiones seguras.

Quizá guarden relación estos resultados experimentales con el alto contenido en histamina comprobado en los extractos de algodón. La reacción papulosa precoz y la reacción tardía a las 12 horas con polvo de la casa y también con polvo de algodón por él observadas las atribuyó a las mismas combinaciones químicas con análogos grupos polipéptidos y polisacáridos. La reacción precoz guarda relación con las últimas combinaciones, mientras que la reacción tardía debe relacionarse con una substancia tóxica que actúa directamente sobre el tejido y nada tiene que ver con la hipersensibilidad.

La fiebre de los hilanderos («mill fever») fue descrita por primera vez en 1892 por ARLIDGE y se observa en las hilaturas de lino, yute, cáñamo y algodón. Afecta sobre todo a los principiantes y se inicia ya a las 6 horas de haber empezado el trabajo en una atmósfera de polvo de algodón, desapareciendo de nuevo al abandonar el local. Sintomatología clínica: irritaciones de las vías respiratorias altas, tos, a veces escalofríos con fiebre y manifestaciones de irritación abdominal. Al cabo de algunos días o meses puede producirse una habituación que, sin embargo, desaparece tras un largo período de descanso. Es notable el parecido clínico con el primer período de la byssinosis, desconociéndose todavía la etiología, pero debe ser análoga a la de la byssinosis.

La *tos de los tejedores* («weavers cough») se encuentra en trabajadores que entran en contacto con hilos enmohecidos o incluso con telares. En diversas industrias, como en la preparación de lino, cáñamo y yute, aparece a veces en forma epidémica. Desde el punto de vista etiológico entran en consideración los hifomicetos, el «penicillium», el «mucor» y el «aspergillus». Cuando el hilo enmohecido se substituye por material bien desecado suelen involucionar entonces las manifestaciones febriles, broncospásticas, en parte agudas, que afectan igualmente a trabajadores nuevos y viejos. Causas: alergia a los hongos y a las bacterias.

La llamada *afección de Neal* ataca a los trabajadores de hilaturas de algodón y de las fábricas de elaboración de las semillas de algodón, así como a las capas miserables de la población que emplean colchones de algodón de calidad inferior. La causa de esta enfermedad es un bacilo gram-negativo, que no forma esporas, el «Aerobacter cloacae», cuya endotoxina inhalada constituye la causa de la enfermedad. BEINTKER observó en 1931, en una hilatura de algodón, un cuadro patológico semejante, enfermando después él mismo a continuación con fiebre súbita, escalofríos, náuseas, cefaleas, disnea y tos.

b) Lesiones pulmonares por otras clases de polvo orgánico.

En el *pulmón de los granjeros* se trata de un cuadro patológico muy complejo que, según afecte a distintos grupos profesionales, puede clasificar-

se en pulmón de los granjeros, de los recolectores de heno y segadores, de los que manipulan cereales y de los que trabajan con estiércol, tierra y en labores de jardinería. Sobre todo en los veranos lluviosos aparecen, tras del trabajo en el campo con heno y trigo húmedo y mohoso, cuadros patológicos asmático-bronquíticos y en parte manifestaciones febriles agudas que pueden evolucionar también hacia la cronicidad. Roentgenológicamente se encuentran datos muy poco característicos: hilios algo engrosados, una trama bronquítica ligeramente reforzada, especialmente en dirección basal. En el esputo, que a menudo huele a levadura de cerveza, se encuentran a veces las bacterias y los hongos blancos que existen en el polvo inhalado. Se trata de variedades de «penicillum» y de «aspergillus», «mucor», de diversas clases de hongos; por ejemplo, Giberella Sanbinetti (HOFFMANN) o Monilia (Candida albicans) (ZETTERGREN). Se admite por muchos autores la existencia de una reacción alérgica. Para el esclarecimiento de este cuadro patológico todavía tan poco conocido propone BOHNENKAMP la práctica de recolecciones sistemáticas de polvo de las eras para poder realizar pruebas de inhalación en conejos. FULLER ha practicado cutirreacciones. Se disuelve 1 g. de heno triturado en 25 ml. de agua destilada y se deja reposar durante la noche a 2° C. La infusión se filtra después oportunamente. Verificaba además pruebas con extractos de cultivos de hongos («Cándida albicans», «Penicillium», «Cladosporium herbarum» y «Aspergillus nidulans»). Pudo observar con ello reacciones positivas de tipo histamínico con heno fresco y viejo enmohecido tanto en sujetos sanos como en enfermos, pero apreciando escasas reacciones con los extractos de hongos. A pesar de estos resultados no muy demostrativos, admite FULLER que en el pulmón de los granjeros desempeña un importante papel patogenético la sensibilización producida por los productos de desintegración del heno enmohecido o de las esporas de los hongos. Con todo, hay que considerar también la posibilidad de que se trate de una verdadera broncomicosis o de que desempeñe quizá también un cierto papel la irritación mecánica del aparato bronquial por las partículas de hierba que contienen silicio y esporas de hongos.

En el *pulmón por división de los pimentones* se trata también seguramente de una alergia a los hongos. Este cuadro patológico, que puede evolucionar con una bronquitis asmática, fue observado en operarias que al abrir las vainas de los pimentones tenían que inhalar esporas de hongos que las infestaban.

Sobre las manifestaciones asmáticas de los trabajadores en madera, ebanistas, etc., se insistió ya lo bastante en el capítulo acerca del asma profesional (p. 865). Aquí sólo mencionaremos de nuevo la lesión profesional por las distintas variedades de polvo de madera porque eventualmente, cuando la exposición al polvo es prolongada, pueden producirse cuadros de naturaleza fibrótica. Hasta qué punto cabe admitir una combinación con una silicosis, depende de las condiciones de trabajo, es decir, del contenido en sílice del polvo inhalado (por ejemplo, pulidores de maderas con discos esmerilados). El límite impuesto al trabajo nos impide entrar en más detalles, toda vez que las cuestiones alérgicas ocupan aquí ya tan sólo un lugar marginal. Lo mismo ocurre con el polvo de cereales y el polvo de harina, el cual, en los lugares en

que abunda, puede provocar alteraciones pulmonares crónicas de una bronquitis y peribronquitis. LEDERER ha tocado recientemente este tema en la Münch. med. Wschr. y, según su modo de ver, ante una acción masiva del polvo ocupa el primer lugar la irritación crónica inespecífica del polvo frente a las acciones alérgicas específicas (asma de los cereales, etc., p. 864). KOELSCH habla de la «enfermedad de los trilladores, la cual —provocada por la inhalación de polvo de trigo y del suelo— puede producir manifestaciones asmáticas, irritación de los ojos y de las vías respiratorias altas, fatiga general, cefalea y dolores articulares, así como tendencia a las erupciones cutáneas. También la «fiebre del trigo o de la harina», descrita por JOHNSTONE, que aparece tras la inhalación de polvo de malta bajo la forma de una afección asmática aguda, reconoce con toda seguridad un origen alérgico.

La *lesión pulmonar por caña de azúcar* (Bagassosis) aparece en los trabajadores que se ocupan de la refinación y trituración de bagazo (residuo que queda después de la extracción del azúcar). La sintomatología clínica semeja ampliamente a la del pulmón del granjero: fatiga, tos, disnea, expectoración mucopurulenta y dolores pleuríticos. CASTELDON y HAMILTON-PATERSON observaron alteraciones pulmonares fibróticas que aparecían a veces tras las bronconeumonías del bagazo. Según su opinión, puede tratarse en tales fibrosis de una verdadera silicosis (escaso contenido de la caña de azúcar en ácido silícico amorfo), aunque pueden ser también la respuesta del tejido a la celulosa cristalina o el resultado de una reacción alérgico-edematosa. SODERMANN comprobó la presencia de espículas en forma de aguja en el tejido pulmonar, tratándose con toda seguridad de una alergia a los hongos.

c) Lesiones por berilio.

El *berilio* y sus combinaciones adquieren una importancia cada vez mayor en la industria de los materiales fluorescentes o de tubos de rayos X y en las investigaciones sobre el núcleo atómico. No se estudiará aquí la sintomatología clínica ni la importancia que en la medicina laboral tienen los cuadros de intoxicación de origen puramente tóxico, la granulomatosis cutánea, la neumonía aguda por berilio, ni tampoco la beriliosis granulomatosa crónica de los pulmones, sino que se tratará únicamente de las múltiples relaciones existentes con la alergia.

La capacidad fotosensibilizante fue puesta de manifiesto por MCCORD mediante pruebas realizadas en sí mismo con nitrato de berilio y en parte con irradiación infrarroja y ultravioleta hasta la provocación de eritema y vesículas. En tanto que las zonas de control sólo irradiadas curaron de nuevo rápidamente, observó un intenso prurito y una induración edematosa netamente limitada a la zona de aplicación de los parches con la sal de berilio 15 días después de la irradiación. CURTIS empleaba también para sus pruebas con parches sales de berilio. Ya que, según su opinión, no existe hipersensibilidad cutánea alguna frente al berilio elemental, el cual es insoluble y muy resistente a los ácidos fuertes y álcalis, en cambio, forma en presencia de humedad una capa de oxidación que impide una lixiviación del BeF_2 y con ello una reacción con el sudor y la penetración en la epidermis. Otros autores han observado una acción inhibidora sobre las fosfatasas alcalinas. En el curso de las intoxicaciones agudas y crónicas por berilio ha observado ISRAEL que en los estados de intoxicación aguda sólo aparecieron cutirreacciones positivas tras un período de latencia de varias

semanas, pero que incluso después de la curación clínica podían dar un resultado positivo durante varios años. Por ello hay que conceder un cierto valor diagnóstico y pronóstico a la cutirreacción en la industria del berilio.

Con respecto a las peculiaridades clínicas de la intoxicación aguda por berilio del tracto respiratorio, comparándola con la neumonía crónica por berilio, llama la atención que la faringotraqueítis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía, en parte hiperagudas y muy a menudo de curso fatal, pueden aparecer ya después de muy breves períodos de exposición. Así, describió ROYSTON el caso de un trabajador de berilio, en el que el plazo de exposición ascendía a 60 horas, mientras que en el caso de GARRIÈRE había durado la exposición al polvo 2 ó 3 días. VAN ORDSTRAND podía sospechar muy bien, basándose en la neta separación clínica existente entre el cuadro patológico agudo y el crónico, que la forma aguda era expresión de una alergia, mientras que en la crónica se trataba de una intoxicación genuina. También DE NARDI y colaboradores consideran a la beriliosis aguda como una especie de hipersensibilidad. En operarias que llenaban ampollas con una solución de berilio observaron a los 5-10 días de trabajo un eritema perinasal, tumefacción de la mucosa nasal, cefaleas frontales, así como broncospasmos que respondían a la adrenalina. En cambio, en los obreros que en la fabricación de lámparas fluorescentes entraban en contacto con un polvo de cinc-berilio-silicato mangánico y que clínica y roentgenológicamente presentaban neumonías crónicas, no pudo observar AGATE reacciones alérgicas de ninguna clase, faltando también, según GÄRTNER, signos de una base alérgica. Pero, dados precisamente los límites de nocividad en parte extraordinariamente pequeños de la concentración de berilio en el aire de los locales de trabajo, no será posible evitar el hacer consideraciones sobre la génesis alérgica, por lo menos parcial, de las manifestaciones agudas, ya que, según EISENBUD, la inhalación de sólo 45 γ de berilio durante 20 minutos puede provocar una intoxicación aguda. Son absolutamente necesarias otras observaciones, sobre todo en esta época del átomo, cuando el berilio se utiliza como fuente de neutrones del quemador de uranio en la producción de energía atómica.

4) Enjuiciamiento consultivo de las alergias de las mucosas (especialmente del tracto respiratorio)

El enjuiciamiento y dictamen sobre las alergias cutáneas con respecto a su origen laboral o profesional es una cuestión que interesa tanto al médico práctico como al consultor y al médico de empresa.

Con el fin de poder discutir y dictaminar sobre un asma de origen probablemente alérgico hay que tomar en consideración diversos puntos.

1. La *exposición* desempeña el papel principal y más importante, tal como KÄMMERER hizo destacar en 1953 en su comunicación médico-social sobre la génesis del asma.

2. Hay que establecer con seguridad la difusión y concentración del alérgeno supuesto en el interior o exterior del medio de trabajo. Además de la identificación del alérgeno activo en un caso dado con su comprobación en el medio de trabajo, debe poder definirse claramente el anticuerpo mediante las cutirreacciones y las pruebas de inhalación demostrativas.

3. La duración y la intensidad del contacto profesional con el alérgeno supuesto son datos que hay que conocer. A este respecto son puntos de importancia diagnóstica la exposición durante la actividad laboral y la falta de la misma durante la enfermedad y el cambio de lugar de trabajo.

4. El contacto profesional con el alérgeno debe ser apropiado para que se produzca la sensibilización. Las condiciones de espacio en la instalación industrial en general y en el sitio de trabajo en particular, como las precauciones

contra el polvo, etc., deben tenerse oportunamente en cuenta al redactar el dictamen.

5. Tiene importancia el número de los que quizá enferman simultáneamente bajo una misma exposición.

6. Finalmente tienen también importancia para el enjuiciamiento pericial los factores profesionales y extraprofesionales, los predisponentes y constitucionales, sin que la sensibilización de origen profesional tenga que significar la existencia de un factor constitucional exclusivamente.

Con respecto a una relación entre constitución y sensibilización profesional expresó STURM claramente su opinión en su comunicación a la XVII Sesión de la Sociedad Alemana para accidentes profesionales y medicina de seguros y colocaciones (1953). Según su modo de ver, las referencias generales de que a toda alergización corresponde un factor endógeno y que toda alergia tiene por base una determinada predisposición hereditaria, es «inaprovechable desde el punto de vista pericial». Las relaciones entre exposición al antígeno y predisposición personal o receptividad del portador del antígeno para la producción de anticuerpos expresadas de un modo tan tajante en sentido negativo nos parece un poco unilateral, especialmente cuando se quieren tomar en consideración los trabajos antes citados de PESTALOZZI y SCHNYDER y los numerosos trabajos heredobiológicos (HANHART).

III. Afecciones cutáneas de origen alérgico-profesional

Las alergias cutáneas de origen profesional resultan a menudo difíciles de integrar en el grupo de las manifestaciones cutáneas morfológicamente definidas de la urticaria, edema de Quincke y del eczema profesional genuino o de las dermatitis profesionales, por la razón de que el alérgeno inculpado puede alcanzar en muchos casos el organismo para su sensibilización, tanto por contacto, como por resorción a través de las mucosas, sensibilizando por lo tanto diversas capas cutáneas, sobre lo cual insistió también BRNOBIC en su revisión sobre las dermatosis profesionales de Croacia. En casos aislados pueden producirse también, sin embargo, manifestaciones monosintomáticas.

1) Urticaria

La urticaria, como manifestación clínica exclusiva, es relativamente excepcional que aparezca como manifestación de una afección cutánea de origen alérgico profesional (véase también BRNOBIC). Mientras que el epitelio y el cuerpo papilar representan en el eczema el tejido de choque productor de anticuerpos, en la urticaria corre a cargo esta función de los vasos del cutis y del tejido conjuntivo subcutáneo. De este curso del proceso alérgico claramente diferenciado y anatómicamente constituido que en cierta manera se desarrolla en diversos planos del órgano cutáneo, no es difícil deducir que los alérgenos por contacto provocan casi exclusivamente dermatitis.

Las manifestaciones urticáricas se observan con la mayor frecuencia en la manipulación profesional de *antibióticos*, tal como ocurre entre el personal

sanitario y los empleados de la industria farmacéutica. Así, describe HEINTZ reacciones de hipersensibilidad a la *penicilina* en una enfermera que, siendo portadora de una diátesis alérgica, había presentado en su infancia una hipersensibilidad al fruto de las bayas. En el transcurso de medio año presentó por tres veces durante varios días manifestaciones cutáneas muy pruriginosas juntamente con edema palpebral, eritema de la piel del rostro y extensa urticaria. NIESNER observó un caso en las mismas condiciones. También MCINNIS observó en una enfermera con alergia penicilínica una urticaria acompañada de irritación conjuntival y epistaxis, de suerte que en este caso intervenía además un componente que alteraba la resistencia capilar. En un alérgico a la penicilina empleado en la fabricación de este antibiótico y que presentaba una urticaria intensa y rebelde, ROBERTS consiguió un éxito completo mediante la desensibilización, empleando para las cutirreacciones y la desensibilización las mismas diluciones del alérgeno, empezando, por cierto, con 0,1 ml. al 1 por 10^{-1} y, en caso de reacción negativa, 0,3 ml. 4 días después; en caso de reacción positiva, repetición de la misma dosis 3 días más tarde, ulteriormente bajo la protección con benadryl. No se observó recidiva alguna al reanudar el trabajo en los meses siguientes.

Según COHEN, que observó reacciones urticáricas a la *estreptomicina*, tienen aquí los antihistamínicos especial importancia porque es posible fijar o neutralizar los anticuerpos circulantes.

En 130 panaderos y molineros examinados por CASTBERG y SORENSON, se encontró en 6 casos genuinas manifestaciones urticáricas; en la mayoría de los panaderos se pudo comprobar una hipersensibilidad a la harina de centeno. También tras el uso de *DDT* y otros *insecticidas* (empleados de la desinfección, leñadores y madereros en la lucha antiparasitaria) pueden aparecer manifestaciones irritativas de tipo urticárico, aunque, según CARRIÉ, predomina el cuadro clínico del eczema en los casos relativamente excepcionales observados.

Según URBACH, la hipersensibilidad a la *seda* tiene lugar por inhalación y no por contacto cutáneo, no solamente en el asma y la rinopatía, sino también en los casos de urticaria no del todo excepcionales. La crisálida contiene unas 10 veces más alérgenos que el capullo de seda.

GRIMM observó la aparición frecuente de urticaria en los trabajadores de la caña franceses («mal de canne de Provence») y en los trabajadores de los docks que tenían que transportar algodón (como causas muy probables cabe citar a los hongos blancos y ácaros).

2) Edema de Quincke

Las tumefacciones alérgicas de la piel semejantes al edema de Quincke se observan asimismo con la mayor frecuencia con los *antibióticos*. También aquí existe a menudo una combinación con manifestaciones urticáricas, irritación conjuntival y eczematización periorbitaria. WILKINSON observó dos enfermeros con hipersensibilidad a la estreptomicina bajo la forma de tumefacciones subcutáneas generalizadas. Las manifestaciones alérgicas aparecían también aunque hubiese transcurrido un largo tiempo sin contacto medica-

mentoso. Tiene un valor diagnóstico el resultado muy dudoso de las pruebas con parches empapados en solución de estreptomicina y la ausencia total de reacción en el sitio de la prueba. En cambio, con la prueba intradérmica (0,1 ml. 25 mg. estreptomicina/0,1 ml. solución fisiol. de NaCl) se obtuvo una grave reacción general que, entre otras manifestaciones, presentaba edema subcutáneo generalizado, por cierto sin reacción local en el punto de inyección. De ello se desprende claramente que los resultados de la prueba del parche son muy problemáticos cuando existen anticuerpos circulantes, todavía no fijados a las células. KAISER y MORGENSTERN relatan brevemente el caso de un edema de Quincke típico con prurito intenso en una operaria de un establecimiento químico-farmacéutico que producía antialérgicos a base de fenotiazina; cutirreacciones (0,3 ml., 0,1 ó 0,05 por 100) y prueba de la pomada (0,025 g/5 g. de substancia en pomada), positivas.

En el oficio de peluquería pueden producirse, con el procedimiento de la ondulación permanente, tumefacciones faciales y manifestaciones de edema de Quincke, siendo el agente causal la *solución de ácido tioglicólico,* una solución alcalina empleada para aumentar la flexibilidad y plasticidad del cabello (FUCHS).

3) Dermatosis profesionales alérgicas

Según LINSER, quien en una discusión habida durante la 2.ª sesión de la Gesellschaft für Allergie und Asthmaforschung (Dresde 1955) tomó la palabra a propósito del tema Eczema profesional, no es correcto admitir lógicamente un aumento de los eczemas por contacto con el progreso de la industrialización; lo contrario es la verdad, ya que el obrero de fábrica se halla más protegido que el obrero manual por las condiciones de automatización de su lugar de trabajo, etc., frente a las substancias nocivas. Queda por aclarar y nos parece dudoso si ello concierne también al eczema profesional alérgico.

No es el objetivo de este capítulo estudiar de un modo exhaustivo las dermatosis profesionales alérgicas, ya que para un internista resulta difícil obtener una visión clara sobre las múltiples teorías de la patogenia del eczema sin poseer conocimientos especializados. Con respecto a la etiología profesional, ha conseguido CARRIÉ una división patogenética muy feliz del eczema. A los *eczemas por hipersensibilidad* opone los *eczemas degenerativos* con lesión cutánea obligada y los *eczemas por receptividad* con disminución general de la capacidad de resistencia. En tanto que el primer grupo de los eczemas evoluciona con la formación de anticuerpos específicos, no ocurre así en las formas degenerativas y en los eczemas por receptividad. Éstos pueden injertarse sobre las otras dos variedades de eczema cuando opera una acción nociva permanente infraliminar. Mencionaremos brevemente el *eczematoide exudativo* o *exudativo tardío* de Rost, quien, además de destacar la presencia de datos hematológicos y químicos de la sangre característicos, hace observar la aparición frecuente de eczema y otras afecciones alérgicas (sobre todo asma) en la anamnesis familiar y propia.

La comprobación diagnóstica de un alérgeno en una afección cutánea profesional es difícil y exige no sólo mucha habilidad y paciencia, sino también

conocer y estar familiarizado con el proceso de fabricación o la modalidad de trabajo en la que el paciente ha adquirido al parecer su eczema. Para el diagnóstico de una afección cutánea alérgica profesional son de importancia los criterios siguientes:

1. Anamnesis familiar y personal tomando especialmente en consideración la historia profesional anterior y la actividad actual.

Junto a los métodos de exploración clínicos generales (infecciones focales, factores endocrinos, sistema vegetativo, anomalías metabólicas generales, etc.) tienen importancia en la historia previa especial la primera localización de las eflorescencias cutáneas, la duración de la exposición, las características generales del lugar de trabajo, las actividades caseras y aficiones y el enjuiciamiento de la constitución psíquica del enfermo. Si las declaraciones profesionales del empresario no son plenamente aclaratorias, aunque por lo general dan ya una explicación sobre el proceso de fabricación y las substancias fundamentales y los productos intermediarios producidos durante el mismo, se impone entonces una visita al establecimiento correspondiente.

2. La manera de producirse y la localización de las erupciones y eflorescencias, tomando también aquí en consideración la actividad actual del enfermo. La importancia del cuadro morfológico así como la localización exacta en conexión estrecha con el trabajo profesional, justifica la exigencia de una objetivación por medio de la fotografía. Según CARRIÉ, es realmente incomprensible que dada la situación de tales casos no se recurra más a la fotografía. Pues, precisamente en los problemas ulteriores de dictamen médico pericial posee una importancia considerable el poder exhibir una imagen objetiva de cómo aparecía el supuesto eczema profesional en el período de erupción. WALDBOTT ha establecido diversos síndromes de localización para el diagnóstico de dermatitis de origen profesional, como, por ejemplo, el denominado «tipo en vástago», especialmente observado en la manipulación de objetos metálicos (cuchillos, pasamanos, guadañas y hoces). Las substancias industriales penetran con frecuencia en el organismo a través del aparato respiratorio, sin que el propio sistema bronquial tenga que afectarse de un modo alérgico. Pertenecen también a este lugar los casos de eczema por trementina observados por ROST en pintores y revocadores; observaciones análogas han sido publicadas con respecto a la manipulación de lacas, corrosivos y aceites. Se originan entonces eczemas profesionales sin que haya existido un contacto directo entre la piel y la substancia inculpada. Otra dificultad consiste en que con la primera entrada de un alérgeno profesional en el organismo aparecen a menudo simultánea o consecutivamente otras manifestaciones orgánicas alérgicas provocadas por el mismo alérgeno. La alergia fijada inicialmente a un órgano de choque (como puerta de entrada del alérgeno) «salta» muy a menudo después de un cierto tiempo a otro sistema orgánico y el sitio de la localización primaria —afectado aquí clínicamente en oposición a los casos de ROST del eczema por trementina— pasa después por completo a segundo término desde el punto de vista clínico. Así, describió BERGMANN un asma primaria por ácido crómico y a las 4 semanas apareció un eczema por ácido crómico. Mientras que entonces mejoró la hipersensibilidad específica del tracto respiratorio frente al cromo, apareció después de varios años una cierta polivalen-

cia. En otro caso ocurrió todo lo contrario: en primer lugar un eczema por ácido sulfúrico, 5 años más tarde asma por SO_2 con pérdida final de la especificidad. Aunque la diátesis alérgica en las enfermedades profesionales pasa algo a segundo término con respecto al modo de sensibilización, resulta difícil imaginarse por otro lado sin esta concepción superior el cambio temporal y de fijación a un órgano de una manifestación orgánica de origen alérgico profesional, como se aprecia claramente en los dos casos acabados de citar.

3. Naturaleza y curso de la erupción durante la continuada ocupación profesional y el descanso por enfermedad. La importancia de estos puntos queda demostrada por el caso de un alérgico a la trementina (pintor de brocha gorda) en quien el eczema no podía curarse ni durante su descanso por enfermedad debido a que se limpiaba los zapatos con un betún que, naturalmente, contenía también trementina (CARRIÉ).

4. Métodos de exploración diagnóstica. Para el esclarecimiento del diagnóstico diferencial son necesarias investigaciones bacteriológicas de la piel con cultivos de hongos, investigaciones para la difteria, tuberculosis, etc. MEMMESHEIMER ha llamado la atención entre otras cosas sobre la importancia de las infecciones por hongos en las afecciones cutáneas profesionales.

Tienen especial importancia las *pruebas con parches*. Para su valoración es particularmente importante, además de una ejecución técnica escrupulosa, la correspondiente concentración del producto inculpado. SPIER y SIXT han llevado a cabo investigaciones acerca de la relación existente entre el resultado de la prueba del parche en el eczema y el grosor de la capa córnea. Si ésta experimenta una reducción de grosor se puede obtener entonces una reacción positiva en una hipersensibilidad demostrada frente a una concentración dada del alérgeno incluso con concentraciones más débiles del mismo. Han desarrollado la llamada *prueba del arrancamiento* en la que mediante el sucesivo pegamiento y arrancamiento de fragmentos cada vez renovados de film-Tesa en el mismo sitio de la piel, pudieron conseguir un adelgazamiento del estrato córneo. Pero queda por aclarar si con estas manipulaciones no se alteran las condiciones fisiológicas de la piel. Al enjuiciar las cutirreacciones caben, según SÉZARY, tres posibilidades fundamentales de error. Si se practica la prueba del parche durante el período agudo de erupción del eczema, la existencia en este momento de una alergia cutánea temporalmente limitada puede simular un resultado negativo. Por otro lado, la causa microbiana de un eczema puede enmascarar una dermatosis de origen profesional. Lo mismo ocurre en las pruebas por escarificación y en las reacciones intracutáneas. Los controles de la evolución durante el curso clínico del cuadro patológico, incluso durante la excedencia o cambio de profesión, pueden ser de utilidad en este caso. Una prueba que permanece positiva cuando se repite a intervalos y, sobre todo, sobre una piel de nuevo normal, frente a concentraciones similares a las que aparecen en el lugar de trabajo, es de un considerable valor diagnóstico para el esclarecimiento de la etiología.

En su manual de orientación sobre las afecciones cutáneas profesionales ha establecido CARRIÉ tablas de concentraciones de comprobación y valores límites. En el libro sobre alergia de HANSEN (1957) expone también SCHREINER, juntamente con CARRIÉ, en forma de tabla

(página 640 y ss.) las determinaciones de la concentración para las pruebas del parche percutáneas, al igual que URBACH y GOTTLIEB (véase también pág. 919).

Las dermatosis profesionales de origen alérgico se distribuyen, según BARTHELEMY, por las principales profesiones siguientes: ingenieros y obreros de la industria química, tintoreros, pintores, obreros de la industria metalúrgica, pulidores de metales y obreros de la industria textil (sobre todo algodón, lino, seda artificial y tapicería).

En el sector industrial renano-westfálico ha podido comprobar CARRIÉ que el peligro frente a los alérgenos profesionales es máximo en los obreros metalúrgicos y pintores, siguiendo después los albañiles, los obreros textiles y los de las industrias químicas. Pero, en cuanto a la obligación de despido, ocupan el primer lugar en la Bundesrepublik los pintores, ya que en ellos destacan en primer término los eczemas profesionales que exigen un cambio de oficio.

Según SCHWARTZ, las 10 causas principales de las dermatosis profesionales son las siguientes:

Aceites y grasas de petróleo	14 %
Álcalis juntamente con el cemento y hormigón	10 %
Disolventes	10 %
Ácido crómico y sus sales	7 %
Metales	6 %
Corrosivos	5 %
Plantas	5 %
Caucho y sus composiciones	3 %
Colorantes y barnices	3 %
Resinas sintéticas	2,5 %

Si repartimos, según CARRIÉ, los 15 distintos alérgenos profesionales entre 11 grupos profesionales, nos encontramos entonces con las cuotas de frecuencia siguientes: trementina (10 grupos profesionales), aceites industriales (9), cromo (8), productos artificiales (7); persulfatos (3), níquel (2), etc. Los conocimientos sobre la distribución profesional de los distintos alérgenos son importantes para la clasificación pericial, el enjuiciamiento de la capacidad de trabajo en el mercado laboral general y, sobre todo, para la cuestión no siempre muy fácil del cambio de oficio.

La alergización de la piel por *metales* y un gran número de sales metálicas ha despertado siempre un gran interés.

De la sensibilización cutánea frente al *cromo* hay que separar las conocidas lesiones y causticaciones por cromo de la mucosa nasal con perforación del tabique provocadas por los cromatos alcalinos, como el mono- y bicromato de sodio y potasio y además por el cromoalumbre. Tampoco pertenece a este lugar el cáncer por cromatos ni tampoco la úlcera amurallada de la piel por cromo. El ácido crómico, los cromatos y bicromatos encuentran una amplia aplicación en la industria, en las artes técnicas e incluso en artesanía.

En las ramas industriales siguientes se emplea el cromo y sus combinaciones: artes gráficas (traslado fotomecánico de las imágenes y del texto a las planchas), curtiduría (curtiduría por cromo), ebanistería (empleo de mordientes que contienen cromo), industria química (fabricación de colores de cromo y anilina), industria textil (mordientes y productos de oxidación al teñir con los llamados colores de cromo), tinción de pieles (tinción previa mediante el empleo de ursol), talleres de galvanización (cromado electrolítico) e industria metalúrgica (empleo de aceite de cromo contra la oxidación).

En el *eczema por cromo* originado por sensibilización asciende el período de sensibilización, según ENGELHARDT y MAYER, a por lo menos 3 meses, a veces hasta 6 y 9 meses. Con especial referencia a la patogenia del *eczema por cemento* y en relación con una eventual alergia al cromo han aparecido numerosos trabajos (SPIER y NATZEL, SPIER, NATZEL y PACHER, CARRIÉ y NEUHAUS, BURCKHARDT, SKOG y THYRESSON, PIRILÄ y PILCIÖ, MIESCHER y cols., GERAUER, ENGEBRIGSTEN, JULLIEN, HILT, MENEGHINI, FREY, ENGELBRECHT, RAMOS y SILVA, SASSI, etc.). Las causas principales de las propiedades irritativas de la piel que posee el cemento, que en sus partes más importantes se compone de cal, ácido silícico y arcilla, son su alcalinidad y su higroscopicidad. De estas manifestaciones de una irritación genuina de la piel hay que separar la sensibilización.

SCHREUS y BÜRK han llevado a cabo, desde 1935 a 1942, en más de 2.000 enfermos, cutirreacciones, de las que unas 700 lo fueron con ácido crómico, trióxido de cromo y bicromato potásico: 16,5 por 100 mostraron una pronunciada hipersensibilidad frente a dichas substancias. De los grupos profesionales investigados ofrecieron los albañiles y oficios similares el mayor porcentaje de alergias al ácido crómico, esto es, un 63 por 100. Según BONNERIE, la hipersensibilidad epicutánea a los cromatos asciende a 5,5 por 100, y un 3-5 por 100 de todos los eczemáticos mostraron alergia al cromo. Según CARRIÉ y NEUHAUS, la hipersensibilidad existe solamente para las combinaciones del cromo hexavalente, aunque se han publicado también sensibilizaciones al cromo trivalente. SCHREINER y CARRIÉ practicaron pruebas epicutáneas con combinaciones de cromo hexavalente en más de 1.000 enfermos eczematosos de la Clínica Dermatológica de Düsseldorf, encontrando un resultado positivo con el cromo en 166 casos de un total de 921 (= 18 por 100), y de estos 166 casos se apreció en 104 (= 63 por 100) una relación segura entre el eczema y la acción del cromo, ya sea profesionalmente o bien de otra naturaleza. Dado que la hipersensibilidad existe tanto para las combinaciones del cromo trivalente como para las del hexavalente, en las pruebas con parches deben probarse oportunamente el cloruro de cromo, el trióxido de cromo, el sulfato, el bicromato potásico, el cromato potásico y el de sodio.

No está todavía aclarado si el *eczema por cemento* y el *de los albañiles* constituye en realidad una alergia genuina al cromo. Según JAEGER y PELLONI, basándose en sus pruebas cutáneas, con una solución al 0,6 por 100 de bicromato potásico, son las sales de cromo la verdadera causa, y según PIRILÄ y KILPÖ, la importancia clínica de la prueba positiva al bicromato es tan grande que debería realizarse en principio antes de comenzar el trabajo. También según MIESCHER constituye la alergia al cromo una manifestación sistemática en los eczemáticos por cemento explorados. Una prueba positiva al cromato tiene, sin embargo, únicamente importancia cuando el valor dintel encontrado al emplear una solución alcalina tamponada sea inferior a 0,01 por 100. SPIER y NATZEL pudieron comprobar la existencia de estrechas relaciones entre el eczema por cemento y la prolongación del tiempo de neutralización alcalina, y, por cierto, son las suspensiones de cemento y de cal tampones alcalinos de capacidad prácticamente inagotable a causa de la emisión continuada de $Ca(OH)_2$, encontrándose su cifra de pH por debajo del límite de la lesión obligada de la capa córnea. Según NIKOLOWSKI, se encuentra en el eczema por cemento la sucesión siguiente: tras la modificación del quimismo cutáneo por lesiones crónicas por álcalis, las capas superficiales de la piel se agrietan y tumefactan, se originan infecciones bacterianas secundarias y después una

sensibilización bacteriana y provocada por substancias químicas desde fuera (o también desde dentro, véase los casos de BERGMANN y ROST, pág. 890. También SCHWARZKOPF atribuye una gran importancia a las lesiones por álcalis en los eczemas de origen profesional dentro del ramo de la construcción. Por cierto que con gran frecuencia es preciso añadir para el rápido fraguado del cemento aceleradores del fraguado y del endurecimiento de reacción fuertemente alcalina. Desde el punto de vista químico se trata, entre otras cosas, de soluciones salinas concentradas (cloruro cálcico, nitrato cálcico, etc.). Con ello quiere demostrarse que en la patogenia del eczema por cemento no debe sobrevalorarse la alergia al cromo. AMREIN y MIESCHER han llevado a cabo investigaciones seriadas en 102 albañiles con el fin de esclarecer la frecuencia de una sensibilización al cromo en el ramo de albañilería. Se practicaron pruebas con parche con las siguientes soluciones: solución neutra de bicromato potásico al 0,5 por 100, solución de bicromato potásico al 0,5 por 100 tamponada a un pH de 12, solución tampón como control y asimismo suspensiones de un cemento rico en cromo y prácticamente exento de cromo (4 g. de cemento/6 ml. agua). Se encontró que es relativamente frecuente la existencia de una sensibilización al cromo clínicamente infraliminal o silenciosa, la cual puede hacerse evidente en cualquier momento a consecuencia de los influjos profesionales. Según ENGELHARD y MAYER, van unidas la sensibilidad al ion Cr_2O_7 y al ion CrO_4, de suerte que la hipersensibilidad al cromato y al bicromato aparece clínicamente junta. BOCKENDALHL pudo demostrar que un 40 por 100 de todos los sujetos que reaccionan positivamente al cromato mostraban asimismo reacciones positivas frente al sesquicloruro de cromo (sal de cromo trivalente). En el *eczema por loción* observado por KROEPFLI y SCHUPPLI, se trata, según los resultados de las pruebas, de una hipersensibilidad frente al cromo y níquel (cromato potásico y sulfato de níquel). Véase también KRÜGER y DORN, así como PERDRUP. En las eczematizaciones de las lavanderas, fregonas, etc., hay que tener siempre en cuenta un eventual contenido de los productos de limpieza en cromo o níquel.

La dermatitis por cromato muestra algunas peculiaridades dignas de ser citadas y sobre las cuales opina BERNHARD lo siguiente: 1) La dermatitis por cromo es muy difícil de curar; el proceso de curación requiere varios meses a pesar de la ausencia de cromatos. 2) El contacto subclínico con cromatos existe en muchas partes de la fabricación, aunque el operario se halle alejado de un contacto actual con cualquier sal de cromato. 3) La dermatitis por cromato muestra a menudo una configuración numular y se considera con frecuencia como eczema numular. 4) La dermatitis por cromatos se convierte muy a menudo en una neurodermatitis y en un eczema crónico. 5) Desarrollo adicional de múltiples hipersensibilidades. También SAMITZ pudo comprobar en algunos casos un curso especialmente crónico con exacerbaciones, aunque los enfermos no tuviesen ya contacto alguno con el agente desencadenante. Sobre la base de esta resistencia terapéutica especialmente electiva, se ha pensado ya con frecuencia si no cabe considerar como causa la retención en la piel de cantidades mínimas de sal metálica o bien si en el medio ambiente del enfermo o en los productos de consumo (como medios de limpieza) no existen pequeñas cantidades de cromatos.

Son también cada vez más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad frente al níquel (WOLANKOWSKI, MORGAN), el cual, según ROSTENBERG y PERKINS, es un enérgico sensibilizador eczematoso industrial. Pero ya con anterioridad habían llamado SCHITTENHELM y STOCKINGER, en el curso de sus estudios sobre anafilaxia, la atención sobre la *sarna por níquel*. Describieron su sintomatología y, mediante la prueba del parche con soluciones elec-

trolíticas de níquel (solución de sulfato de níquel al 1 : 1.000 s. c.), demostraron su naturaleza alérgica. Clínicamente se encuentra en las partes descubiertas del cuerpo de los trabajadores de níquel alteraciones eczematosas extendidas superficialmente y que presentan un aspecto pustuloso, semejante al de la sarna; a menudo puede comprobarse la presencia de conjuntivitis o de edema del borde palpebral. SCHITTENHELM había sostenido la opinión de que el eczema por níquel —al igual que otros eczemas— representaba una reacción del tejido cutáneo frente al curso funcional alterado de las células epiteliales hipersensibles. El énfasis principal recaía sobre el cambio experimentado por el sistema nervioso vegetativo en el sentido de una vagotonía. WENDLBERGER y FROHLICH publicaron una reacción de fijación del complemento usando como antígeno sulfato de níquel, la cual no es inferior en su capacidad de rendimiento a la prueba del parche. Mediante pruebas «in vitro», pudo demostrar WELLS que el níquel tiene una especial afinidad por la capa córnea de la piel, siendo probable que tenga importancia a este respecto el grupo carboxílico de la queratina. Los disolventes que se emplean para la limpieza de los objetos a niquelar constituyen además factores inespecíficos que pueden favorecer la sensibilización. El enfriamiento insuficiente del aire en los alrededores del lugar de trabajo, con el aumento de la temperatura cutánea, representa uno de los factores aislados más importantes en el desencadenamiento de la alergización al níquel.

En su monografía sobre las afecciones cutáneas profesionales habla también URCHS de la sarna por níquel y practica pruebas epicutáneas diagnósticas con una solución salina de níquel al 10 por 100 cuando sospecha una alergia al níquel y con una solución al 1 por 100 cuando se halla ante un eczema florido. En la hipersensibilidad al níquel pueden aparecer manifestaciones ligeramente eritematosas o urticáricas con ardor y prurito intensos, aunque también se han descrito eczematizaciones superficiales, húmedas y pustulosas que pueden invadir todo el cuerpo. Dado que en los papeles de calco al sol modernos existen indicios de cinc y níquel, hay que considerar a éste como al sensibilizador predominante. Un hecho curioso a este respecto lo constituye el eczema perioral por níquel descrito por ROEDERER e HILT en un artista que desde los 7 años tocaba la armónica. Las pruebas con parches y una solución de sulfato de níquel al 10 por 100 fueron intensamente positivas, resultando negativas las practicadas con lactato y cromato de aluminio y con sulfato de cinc. Mediante el empleo de un instrumento plateado desaparecieron estas manifestaciones eczematosas y el artista pudo continuar sus conciertos.

Se han descrito también sensibilizaciones cruzadas frente a dos metales, por ejemplo, *cobalto* y *níquel*. Las pruebas intradérmicas en un obrero con dermatitis industrial fueron positivas con nitrato de níquel (diluciones al 1 por 10^{-4},1 por 10^{-5}), pero también con nitrato de cobalto (a las mismas diluciones) y a la vitamina B_{12} que contiene asimismo colbato (1 por 10^{-5}).

Con el *cobre* y *níquel* existe también una hipersensibilidad recíproca genuina. EPSTEIN publica 32 casos de hipersensibilidad a los metales de los cuales 12 mostraron pruebas con parches e intracutáneas positivas frente al sulfato de níquel y al sulfato de cobre. En estas combinaciones químicas, los metales son bivalentes, de suerte que entre el níquel, cobre y cobalto —que también es bivalente—, existen ciertas relaciones químicas por lo que respecta a la capacidad de reacción con la albúmina del organismo; con todo, las combinaciones de cobalto que se forman en la piel tendrían que ser trivalentes, ya que éstas son más estables que las bivalentes. (ROSTENBERG y PERKINS). En cambio, de 18 casos positivos al cromo ninguno reaccionó al níquel y cobre, ya que el metal es predominantemente hexavalente en las combinaciones de cromo sensibilizantes.

La alergización combinada *cromo-níquel* tiene importancia práctica en medicina laboral por cuanto ya SCHWARTZ y colaboradores habían observado

en obreros de fábricas de cemento-carburo erupciones cutáneas pápuloeritematosas. Las substancias fundamentales del carburo de cemento son los carburos de tantalio y titanio, el cobalto metálico y el carbón. Las pruebas con parches empapados con polvo de cobalto metálico fueron positivas en los obreros afectados.

En la industria de joyería existen diversos turnos de trabajo que pueden provocar dermatitis alérgicas. Además de los diversos metales nobles como el *oro* (SAMITZ) y la *plata* y sus aleaciones, existe toda una serie de ácidos, soluciones y productos de limpieza que se emplean en dicho trabajo. MORRIS describe una dermatitis por *latón* de origen industrial con pruebas con parches positivas empleando *cobre* y *cinc* puros.

En los laboratorios fotográficos se pueden observar a menudo alergias cutáneas al *platino;* sobre el asma por platino se habló ya con anterioridad (pág. 873). MASSMANN y OPITZ encontraron eflorescencias cutáneas eczematosas en trabajadores que manipulaban papel fotográfico que contenía hexacloroplatinato potásico. Las localizaciones principales estaban en las manos, antebrazos y cuello, habiéndose observado también irritaciones conjuntivales; el tiempo de exposición oscilaba entre 1 mes y 2 años. El hecho de que la substitución del platino por paladio y rodio en el hexacloroplatinato de acción alergizante suprimiese esta acción, demuestra el efecto alergizante específico de estas sales de platino.

Hablaremos brevemente de la dermatitis por *metol* de los fotógrafos. La alergia al metol tiene importancia patogenética fundamental en el proceso de una alergización porque en ella se trata de una «alergia a la albúmina secundaria». Mediante la acción fermentativa de la dehidrasa histica se transforma el metol en quinona, que como curtiente reacciona con la albúmina, originándose una unión quinona-albúmina que actúa como alérgeno. Una comunicación similar procede de SOLOWJEWA (Academia de Ciencias Médicas de la U. R. S. S., Moscú), quien observó un eczema en los 2/3 de los operarios que manipulaban un revelador de film en colores. El 40 por 100 de los afectados dieron reacciones positivas tanto frente a esta substancia reveladora como frente a un producto intermedio de la fabricación. Éste es otro ejemplo de que sólo un conocimiento lo más exacto posible de los detalles técnicos de un proceso laboral puede aportar claridad a un proceso de sensibilización. A la alergia cutánea profesional de los fotógrafos pertenece también el eczema por contacto observado recientemente por MASSMANN y ZSCHUNKE y debido a la manipulación de soluciones reveladoras de film en colores (p-amino-N-dietilanilina, TSS). La exposición duró de 4 meses a 2 años, el eczema apareció especialmente en las manos, brazos y rostro. La prueba del parche con una solución alcalina de TSS al 1/2 por 100 dio una reacción fuertemente positiva en los 3/4 de los sujetos examinados.

No está todavía aclarado si existe una hipersensibilidad genuina frente a los *metales ligeros* y sus aleaciones (electrón, duraluminio o hidronalium). MARQUARDT no concede a los metales ligeros una acción sensibilizante muy intensa en el sentido de originar eczema, pero UTZ aconseja la práctica de pruebas en serie con el fin de comprobar una eventual hipsersensibilidad a un metal ligero. HALL describe una alergia cutánea genuina al *aluminio*. La mayoría de las llamadas intoxicaciones por duraluminio o aluminio por él descritas las atribuye, sin embargo, a una irritación química por cromato de cinc y agregados de resina sintética que se emplean en el proceso de fabricación.

Los obreros de las minas de *mercurio* muestran a menudo síntomas cutá-

neos en el sentido de un eczema genuino, ya que el mercurio es un enérgico sensibilizante, perteneciendo el sublimado, en opinión de STURM, a los antígenos menos enérgicos. Esto lo demuestran también las pruebas cutáneas realizadas por BLUMENTHAL y JAFFÉ con diversas combinaciones de mercurio. Las irritaciones eczematosas más intensas se debieron al bicloruro y al cianuro de mercurio.

No está todavía completamente aclarado si existe una hipersensibilidad verdadera de la piel frente al *plomo* y sus combinaciones. ENGELHARDT y MEERKAMP, quienes han revisado toda la literatura concerniente, sólo pudieron encontrar 2 casos (reacciones positivas al plomo metálico, al agua de vegeto y pomada de Hebra o al minio) y en exploraciones propias de sujetos sanos y eczemáticos no pudieron comprobar en modo alguno la existencia de una hipersensibilidad epidérmica o vascular.

Acerca de la capacidad sensibilizante de las *sales de berilio* sobre las mucosas del tracto respiratorio, se hicieron ya anteriormente, al hablar de la beriliosis, las oportunas consideraciones (p. 885). CURTIS observó verdaderas dermatitis alérgicas. SNEDDON publicó hace poco tiempo una beriliosis aguda en una operaria que estuvo ocupada durante 3 años y medio en la trituración de tiras metálicas de una aleación de berilio-cobre al 2 por 100. Además de una granulomatosis pulmonar (véase anteriormente, p. 885) aparecieron granulomas de tipo sarcoide en las manos y antebrazos originados por rasguños con las tiras de metal. Las pruebas del parche con soluciones al 1 y 2 por 100 de sulfato y nitrato de berilio dieron a las 24 horas intensas reacciones positivas eczematosas. Estas reacciones inflamatorias existían todavía al cabo de tres semanas. El examen histológico reveló la presencia de reacciones cutáneas seudotuberculosas. Como quiera que el berilio metálico es insoluble, admiten ALDRIDGE y cols. que los iones Be se depositan rápidamente sobre proteínas y que actúan entonces como sensibilizantes de la piel un complejo Be-proteína.

Entre las substancias químicas que provocan eczema y se emplean ampliamente en la industria cabe citar a los hidrocarburos saturados y no saturados que figuran en las *pinturas, disolventes, diluyentes, reblandecedores, lacas* y *barnices*. Para el enjuiciamiento de la acción nociva de estas substancias sobre las mucosas y la piel, tiene gran importancia la fugacidad de estas combinaciones. El efecto alérgico de estas noxas sigue siendo todavía dudoso, ya que en parte actúan como inmediatamente eczematizantes y en parte por la acción de desengrase, de mayor secreción sudoral y tumefacción de las capas cutáneas más superficiales pueden hacer más receptivo al órgano cutáneo para las eczematizaciones, inflamaciones cutáneas e infecciones, aunque también para la sensibilización. Según WENZEL, casi todos los disolventes y diluyentes provocan eczemas cuando se emplean en concentraciones correspondientes; pero no puede decidirse siempre si pueden alergizar, es decir, si pueden estimular al organismo o a sus órganos de choque para la producción de anticuerpos.

Durante estos últimos años ha aumentado considerablemente el número de dermatitis provocadas por la preparación de *resinas sintéticas* y *materiales sintéticos*. En el libro de SHELDON y cols. «A manual of clinical Allergy», dedica J. R. JOHNSON a la «plastic dermatitis» un capítulo propio y habla de un

aumento alarmante de esta dermatosis profesional entre los obreros de la industria de productos sintéticos. En América se han ocupado SCHWARTZ, CRANCH y MCKINLEY muy intensamente de estas cuestiones dentro del marco de la medicina laboral. Sería digno de imitación, al igual que en Norteamérica, ocuparse también aquí de todos estos productos bituminosos sintéticos y hacer una lista de su composición química, nombre comercial y fabricante para ofrecérsela a los clínicos interesados en cuestiones de alergia profesional. La dermatitis por resinas sintéticas se caracteriza por la aparición de eritema, vesículas, escamas y costras. CHILD y cols., debido a la extensa difusión de la sensibilización a las resinas sintéticas, han elaborado el concepto clínico de «resinosis» que se caracteriza por manifestaciones de sequedad de las vías respiratorias superiores, molestias asmáticas e irritaciones eczematosas. Según MORRIS, la sensibilización aparece generalmente a las 2-4 semanas de haber iniciado el trabajo. En tanto que los productos finales plenamente polimerizados de la industria de productos sintéticos son sólo relativamente alergizantes, las materias primas y los productos intermediarios que se originan fugazmente durante el proceso de la fabricación son tóxicos o sensibilizantes. El vinylcarbazol, utilizado en la industria eléctrica y como materia prima para la preparación de productos artificiales, es, al decir de GOCKEL, un sensibilizante muy enérgico que puede provocar dermatitis graves. Tienen una gran importancia práctica los casos descritos por REINL de afecciones que se originan por la manipulación y elaboración de productos artificiales (poliuretanos) que tienen por base el *desmodur*. Desde el punto de vista químico se trata aquí de di- y poliisocianatos cuya capacidad altamente sensibilizante sobre las mucosas fue ya mencionada anteriormente (p. 870). Los eczemas se observaron especialmente con *desmodur H*, habiendo observado CARRIÉ y SCHÜMMER una alergia al acelerador de vulcanización *vulkazit P* bajo la forma de alteraciones eczematosas en el dorso de la mano y de los dedos, en el rostro y en los pliegues inguinales. La substancia se agrega a la mezcla fundamental durante la fabricación del caucho y en el curso del proceso se evapora de nuevo en parte bajo la acción del calor. También BANDMANN hace observar que en el llamado *eczema del caucho* se trata de alteraciones cutáneas alérgicas por determinados productos químicos que se utilizan en la elaboración del caucho. También en Norteamérica han llevado a cabo, MALLETTE y otros, estudios sobre los aceleradores de la vulcanización en la industria del caucho y asimismo, entre otros productos, con mercaptobenzotiazol. Las pruebas cutáneas dieron con las 12 combinaciones orgánicas experimentadas irritaciones cutáneas de grado ligero a grave. Se insiste muy oportunamente en la necesidad de probar todos los materiales antes de su nueva introducción en la industria en determinados empleados cuya «anamnesis alérgica» sea conocida. WELCKER, SCHUPPLI, JORDON, LOCKEY y SCHWARTZ publican casos de eczema por resinas sintéticas (resinas epoxid o ethioxilin, resina fundida-araldit K, productos endurecedores, fluvex, etc.).

Se observaron irritaciones cutáneas tanto por contacto directo como por la atmósfera pulverulenta. El rostro y el cuello eran las localizaciones preferidas. PLÜSS pudo observar 8 casos de eczema en trabajadores que ingresaron en una industria de resina epoxid. Las pruebas del parche (fluvex al

1 por 100 en éster acético o araldit al 30 por 100 y al 1 por 100 en acetona) fueron positivas en los 5 casos examinados. Para la industria cosmética tienen importancia las observaciones de FISHER, FRANKS y GLICK, quienes vieron inflamaciones de la matriz de la uña y del surco ungueal así como reacciones por contacto eczematosas de la piel con el empleo o la elaboración de ésteres acrílicos. Estas resinas sintéticas se emplean en la industria cosmética para la fabricación de uñas artificiales. Las pruebas del parche fuertemente positivas sólo se obtuvieron con la forma monómera líquida, mientras que no se observaron con la forma polímera en polvo. Es a menudo difícil diferenciar las acciones puramente alérgicas de estas substancias de las tóxicas, ya que, según ZINGSHEIM, los aceleradores, activadores y antioxidantes empleados en la industria del caucho y de las resinas sintéticas pueden sensibilizar la piel pero también irritarla; también ella insiste en que se lleve a cabo una comprobación minuciosa de los productos artificiales antes de que se fabriquen en gran escala.

En la industria del *caucho* y del *cuero* pueden producirse lesiones dermatológicas de base alérgica, aunque en este caso no sólo las materias primas y los productos finales, sino también los ácidos (ácido crómico), los álcalis (substancias alcainas) y los productos orgánicos, como colorantes y jabones, pueden actuar ya sea como primariamente tóxicos (especialmente los productos de limpieza) o bien como sensibilizantes (materias colorantes). PIRILÄ publica el caso de una dermatitis que apareció tras el contacto con *tiocol* o *tiofren*, un substitutivo de la goma.

Las sensibilizaciones de naturaleza cutánea a las pieles no curtidas y sin teñir son relativamente excepcionales, con tal de que no estén sucias o contaminadas con hongos. Por lo que se sabe, el ursol sólo muestra afinidad alergizante con respecto a la mucosa del aparato respiratorio. En cambio, se han publicado sensibilizaciones a materias colorantes en la industria de peletería (SAMITZ: dermatitis eczematosa tras sensibilización al colorante de pieles persas).

De las distintas casuísticas sobre dermatitis alérgicas profesionales cabe citar todavía a las siguientes: *vidrio soluble* (MORRIS), *soluciones de ondulación* permanente (tiogliconato amónico con pH alcalino elevado; GASSER, BORELLI), *tintes del cabello* (paratoluilendiamina) y líquidos fijadores del pelo que contienen *goma karaya* (FIGLEY) en el ramo de peluquería, *mostaza sulfurosa* y *nitrogenada* (WYERS), *bióxido de azufre* (PIRILÄ), *aceites cortados* en la fabricación de rodamientos a bolas (LYNCH); además, *formalina* (PIRILÄ y FILPIÖ), en la fabricación del *peróxido de hidrógeno* (BARSOTTI), *sesquicloruro de fósforo* (superficie de frotación de la caja de cerillas; ESTEL, KIEFER). Las investigaciones de ESTEL, de la Clínica Dermatológica de Friburgo, tienen especial importancia porque en ellas se demuestra que una sensibilización puede mantenerse, una vez iniciada, 4-6 años sin nuevo aporte de antígeno. En un estudio muy extenso han investigado SIDI, LONGUEVILLE y BREITMAN las dermatosis profesionales en los empleados de institutos de belleza y masajistas y han encontrado que casi las dos terceras partes de los mismos eran hipersensibles a los cosméticos. Junto a los tintes para el cabello que tienen por base la parafenilendiamina y la paratoluilendiamina (los llamados grupos para), son

las cremas para masajes que contienen histamina, yodo y azufre de acción hiperemizante las que pueden provocar por alergización dermatitis por contacto.

Pertenece también aquí la *trementina* y substancias afines, las cuales pueden provocar muy a menudo eczemas alérgicos. En respuesta a un cuestionario aparecido en la Münch. med. Wschr., ha llamado recientemente KOELSCH la atención sobre la importancia de los eczemas por trementina. En muchos de estos casos (por ejemplo, en pintores) entra muy a menudo en consideración un cambio de oficio. LEJHANCOVA obtuvo buenos resultados de sensibilización mediante dosis progresivas de aceite de trementina por vía parenteral. HJORTH y BRODTHAGEN observaron un empleado de un surtidor de gasolina que sufría desde hacía 2 años eczemas de las manos y antebrazos. Las pruebas con sebo fueron negativas, pero las realizadas con aceites de distintos coches dieron un resultado intensamente positivo.

En el eczema de los trabajadores del asfalto y alquitrán es interesante saber que el *alquitrán* y productos semejantes pueden ser fotosensibilizantes, revelándose la hipersensibilidad en la zona de los ultravioleta de onda larga; estas substancias actúan, por cierto (especialmente la pez), a la luz ultravioleta fotodinámicamente a elevadas concentraciones y como fotoalérgicas a concentraciones más bajas (RAJKA). La sensibilización por alquitrán se puede demostrar todavía 5 días después de la acción. Sólo el alquitrán de hulla puro actúa, en oposición al aceite de esquisto y al alquitrán de leña, como enérgico fotosensibilizante (BURCKHARD, BAYER). También los colores de anilina (paraamidofenol, parafenilendiamina, aminoazotoluol) pueden provocar irritaciones eczemáticas, sobre todo cuando existe tendencia a la obesidad y a la hiperhidrosis. (BONNEVIE y GENNER). Junto a estos eczemas genuinos por sensibilización al alquitrán se halla el llamado *acné por alquitrán*, el cual, según KOEHLER, obedece a una acción irritativa directa de esta substancia.

En el ramo de la madera hay que citar el *eczema de los leñadores* observado por TENCHIO en trabajadores que acarreaban la leña sobre sus espaldas. El eczema se localiza predominantemente en el cuello y hombros, las zonas de mayor exposición al sol. Las pruebas del parche con el líquen «Parmenia caperata», que sólo se desarrolla en los troncos viejos, fueron positivas, dando en cambio resultado negativo las pruebas con madera vieja o joven exenta de líquen.

Los eczemas por *maderas exóticas* despertaron hace decenios un interés bastante considerable. Después de 1933 ya no se habló más de estas enfermedades. Pero a través de las comunicaciones de SCHÜRMANN y sobre todo de CARRIÉ, quien juntamente con STELZER pudieron comprobar mediante las pruebas del parche 5 casos de eczema por madera de teca, las eczematizaciones por maderas extrañas han vuelto a ocupar un lugar destacado. También LANGELEZ describe un eczema papuloso, en parte confluente, pruriginoso, más bien benigno, que en parte se acompaña de irritación conjuntival, en trabajadores con variedades de madera kambala así como con madera de *bambú*. En los eczemas por madera discute WEBER la naturaleza del agente nocivo alergizante, debiendo tomar en consideración, a su modo de ver, las resinas, los terpenos, aceites, fenoles, taninos, ácidos resinosos no saturados (HOFFMANN) y otras substancias y colorantes que contienen nitrógeno; otras variedades de

madera contienen ácido fórmico y un grupo acetílico. Como sensibilizantes cutáneos pueden entrar en consideración las variedades de madera siguientes: álamo, aliso, fresno, haya, abedul, castaño, acacia, cedro, olmo, arce, pino, abeto rojo y ciruelo; asimismo las maderas para chapas como jacaranda, makassa, madera de satén de la India, madera de limonero, etc. SCHNEIDER observó hipersensibilidades en carpinteros a la madera del peral africano. La posibilidad de una hipersensibilidad adicional a maderas autóctonas cuando existe ya una alergia a una variedad de madera exótica, demuestra el hecho de la sensibilización de grupo a diversas variedades de madera de grupos moleculares comunes. La sensibilización puede producirse a través de las más pequeñas heridas mecánicas (microtraumas de la piel por virutas y astillas de bordes cortantes). La apertura de vías linfáticas y capilares puede dar lugar a una diseminación antigénica masiva. COULANT y LÓPEZ hablan de la *dermatitis por serrín* de cuyo origen hay que hacer más responsable a los musgos y líquenes de la corteza del árbol así como también a los parásitos que a la acción irritante o sensibilizante de la propia madera. Los autores vieron manifestaciones agudas de una afección cutánea edematosa, eritematosa, vesiculosa y húmeda en manos, antebrazos y rostro. Para su producción se requiere una lesión cutánea por frote, no reconocible clínicamente, y una liberación intracutánea adicional de histamina.

En las afecciones eczematosas de los carpinteros, localizadas especialmente en los antebrazos y manos, pueden entrar en consideración, según HOSCHEK, 4 grupos de substancias: 1. cola de cauri y otras colas frías (productos de condensación urea-formalina con adición de un endurecedor; la formalina es especialmente sensibilizante), 2. diluciones nitro de resinas sintéticas y otras diluciones: 3, maderas exóticas (véase p. 900); 4. corrosivos de la madera que contienen bicromatos. A ello hay que agregar todavía como grupo, 5. las lesiones cutáneas provocadas por substancias protectoras de la madera que contienen como sensibilizante las más de las veces pentaclorofenol sódico. KORTING y WIEHL observaron en el caso de un trabajador de telégrafos que presentaba alteraciones eczematosas agudas, preferentemente localizadas en las caras internas de los muslos, y que se originaron súbitamente a partir de una herida insignificante por arañazo. Se trataba de una hipersensibilidad aislada al componente pentaclorofenol sódico de la pasta protectora Baselit P. También pueden ser sensibilizantes las lacas de las maderas (dermatitis por contacto de laca japonesa, ETTER). Del látex del zumaque («Rhus vernicifera») se extrae el barniz utilizado en la artesanía japonesa, siendo el principio sensibilizante el *urushiol* y sus derivados (TOYAMA). En la «sarna de la laca» descrita por RIEDEL se trata de eflorescencias del tamaño de una cabeza de alfiler al de una lenteja y que pueden confluir en parte aplanadas y en parte formando relieve. En una fábrica de lacas de Berlín que utilizaba una mezcla disolvente con benzol II era el carácter fenólico de éste la causa de las lesiones.

En la industria textil y de confecciones adquieren una importancia cada vez mayor las nuevas fibras artificiales, las fibras poliamídicas *nylón* y *perlón*. El perlón es un producto de polimerización del E-Caprolactams. NATZEL y VONKENNEL hacen observar que hasta ahora no se conoce ninguna hipersensibilidad a las fibras en sí, recayendo las propiedades eczematizantes en los

productos auxiliares que se emplean en la industria textil (por ejemplo, un producto a base de resina sintética para el apresto), especialmente los colorantes de parafenilendiamina y los productos agregados a los aprestos (emulsiones goma-éster ácida), así como las impurificaciones del nylón y perlón bajo la forma de monómeros (POLEMANN y SCHOLL). El motivo de la relativa frecuencia de eczemas por perlón hay que buscarlo, según SCHULZ, en el hecho de que los colorantes de las fibras artificiales se adhieren más deficientemente que a las fibras de algodón o seda y que, por lo tanto, se pueden desprender más fácilmente y ser captados por la epidermis. ARUTJUNOW examinó a un cierto número de trabajadores de fábricas de estampados y encontró que el porcentaje más elevado de dermatosis profesionales correspondía a los obreros empleados en los departamentos de tintorería, preparación de tintes, estampados y blanquería (véase p. 869).

Pertenece también a este lugar el *exantema por pirazol,* recientemente descrito por WEIRICH. Como es sabido, toda una serie de colorantes de pirazol, como tartrazin, amarillo xylen, amarillo supramin R y amarillo puro de lana GG, tienen una cierta importancia en la industria textil, ya que estas substancias son extraordinariamente sólidas. Tienen importancia, según WEIRICH, las formas especiales de esta toxicodermia por pirazol, como las reacciones alérgico-hemorrágicas a veces observadas, aftosis y herpes, así como los cuadros de un fenómeno de Schwartzman-Sanarelli o de una periartritis nudosa cutánea.

La patogenia del *eczema de la seda* observado por WENDE en los tejedores de seda no está todavía aclarada, aunque se trata posiblemente de lesiones por álcalis; se habló ya anteriormente del asma de los tejedores de seda (véase página 866. En personas que en un Instituto zoológico se ocupaban del cultivo de gusanos de seda pudo observar HANSEN irritaciones cutáneas y edemas palpebrales.

En la industria del *tabaco* se han observado reacciones de hipersensibilidad al material de relleno de los cigarros y al material de revestimiento (SAMITZ y colaboradores). Pero no es posible establecer con precisión hasta qué punto intervienen también aquí las manifestaciones de desecación, la desviación alcalina de quimismo cutáneo por la acción disolvente y reductora de la queratina por los álcalis y la maceración de las capas superficiales de la piel en el ambiente húmedo de las sales de fermentación del tabaco. Hay que pensar también en una alergia al humo del tabaco. Las pruebas de alergia al tabaco se realizan preferentemente, según las indicaciones de KÄMMERER y MICHEL. Suponen VERO y GENOVESE que el alérgeno no existiría tanto en las hojas de tabaco no tratado como en el material desecado y fermentado y quizá también en la goma arábiga, goma tragacanto o en el jarabe de azúcar que se emplea para la preparación de las hojas de cubierta.

En la industria conservera se han descrito casos de dermatitis por *ananás* en Hawai y Malaya (POLUNIM); el enzima proteolítico bromelin contenido en la fruta actúa aquí de sensibilizante. El *aceite de corteza de limón* se reveló con las pruebas del parche como el agente alergizante de los casos de dermatitis de una fábrica de conservas de limón de Florida (BIRMINGHAN); los extractos de hojas y polen de girasol provocaron dermatitis en parte liquenificadas en los recolectores de plantas de girasol (NOUSSITON y CORDERO); en los

cultivadores del *apio* se pudo demostrar la naturaleza alérgica del aceite vegetal (dextro-limonen) mediante pruebas de escarificación y pruebas del parche intracutáneas. (WISWELL y otros, HENRY). En la mujer de un panadero pudo observar EPSTEIN una dermatitis por *canela* con erupciones eritematopapulosas graves en las manos, tumefacción de los dedos, antebrazos y dorso de las manos. Las pruebas del parche con canela fueron positivas, pero la ingestión de canela no produjo ninguna reacción local ni general. Se han visto dermatitis por *zanahorias* (PECK y cols., KLAUDER y KIMMICH) así como eczemas por espárragos («sarna de los espárragos») en trabajadores de la industria conservera (URBACH). La alergia a los espárragos no es quizá tan excepcional como se supone, habiendo observado últimamente FINDEISEN casos de rinitis por espárragos. HAJÓS y cols. han conseguido la transmisión pasiva del anticuerpo celular; DEES y SIMMONS hablan de disuria y tenesmo vesical tras el consumo de espárragos. El jugo de los *higos* verdes provocó en obreros una inflamación vesiculosa (BEDHJET), mientras que el jugo lácteo del árbol puede provocar una fotodermatitis por fotosensibilización. En los casos no tan excepcionales de erupciones eczematosas de las manos, brazos y rostro observados en los obreros de la industria de naranjas y limones, consideran URBACH y WIETHE como agente causal al aceite volátil de las cortezas de ambos frutos. En Heredforshire (Inglaterra) describe COOKSEN la aparición de una dermatitis en parte benigna y en parte grave entre los recolectores de *lúpulo*. Aparecieron formaciones eritematosas papulosas entre los dedos, dorso de las manos, cara interna de los antebrazos y rostro. Se comprobó la existencia de una hipersensibilidad en parte a la resina de lúpulo y en parte al componente activo del aceite de lúpulo fresco. Según otros autores, el principio alergizante es la secreción de las glándulas del lúpulo y lupulinas, localizadas en las escamas carpelares y en las hojas del perigonio de la piña, y no el propio polen del lúpulo (LEWITH, O'DONOVAN, STREICH). Durante el proceso de desecación se licua el producto sensibilizante. Se hizo ya mención anteriormente del asma por polvo de semillas de ricino (p. 865); REJSEK observó dermatitis y eczematizaciones agudas en trabajadores de la industria de *aceite de ricino*. Apreció eosinofilia en la sangre y pruebas del parche positivas con extractos fosfáticos de papilla de semillas de ricino de la que se había extraído el aceite. En los jardineros, cultivadores de flores o verduras pueden aparecer por contacto con plantas (sobre todo primaveras) lesiones eczematosas (dermatitis por orquídea en un jardinero: SLATER y otros). También las semillas de soja, empleadas en la fabricación de barnices, colores, pulimentos, tintas de imprenta, cola de papel, adhesivos y celuloide, pueden provocar como gente sensibilizante dermatitis. Dado que se emplea también como estabilizador de la bencina-plomo y como agregado de materiales plásticos en la industria del automóvil, representa la harina de las semillas de soja un alérgeno muy importante y difusamente extendido.

El eczema de los *panaderos, molineros* y *cerveceros* ocupa un amplio lugar en la literatura de las alergosis profesionales dermatológicas (STAROBINSKI, KILPINEN). Al igual que en las lesiones mucosas respiratorias descritas anteriormente (p. 864), hay que separar también aquí la *alergia genuina a la harina* de la hipersensibilidad a los productos de *corrección y blanqueo*. Acerca de la

relación entre la alergia cutánea y mucosa cabe decir aquí que las alergias respiratorias aumentan en los panaderos con afecciones eczematosas ya antiguas (ZÜNDEL y JENTSCH). Las relaciones patogenéticas entre una alergia al *persulfato amónico* y una *alergia a la harina* no están todavía plenamente aclaradas. Según CARRIÉ, se desarrolla en primer lugar una alergia al persulfato que actúa de guía para la alergia a la harina que aparece posteriormente. Juntamente con v. d. DECKEN encontró que en las reconocidas dermatosis de los panaderos representa la hipersensibilidad combinada a la harina-persulfato casi los dos tercios de los casos examinados, una tercera parte aproximadamente de los eczemáticos examinados eran hipersensibles a la harina y sólo un 10 por 100 mostraban una alergia exclusiva al persulfato amónico. En cambio, la alergia al persulfato es frecuente, por ejemplo, en Sicilia. BACCAREDA y PALMINTER publican su experiencia en Palermo sobre este punto y declaran que las dos quintas partes del personal de las panaderías de dicha población, que empleaban productos correctores de la harina que contenían persulfato potásico, sódico y amónico, exhibían una dermatitis por persulfato; demostración de la sensibilización epidérmica con solución de persulfato al 5 por 100 y pruebas del parche y observación de un eritema pruriginoso mediante fricción de la cara anterior del antebrazo con una solución de persulfato al 5-10 por 100. También BERING y ZITZKE, fundándose en los resultados obtenidos en eczemáticos de oficio panaderos, encontraron que se trataba preponderantemente de una sensibilización al persulfato, aunque las substancias químicas obren quizá también sobre las proteínas de la harina. Al hablar del asma de los panaderos hay que hacer mención de los trabajos de v. DISHOECK, quien separa también la proteína de la harina del persulfato en cuanto a sus propiedades alergénicas. VONKENNEL separa desde el punto de vista etiológico la hipersensibilidad a la harina, que representa primariamente una alergia por inhalación por las proteínas de la harina inhaladas y provoca secundariamente el eczema alérgico genuino a la harina y el persulfato con Prausnitz-Küstner positivo y pruebas intracutáneas a menudo positivas (o sea, una alergia vascular general), de la lesión por los correctores de la harina, en la que se trata de una hipersensibilidad epitelial local, es decir, de una genuina sensibilización.

Resulta difícil formarse una visión de conjunto de la difusión del eczema de los panaderos, ya que desempeñan su papel las peculiaridades regionales y los cuidados de la cocción del pan. STÜHMER, quien expuso en una comunicación (1948) su experiencia propia, pensaba en aquel entonces que la frecuencia del eczema de los panaderos se exageraba considerablemente y que existía una distribución geográfica especial sobre la cual no se tenían todavía nociones muy claras; quizá desempeñan un cierto papel las variaciones en la preparación de la harina y quizá también otros métodos de la rectificación de la harina. También difiere considerablemente el porcentaje que traduce la aparición simultánea de alteraciones cutáneas eczematosas y de manifestaciones mucosas alérgicas. HÖGGER (Suiza) ha podido calcular, basándose en un cuestionario dirigido a 2.000 panaderos, que un 0,3 por 100 sufren simultáneamente de eczema y catarro de harina, mientras que según sus datos de Zurich, 22 de 24 panaderos se hallaban afectos simultáneamente de catarro de harina, eczema, neurodermitis o varias de estas afecciones; ningún panadero tenía asma

exclusivamente (véase p. 864). CARRIÉ y v. d. DECKEN han publicado recientemente su material de la Clínica de Dusseldorf desde 1945 a 1954 y han podido comprobar que durante los años de la posguerra había descendido la frecuencia como resultado del empleo de harina «no rectificada», pero que ahora se ha alcanzado de nuevo el nivel de anteguerra. El aumento de las afecciones eczemáticas de los panaderos después de la guerra se relacionó con la reintroducción de las harinas «rectificadas». En oposición a los datos antes citados de Suiza, encontraron dichos autores en un sólo enfermo la asociación rinitis y eczema, estando exentos todos los restantes de alteraciones de las mucosas Los datos varían en cuanto a la duración de la exposición. WENDE observó, por ejemplo, una sensibilización precoz en el 34 por 100 de los comprendidos entre los 15 y 19 años de edad, una comprobación que fue asimismo realizada por CARRIÉ.

Las pruebas siguientes son imprescindibles para el diagnóstico: las harinas existentes en el comercio, o sea, rectificadas, las harinas rectificadas en el propio establecimiento y las no rectificadas; además, el persulfato amónico (al 1-3-5 por 100 en agua destilada para la prueba del parche), fosfato cálcico y bromato potásico ácidos a concentraciones iguales (según TELEKY y ZITZE, son también importantes para el diagnóstico de una eventual predisposición al eczema antes de la elección de oficio), carbonato amónico (según OBERSTE-LEHN, hipersensibilidad en más de 1/3 de los casos examinados), ácido láctico, proteína de la harina y, finalmente, aceite de trementina. Pero, al propio tiempo, al igual que sucede en el asma por harina, hay que verificar también las pruebas con otras clases de proteínas animales y vegetales, extractos de mohos y hongos (harina enmohecida) y variedades de polvo de la casa, con el fin de poder excluir una eventual polivalencia (véase FUSS).

En los pasteleros y confiteros puede dar lugar la preparación de *chocolate* y *azúcar* a erupciones eczematosas tales como pápulas, eritemas, etc., si existe previamente una sensibilización al chocolate, aceites esenciales y correctores del sabor (SAMITZ), pudiendo ser también alergizante el jarabe de naranjas. tal como pudo comprobar GOLDSMITH en una fábrica de azúcar.

El cuadro clínico del *eczema de los ordeñadores,* que EPSTEIN ha descrito con toda exactitud, se caracteriza por una dermatitis de las manos, crónica y pruritosa, netamente delimitada, que afecta sobre todo a aquellas partes que entran en contacto con las ubres al ordeñar. La dermatitis de los ordeñadores típica comprende la cara radial del índice derecho y dorso del pulgar derecho, extendiéndose hacia el lado radial de la articulación de la mano, en las caras de extensión y flexión, quedando libres las palmas de las manos. En los casos crónicos pueden producirse los llamados nódulos de los ordeñadores por induración. Obran patogenéticamente los factores mecánicos del roce al ordeñar, la maceración al lavar las ubres y también, desde luego, la hipersensibilidad a la albúmina animal. Según SONCK, se trata de una infección por la llamada falsa sífilis de las vacas, sospechando v. PIRQUET la existencia de una especie vírica afín al virus de la vacuna. Junto a los puntos de vista citados en el capítulo sobre medidas profilácticas generales de las alergias profesionales (página 917). hay que destacar aquí el empleo de las máquinas de ordeñar eléctricas. SCHROEDER sostiene la opinión de que en el eczema de los ordeñadores no se trata de una sensibilización, sino de una lesión tóxica de la piel por los desinfectantes contenidos en muchos productos de ordeño. SONNECK observó

una hipersensibilidad al timol en un ordeñador que tras el empleo de una grasa de ordeño presentó notables alteraciones eczematosas en las manos. También pertenece aquí la comunicación de PIRILÄ sobre 5 casos de una dermatitis pruriginosa en un comercio de quesos, provocada por el ácaro Tyroglyphus pharinae.

Un cuadro patológico especial de los *pescadores* y *empleados de pescaderías* ha sido observado primeramente en Francia (NUN, 1951) y después también en Alemania (KERSTEN y ZSCHUNKE, HÖFS); se trata de una dermatitis eritematosa, erisipeloide, con localización predominante en las palmas de las manos y en las caras de flexión de los dedos. Las operarias se hallaban ocupadas en la limpieza de caballas en una fábrica de conservas. Las exploraciones del tubo gastrointestinal en diversos períodos del desarrollo de los peces dieron por resultado que el intestino, al comienzo de la pesca, contiene predominantemente Plankton vegetal (diatomeas) y que al pasar a la alimentación animal (crustáceos) se convierte en un órgano rojo. Durante este período de pesca aparece esta *dermatitis Redfeed (Rotfutter)*. Desde el punto de vista patogenético, pensaron los autores alemanes antes citados en una lesión por álcalis debida a los productos de desintegración básicos de la albúmina del pescado durante la elaboración. En este caso apenas se trataría entonces de una sensibilización genuina profesional. Análogas dermatitis se encuentran también en la elaboración de cerdas animales y asimismo en el oficio de peluquero (fabricación de pelucas). Profilaxis aconsejada: en los empleados de pescaderías, lavado frecuente de las manos con una solución de ácido acético diluido.

A las alergias cutáneas de origen profesional entre el personal sanitario (médicos, dentistas, personal auxiliar, etc.) y profesiones afines (boticarios, farmacéuticos, químicos farmacéuticos, empleados de laboratorio y de la industria farmacéutica) pertenecen predominantemente las alergias medicamentosas cutáneas a los *antibióticos* (sobre todo penicilina, estreptomicina), *sulfonamidas, anestésicos locales* y otros fármacos; pero también el eczema del lavado y de los guantes de goma (véase p. 910); véase asimismo el trabajo de SIDI y HINCKY.

Hasta qué punto representa un gran peligro la sensibilización profesional en una industria de antibióticos, sobre todo puede verse en el trabajo altamente ilustrativo de KLEINE-NATROP, quien llevó a cabo una serie de pruebas en 500 empleados de esta industria y comparó el resultado con una investigación de control en otra empresa industrial cuya producción era distinta. Mientras que la frecuencia de la sensibilización profesional, enjuiciada por el resultado de la prueba del parche, ascendió al 8 por 100, con respecto a los distintos antibióticos, se obtuvieron las cuotas de sensibilización siguientes: penicilina 6,2 por 100 (controles 2 por 100), estreptomicina 2,6 por 100 (1,2 por 100), tetraciclina 1 por 100 (0,8 por 100). Incluso cuando se tiene una noción muy clara sobre la necesidad de valorar con prudencia los resultados de la prueba del parche, no dejan de impresionar estas cifras, sobre todo cuando se considera la posibilidad de que estos profesionales sensibilizados pueden necesitar en algún momento, por indicación médica vital, un tratamiento con antibióticos. El autor de este trabajo, casi podríamos decir alarmante, exige con razón la práctica regular de exámenes de control sobre la cuota de sensibilización exis-

tente en aquel momento dado y, sobre todo, el notificar al propio interesado los resultados de las pruebas a fin de que llegado el caso pueda notificarlo oportunamente a su médico de cabecera. Se habló ya anteriormente (p. 879) del trabajo de KALLÓS y KALLÓS-DEFFNER sobre la acción sensibilizante de las diversas sulfonamidas. El Ministerio de Sanidad británico ordenó una investigación que comprendió 70 policlínicas y 76 hospitales. Esta investigación dio por resultado que 88 enfermeras habían adquirido una alergia a la estreptomicina y otras 80 a la penicilina durante su ejercicio profesional. La frecuencia de la alergización puede calcularse a tenor de estos datos en un 3-4 por ciento de los expuestos profesionalmente. Como sea que el personal sanitario no solamente está expuesto a la acción sensibilizante epidérmica, sino que los antibióticos pueden obrar también como alergizantes al inhalar las gotas pulverizadas, no puede reconocerse claramente en el comunicado del Ministerio de Sanidad británico el modo de sensibilización por no especificar si la alergización era cutánea o bien de la mucosa respiratoria. Análogas experiencias comunican RAJKA y VINCZE, quienes han observado eczemas alérgicos en obreros empleados en la producción de penicilina y estreptomicina, aunque también en la fabricación de derivados de fenotiazina y de hidrazida del ácido isonicotínico. En los hipersensibles a la fenotiazina se encontraron en muchos casos sensibilizaciones cruzadas a los grupos amino substituidos en posición para, a las combinaciones aromáticas, a las alquil - $(CN)_2$, a las nitrosoaromáticas y, en fin, a las combinaciones hidroaromáticas y heterocíclicas.

El cuadro clínico-morfológico de la alergia cutánea a la *penicilina* o *estreptomicina* puede oscilar entre un eritema simple, ya sea interdigital, en el dorso de las manos o también en los antebrazos, y graves erupciones pápulo-vasiculosas que después pueden extenderse a todo el cuerpo y en el rostro, además de eflorescencias periorbitarias, pueden aparecer también alrededor de los orificios nasales (HEINTZ). WILKINSON, MITCHELL, MEJER, GOLDMAN y FELDMAN, JAHRMÄRKER, LEVIN y MOSS, MARCUSSEN, DUFOUR, ROSEN, O'DRISCOLL describen dermatitis por contacto a la estreptomicina en el personal sanitario. NIESSNER y otros autores comunican sobre la hipersensibilidad a la penicilina en los profesionales.

Con respecto a la impresión clínica sobre la *alergia a la estreptomicina*, cabe decir que la hipersensibilidad se desarrolla las más de las veces relativamente tarde después de un contacto prolongado y directo con el antibiótico y que la sintomatología puede ser muy variada: fiebre tóxica o anafiláctica, eczematizaciones máculo-papulosas, urticaria, dermatitis exfoliativa; además, eventualmente, trastornos vestibulares con náuseas, mareos, etc. Como profilaxis para esta sensibilización, muy extendida, desde luego, entre el personal sanitario, aconseja MARCUSSEN el porte de guantes y también, eventualmente, una gafas protectoras, debiendo aconsejarse además la práctica a intervalos regulares, cada 3-4 meses, de pruebas cutáneas. En tal caso puede comprobarse no rara vez un aumento del límite de concentración que provoca por cierto una reacción positiva. Tiene importancia aquí la aparición de una alergia cutánea clínicamente latente y, con todo, bastante extendida, sobre la cual han llamado la atención a otro respecto SALÉN y JUHLIN-DANFELT. Mediante el contacto diario puede desarrollarse una sensibilización que puede persistir sin dar lugar

a manifestaciones clínicas. Así, las pruebas del parche practicadas por BUNCKE y OBERMAYER con antibióticos en enfermeras clínicamente sanas que mantenían un contacto continua con estas substancias, revelaron que casi la mitad reaccionaban positivamente a la penicilina y estreptomicina. SIMON ha examinado asimismo mediante la prueba del parche a enfermeras que manipulaban tanto estreptomicina como dihidrostreptomicina. Pudo comprobar que una hipersensibilidad al preparado puro no condiciona automáticamente también otra similar para la forma dihidro. Aconsejaba repeticiones regulares de las pruebas con mohos blancos a intervelos de 6 meses con el fin de verificar el título de anticuerpos. VERRI aconseja un método análogo para poder reconocer oportunamente, mediante las pruebas intracutáneas regulares con estreptomicina, una hipersensibilidad antes de que aparezca la dermatitis. GÜTTICH y colaboradores, que han observado alergias estreptomicínicas en enfermeras, previenen en contra de este método, ya que la acción de la luz puede desencadenar recidivas y está disminuido el dintel de eritema de sol de altura. Dado que el número de antibióticos afines empleados en clínica aumenta continuamente, cabe esperar que aumenten ininterrumpidamente las alergias cutáneas con ellos relacionadas.

Para el diagnóstico de una supuesta *alergia a la estreptomicina* aconsejan SCHÄFER y OPPERMANN, para la prueba intracutánea, 100-1.000 E/0,1 ml. de suero salino fisiológico y para la prueba del parche 100 mg./c. c. SÖDERHOLM emplea para la prueba intracutánea una concentración de estreptomicina al 0,1 por 100 y para la prueba del parche una concentración al 1 por 100. La prueba de Prausnitz-Küstner debe realizarse con suero de portadores de dermatitis o de sensibilizados (demostración mediante la prueba intracutánea), debiendo ser el intervalo entre la inyección preparadora de suero y la de antígeno (100 E) de 18-20 horas: prueba de la anafilaxia inversa con 100 E de estreptomicina intracutánea en el sano y 8 horas después 4,5 c. c. del suero del enfermo que se supone contiene anticuerpos por vía endovenosa. Las diluciones dadas por ROBERTS para el diagnóstico de una alergia a la penicilina fueron mencionadas ya al hablar de las correspondientes alergias de las mucosas (p. 879).

No podemos tratar aquí del problema de la desensibilización ni tampoco de sus perspectivas de éxito, las cuales aumentan naturalmente con el alejamiento del lugar de trabajo que contiene el alérgeno (por ejemplo, CROFTON). Con todo, SANDLER logró desensibilizar de una dermatitis por contacto a la estreptomicina en el personal sanitario durante su trabajo. MORRIS-OWEN describe un nuevo método de desensibilización en un eczema estreptomicínico o penicilínico de origen profesional consistente en administrar durante varias semanas y meses diariamente dosis bajas invariables del alérgeno (0,5 y 10 E por dosis). En 5 casos tratados de esta manera de un grupo de 6 eczemáticos por alergia a los antibióticos, pudo interrumpir el tratamiento al cabo de 2-4 meses por haberse producido una resistencia duradera a la penicilina. La principal ventaja de este nuevo método de desensibilización consiste en que los enfermos tratados podían volver a manipular penicilina o estreptomicina al cabo de un mes. A pesar de este pronóstico favorable, los trabajos de GOODMAN. HÖDDING y UTUE, SIMON, así como STARCK, hacen meditar, ya que pudieron

comprobar en enfermeras una alergización a la estreptomicina en un porcentaje que ascendía hasta un 80 por 100. Estas enfermeras tenían que propinar en el curso de pocos meses varios centenares de inyecciones de estreptomicina. También, según KALLÓS y KALLÓS-DEFFNER, provoca la estreptomicina alergias profesionales más a menudo que los restantes antibióticos.

A nuestro modo de ver se piensa demasiado poco en la conveniencia de no ingresar en departamentos de clínicas y hospitales donde hay que inyectar precisamente muchos antibióticos (estreptomicina, etc.) (por ejemplo, salas de tuberculosos, departamentos de cirugía pulmonar) a los portadores de una diátesis alérgica o con la correspondiente tara familiar.

Pertenece también a este lugar la sensibilización a la *hidrazida del ácido isonicotínico*. HILT y MILFORT publicaron el caso de una alergia combinada al rimifón y estreptomicina en una enfermera, mientras que las enfermeras observadas por CASTELAIN presentaron solamente una prueba epicutánea positiva a la isoniacida, pero no respecto de los antibióticos habituales. SCHIRREN y BANDMANN han observado recientemente alteraciones eczematosas en una enfermera. Dado que en la sala tenía que manipular mucha estreptomicina se creyó al principio en una sensibilización a la estreptomicina. Pero, como quiera que después aparecieron también brotes eczematosos agudos recidivantes en el rostro y en las manos cuando ya no tenía que preparar soluciones de estreptomicina, se pensó en el *neotebén* que la enferma distribuía regularmente bajo la forma de tabletas tomándolas de un gran recipiente de crital, con lo que se formaba un polvo más o menos finos. Las pruebas epicutáneas fueron negativas con estreptomicina, pero intensamente positivas con una solución de neotebén al 2 por 100. RÖCKEL y SIXT comunican un caso análogo de eczema por contacto en una enfermera aparecido sobre la base de una alergia al neotebén. Con INH al 5-10 por 100 observaron una reacción monovalente en la prueba del desgarro subtotal. Es interesante a este respecto una serie de investigaciones llevadas a cabo en 100 trabajadores de una empresa de productos químicos en la que se producía INH. TEMPSKI y OLSZEWSKA, quienes llevaron a cabo estas investigaciones, observaron en un alto porcentaje del 50 por 100 alteraciones mucoso-cutáneas en la piel descubierta en parte acompañadas de prurito y ardor. Sobre la base de las manifestaciones de hipersensibilidad y de los resultados de las pruebas, pudieron comprobar dichos autores, tomando en consideración el curso de la producción en esta empresa, que las noxas nocivas eran sobre todo el polvo de hidrazina, los vapores de piridina y los hidratos de hidrazil e hidrazina.

También se han dado a conocer en abundancia casos de sensibilización cutánea a las *sulfonamidas*. SEEBERG publica casos de hipersensibilidad al *sulfathiazol* en trabajadores en los que las pruebas del parche fueron negativas con azufre, mientras que con los productos intermediarios del proceso de fabricación se obtuvieron en la mitad de los casos reacciones positivas. Con ello se demuestra nuevamente que a menudo sólo pueden actuar como activos o sensibilizantes determinados grupos atómicos o posiciones recíprocas de grupos aislados.

Mientras que SILBER podía escribir todavía en 1928 que no existía ninguna dermatitis novocaínica como enfermedad profesional específica de los

dentistas, se observaron una y otra vez casos de genuina hipersensibilidad local a la *novocaína* (LANE y LUIKART, SANTALOV). STRAUSS publica el caso de un médico con dermatitis en ambas manos y antebrazos originada por una hipersensibilidad a la pantocaína, cocaína y procaína. En un dentista con alergización a la monocaína, pantocaína y procaína pudo comprobar dicho autor una prueba del parche positiva con aquellos anestésicos que, como el éster del ácido paraaminobenzoico, tenían una segunda o tercera amina en la cadena lateral. NIKOLOWSKI habla a este respecto de una seudopolivalencia, es decir, una sensibilización a un grupo de actividad alergénica común existente en diversas substancias (véase también ORLAND, quien habla de la alergia a la pantocaína en dentistas, que sobre la base de la prueba cutánea puede estimarse en un 2 por 100). Pero, si se demuestra tan sólo una sensibilidad muy escasa a la pantocaína, no hay porqué hacerla extensiva entonces a los demás representantes de este grupo.

También pueden ser alergizantes los *desinfectantes de heridas* y de la *piel*. Sólo mencionaremos aquí el *yodo, yodoformo, sagrotán, zephirol, soluciones de sublimado y oxicianato, alcohol desnaturalizado, alcohol metílico, desinfectantes que contienen fenol* (lisol, solución jabonosa de cresol, tricresol, agua fenicada); pero también los jabones, las grasas y los aceites. CRUICKSHANK habla de un detergente inglés de las heridas, el cetrimid (bromuro de N-cetiltrimetilamonio) que en los sensibilizados producía, además de eosinofilia hemática, una prueba cutánea positiva. El *hexaclorociclohexano*, un producto insecticida y protector de las plantas, puede provocar, según BAUMGARTNER, eczemas profesionales generalizados que mediante las pruebas cutáneas se pudo comprobar que eran verdaderos eczemas-hexa.

En el *eczema por guantes de goma* de los cirujanos pueden desempeñar también un papel, además de una genuina alergización a la goma o al monocloruro de azufre con el que los guantes se tratan antes de la vulcanización en frío, infecciones piógenas y fungosas. Según SÖRRA, el eczema se debe a substancias químicas que con el porte de guantes de goma quedan adheridas a la piel y la lesionan; o sea que no existe en sentido estricto una verdadera alergización. Tampoco el llamado eczema de lavado de los cirujanos, aunque asimismo en los empleados en empresas de limpieza, sería una verdadera reacción de hipersensibilidad. ACKERMANN publica su caso personal de un eczema dishidrótico por guante de goma que se acompañó de un prurito muy intenso. Como profilaxis tiene una cierta importancia el porte de guantes de hilo por debajo de los de goma, el lavado cuidadoso de las manos con agua y jabón después de la operación y su desinfección con la solución desinfectante ya utilizada. SÖRRA aconseja practicar toques en las manos con éter-alcohol al 1:1 durante 2-3 minutos.

En boticarios y también en actores que emplean polvo de *licopodio*, así como en la industria de extintores y en metalurgia, se ha observado una hipersensibilidad al licopodio, las esporas del musgo «Lycopodium clavatum», semejante al helecho, que se presentan bajo la forma de un polvo blanco y fino. Las manifestaciones asmáticas se describieron ya en la página 880.

TOURAINE describe el caso de un químico que trabajaba desde hacía 5 años en una fábrica de alcaloides y que presentó después de este plazo un

eczema grave. Las pruebas intracutáneas fueron positivas con 4 derivados del opio, mientras que la prueba cutánea lo fue sólo a la narceína.

En los trabajadores de las fábricas de quinina puede desarrollarse por sensibilización el cuadro clínico de la *sarna por quinina,* caracterizado por una erupción eczematiforme muy pruriginosa, a menudo de carácter urticárico, que aparece localizada en el rostro y en las manos. La tendencia a la toxicidad con eventuales síntomas tóxicos en otros sistemas orgánicos (por ejemplo, trastornos visuales o microhematuria) indica que, además del componente alérgico, figura también otro de naturaleza tóxica.

Se han publicado ya los primeros casos de reacciones de hipersensibilidad a nuevos medicamentos aparecidos recientemente en el mercado. Así, un nuvo ganglioplejico de Italia ha dado lugar en 2 enfermeras a una dermatitis por contacto del rostro y de las manos tras 10 ó 12 meses de su manipulación (SERAFINI y MAFFEI); LEWIS y SAVICKY describen una dermatitis por contacto pruritosa, máculo-pápulo-edematosa tras el contacto con clorpromazina, un nuevo medicamento de acción espasmolítica, que, según RAJKA, pertenece al grupo de las substancias que provocan una «alergia fotocombinativa»; estas substancias muestran pruebas epicutáneas positivas, incluso sin acción simultánea de la luz, aunque sus manifestaciones cutáneas correspondientes se localizan en las zonas cutáneas expuestas a la luz, es decir, el rostro, antebrazos y brazos. SEVILLE observó un eczema por contacto alérgico en el rostro, en los alrededores de los ojos y de las manos en 12 personas pertenecientes a la profesión sanitaria. Las pruebas del parche con una solución acuosa de clorpromazina al 0,1 por 100 dieron en 9 pacientes reacciones claramente positivas.

En tres enfermos se observaron reacciones simultáneas al pacatal, que pertenece también al grupo de los derivados de la fenotiazina; también se observó una fotosensibilización simultánea.

Hay que describir todavía brevemente los *exantemas de los veterinarios* que, según POPPE, deberían recibir con razón una mayor atención. A las descripciones ya conocidas sobre alergia de los veterinarios hay que hacer hincapié en las de LÖFFLER y MORONI, quienes destacan las notables dificultades que ofrece el diagnóstico de una enfermedad de Bang; según la opinión de autores experimentados es el número de las afecciones brucelósicas reales unas 10 veces superior al de casos declarados. En el diagnóstico serológico debería tomarse sobre todo en consideración la posibilidad de la presencia de anticuerpos incompletos y bloqueantes en la sangre mediante el empleo de las pruebas de bloqueo y de Coombs. Pero deben incluirse también en este círculo de peligro a los ordeñadores, queseros, lecheros, inspectores de cuadras, empleados de establecimientos de vaquería, carniceros, etc. El llamado eczema de primavera de los veterinarios está localizado en las manos, antebrazos y brazos, siempre, claro está, que el veterinario entre en contacto durante la exploración con la mucosa vaginal o rectal de la vaca o del cerdo. Se trata aquí de una verdadera hipersensibilidad a la albúmina de cerdo o de vaca. Así, en el 4.º curso de perfeccionamiento de Regensburg (1950), pudimos comunicar el caso de un veterinario que padecía un eczema muy tenaz, húmedo y descamativo de ambos antebrazos.

Las pruebas del parche y las pruebas cutáneas sólo fueron positivas con el empleo de extractos de mucosa rectal y vaginal recientemente preparados. Véase la tabla 5.

TABLA 5

	Pruebas del parche	*Pruebas cutáneas*
1. Extractos de placenta y sangre de vaca	∅	∅
2. Extractos de moco uterino y vaginal	∅	∅
3. Extracto de excremento de vaca (coli en el cultivo puro)	∅	∅
4. Tejido placentario fresco	∅	∅
5. Extractos frescos de mucosa rectal y vaginal	+	+

EMRICH publicó recientemente otros casos en los que tras de una infección por Bang había aparecido un eczema rebelde. Uno de los casos, también un veterinario, presentaba pruebas intradérmicas intensamente positivas a la mucosa del intestino de la vaca, mientras que las pruebas eran sólo débilmente positivas con suero de caballo y de vaca, heces de vaca y líquido amniótico de vaca. Desde el punto de vista patogénico se trata —cronológicamente considerado—, según EMRICH, en primer lugar, de una infección Bang cuya iniciación ya no puede establecerse con exactitud, después de una hipersensibilidad de la piel al antígeno brucelar y, finalmente, del desarrollo de una hipersensibilidad cutánea al material de exploración veterinario a través de la afección general actuando como «stress», o bien a través de la insuficiente adaptación del sistema hipófisis-corteza suprarrenal. Pertenece también a este lugar la «urticaria-Bang» o por brucella (POPPE) sobre la base de una sensibilización cutánea con substancia de los bacilos. GRIGGS trató de desensibilizar a los enfermos con brucelosis crónicas mediante vacuna brucelar oxidada. Con ello pudo comprobar una hipersensibilidad casi increíble a la vacuna brucelar hasta diluciones de 10^{-20} (!). Con tales diluciones es incluso dudosa la existencia de una molécula antigénica brucelar. En opinión de GRIGGS, se trata en las brucelosis crónicas, e incluso en los correspondientes eczemas, de una hipersensibilidad a la endotoxina brucelar.

4) Alergia física

Quedan por hacer todavía algunas consideraciones sobre la *alergia física* de origen profesional, siendo en este caso más frecuente la urticaria por frío, que tiene por base una sensibilidad al frío, que la urticaria por calor. MATHOY examinó 100 trabajadores de una fábrica de carne congelada y pudo comprobar que el 32 por 100 de los mismos presentaban, al entrar en las cámaras frigoríficas a una temperatura de hasta —30°C, rinitis, asma, cefaleas y lagrimeo. Estos síntomas, que sólo se apreciaban claramente en un 27 por 100, podían aliviarse parcialmente con antihistamínicos. BAADER observó una ayudante de dentista que en su labor de ceramista en el horno caliente desarrolló un edema de Quincke del rostro y de las partes descubiertas del cuerpo. Se pueden observar también alergias físicas en sopladores de vidrio y en los empleados de industrias frigoríficas. La sintomatología del cuadro patológico, así como el influjo terapéutico, hablan en favor de una amplia liberación de histamina en los tejidos por las bruscas diferencias de temperatura. ALTHOFF

y v. d. HEIDE hablan de una reacción vegetativa-colinérgica-espástica del sistema broncopulmonar que pudieron observar en los trabajadores de una fábrica de vidrio; los maquinistas aquejaban una bronquitis asmoide, que juntamente con el enfisema, podía apreciarse en un porcentaje notablemente elevado y que se debía al influjo del aire sobrecalentado. LUCE observó casos análogos en operarios de hornos de fundición y en ceramistas expuestos a una intensa radiación calorífica, junto con síntomas generales (malestar general, estados de debilidad, etc.), tumefacciones similares al edema de Quincke en las partes cutáneas expuestas al calor, así como dilatación de los poros cutáneos. Se apreció una mejoría recubriendo las partes expuestas con una pomada protectora. Es también un hecho conocido que por la acción súbita del frío sobre la mucosa bronquial pueden aparecer anomalías secretoras desencadenadas por vía nerviosa refleja, alteraciones de la resistencia y quizá también estrechez espástica en el propio sistema vascular terminal; con ello se favorecería la aparición de una bronquitis bacteriano-alérgica o un estado de irritación vegetativa conducente a una manifiesta reacción vascular (MORITZ).

5) Informes periciales sobre las dermatosis profesionales

Los informes periciales sobre los eczemas alérgicos profesionales y su clasificación dentro del cuadro de indemnizaciones son en realidad de la incumbencia de los dermatólogos, pero hemos de exponer aquí, sin embargo, algunos puntos de vista importantes a este respecto. Ya en la introducción al capítulo del eczema se habló de los 4 puntos (p. 890) que tienen importancia para el diagnóstico de los eczemas alérgicos profesionales y que pueden utilizarse también para el dictamen. BUCKUP destaca con razón que las afecciones cutáneas profesionales en la industria y las profesiones ocupan el primer lugar entre todas las enfermedades profesionales y que su importancia político-social y económico-nacional aumenta ininterrumpidamente.

Acerca de la relación entre un eczema profesional alérgico y una inferioridad constitucional de la piel lo ha manifestado detalladamente KOELSCH en una declaración paricial del 25-V-1953. A su modo de ver, incluso tras una curación clínica del eczema, existe una hipersensibilidad latente no reconocible externamente, sobre lo cual también ha llamado la atención SALÉN, aunque se ha hecho polivalente y reconoce por base una inferioridad constitucional del órgano cutáneo. Las opiniones sobre la duración de semejante alergia polivalente y clínicamente latente de la piel oscilan entre seis meses y toda la vida; lo último significaría asegurar una renta vitalicia con sanidad *clínica*. Con la garantía de una renta llamada de transición para una duración de seis meses a un año, debería darse entonces por liquidada la afección cutánea alérgica profesional juntamente con la hipersensibilidad cutánea latente de ella derivada. También HOPF advierte contra una exageración de las noxas profesionales incluso en el caso de un diagnóstico indudable de una sensibilización univalente de origen profesional. Lo primario es la ruptura de la protección cutánea normal por las acciones fisicoquímicas (por ejemplo, desengrase por el disolvente de las grasas, acetona), por alteraciones del quimismo cutáneo y por microtraumas (por ejemplo, heridas por astillas en el banco de

carpintero) y lo secundario es la difusión del antígeno a través de la epidermis relajada. Quizá sea el punto de vista de HOPF demasiado mecánico, ya que no toma en consideración momentos constitucionales del órgano cutáneo y del mesénquima.

La clasificación patogenética tripartita del eczema, según CARRIÉ, antes esbozada (p. 889), en eczema degenerativo, por hipersensibilidad y por receptividad, tiene también importancia pericial, hecho que hace resaltar también NIKOLOWSKI. El eczema degenerativo originado sobre la base de una lesión fisicoquímica (por ejemplo, una lesión crónica por álcalis) requiere solamente medidas de higiene laboral, mientras que el eczema alérgico genuino —con las anteriores limitaciones de KOELSCH— salvo algunas excepciones (por ejemplo, el eczematoide exudativo o exudativo tardío, según ROST) (p. 889) frente a la localización característica del eczema por contacto profesional, no aparece como de despido obligatorio. En el eczema por receptividad la decisión depende de cada caso, ya que aquí no son válidas las líneas directrices de aplicación general. SCHREUS y PROPPE han hecho la proposición de estimar el grado de reducción de trabajo investigando hasta qué punto el alérgeno inculpado se elabora también en otros comercios y profesiones. Todo caso de dictamen pericial de un supuesto eczema alérgico de origen profesional debería presentarse también a ser posible al internista, ya que en ello intervienen a menudo tantos factores distintos, como trastornos del metabolismo, etcétera, que sólo una información de varios lados puede aportar la debida claridad.

IV. Alergias profesionales de otros sistemas orgánicos

Tracto gastrointestinal

Hasta este momento no se han observado con seguridad trastornos del *tracto gastrointestinal* y sus anexos (hígado, páncreas) de origen alérgico profesional como fragmento de choque exclusivo. Considerado desde el punto de vista patogenético, las reacciones alérgicas del aparato digestivo se originan, sobre la base de una hipersensibilidad, bien sea por la vía de una sensibilización directa por el alérgeno (sintomatología clínica: espasmos, vómitos, diarreas), o bien por una deficiente función desintoxicadora de los alérgenos que han atravesado ya la mucosa como consecuencia de la incapacidad funcional desintoxicadora del hígado.

En las reacciones de hipersensibilidad que tienen lugar en el aparato respiratorio frente a los alérgenos atmosféricos profesionales, aparecen a menudo, junto a molestias y síntomas de carácter general (como desgana para el trabajo, fatiga, etc.), trastornos del aparato digestivo tales como anorexia, mareos, náuseas, tendencia a la diarrea, síntomas que a menudo son más de naturaleza funcional y pueden mostrar un carácter tóxico sin que se haya producido una sensibilización directa de la mucosa del tubo gastrointestinal. HOSCHEK, quien ha investigado las molestias de los soldadores de arco voltaico en un trabajo muy interesante, atribuye los ya señalados trastornos gástricos observados en esta rama profesional al albuminato de hierro anormal-

mente producido que actúa como alérgeno. Quizá es semejante lo que ocurre en los trastornos gástricos alérgicos de los espolvoreadores a presión con la goma arábiga. En el caso descrito por BERG, que consistía en una intoxicación por diazometano con una esofagitis, gastroduodenitis y hepatosis aguda, se trataba asimismo de la acción tóxica de una substancia que había actuado con especial acción alergizante sobre la mucosa del tracto respiratorio. Es similar lo que ocurre en las manifestaciones gastroenteríticas descritas por REINL en el marco de las alergias por productos sintéticos. Los trastornos gástricos observados por JULLIEN y colaboradores en los operarios del baño de cromado electrolítico, corresponden a las ulceraciones y perforaciones del tabique nasal frecuentemente observadas en esta rama profesional; estas manifestaciones nada tienen que ver con la alergia.

Hematología

Las acciones alérgicas sobre el *sistema hematopoyético* son relativamente raras en las alergias profesionales. Las *anemias hemolíticas* en la intoxicación crónica por el benzol, por tricloroetileno y otros venenos profesionales son de naturaleza puramente tóxica, originadas por la disolución tóxica de los eritrocitos. Igual ocurre en la grave anemia hemolítica observada por CERESA en trabajadores de fábricas de nylón.

En tanto que el benzol, toluol, etc. actúan como hemolíticos en grandes cantidades, cuando lo hacen en pequeñas cantidades pueden estimular la medula ósea y dar lugar a *poliglobulias*.

En las *leucemias* de los radiólogos o en las intoxicaciones crónicas por bencina-benzol se trata de la acción de substancias cancerígenas, pero no de acciones alérgicas.

LACHNIT se ha ocupado también en una comunicación sobre las intoxicaciones profesionales por disolventes aromáticos de la esencia de la leucopenia por benzol. Según sus indicaciones, los autores italianos y franceses han destacado la frecuencia de una ligera eosinofilia, lo cual orientaría quizá sobre un proceso alérgico. En ratas, aunque con dosis de benzol bastante grandes, se consiguió provocar una eosinofilia medular.

El aparato trombopoyético no suele ser atacado aisladamente por los alérgenos profesionales, ya que por lo menos nosotros no conocemos la existencia de los correspondientes datos en la literatura médica. En las trombopenias alérgicas por medicamentos y alimentos se trata generalmente de crisis anafilácticas de la trombopoyesis, las cuales nada tienen que ver con los problemas de medicina laboral.

Corazón y sistema circulatorio

Hasta ahora no se han publicado reacciones alérgicas que sobre la base de una alergia profesional o laboral puedan afectar al corazón y al sistema circulatorio. Pero es interesante una observación de FRIEBEL acerca de una cigarrera que, tras la introducción de un nuevo tabaco para la fabricación de envolturas, presentó molestias estenocárdicas durante el trabajo. Estas mani-

festaciones desaparecían nuevamente tras un pequeño descanso al aire libre. Las pruebas intradérmicas con decocciones de tabaco hasta entonces elaborado y del nuevo tabaco del Brasil, sólo dieron resultado positivo con este último. Se admitió por consiguiente la existencia de una alergia a una clase determinada de tabaco y se solicitó un cambio de lugar de trabajo. Se puede suponer muy bien asimismo que dada la importancia patogenética tan discutida de la alergia tabáquica para los procesos vasculares endangíticos, puedan tener también su base en una hipersensibilidad a determinadas clases de tabaco los trastornos vasculares de otros territorios del organismo (por ejemplo, de las extremidades) que aparecen en trabajadores de fábricas de tabaco e incluso en los vendedores, etc.

Sistema nervioso central y periférico

Las *manifestaciones cerebrales,* tal como aparecen a menudo tras la inhalación de noxas químicas o de polvos orgánicos o inorgánicos de acción alergizante o incluso tóxica, son en el caso de los primeros de naturaleza narcótica debido a su solubilidad en las grasas. En los asmáticos por ursol de la industria peletera, ha observado CURSCHMAN verdadera crisis de jaqueca; CASTBERG y SORENSON observaron un caso de jaqueca entre los 130 panaderos y molineros por ellos examinados. BURIAN publica el caso de un trabajador de la industria del algodón afectado por un síndrome de Menière alérgico desencadenado por polvo de algodón en crudo y quien ya estuvo trabajando durante cuatro meses en una fábrica de algodón 25 años atrás. Ahora, a los tres meses de reanudar el trabajo en una hilatura de algodón, aquejaba ruidos de oídos y vértigos rotatorios con dureza de oído, progresiva. Después de una larga permanencia en el hospital se produjeron dos recidivas al reanudar el trabajo en el sitio primitivo. Mediante la introducción nasal del alérgeno se pudo provocar un clásico ataque, siendo negativas la prueba de escarificación y la intradérmica.

Mencionaremos brevemente las enfermedades de los *nervios periféricos* de origen profesional. También aquí aparecen confusos los límites entre una lesión histica tóxica y una alergización genuina. En las polineuritis por sulfonamidas, antibióticos, plomo, salvarsán, talio, sulfuro de carbono, tricloroetileno, etc. se trataría más bien de una lesión tóxica. No ha llegado hasta nuestras manos publicación alguna en la que se hable de la aparición simultánea de polineuritis en personas de la profesión sanitaria que presentasen ya con anterioridad reacciones alérgico-medicamentosas del tracto respiratorio o de la piel. El cuadro clínico de la *polineuritis arsenical* —con seguridad también predominantemente tóxico— puede adquirir eventualmente una cierta importancia en la industria de los colorantes, de los fieltros y de peletería.

V. Profilaxis y medidas preventivas

Anteriormente se han descrito ya con todo detalle las medidas profilácticas de orden médico-farmacológico de aplicación general; se trata aquí solamente de factores que, como guías de una alergización en general y del órgano cutáneo en particular, pueden entrar en consideración. Según CARRIÉ, hay que dedicar especial atención a la profilaxis de las lesiones cutáneas obligadas, a la eliminación de los factores que aumentan la receptividad de naturaleza endógena o exógena y también al tratamiento de los procesos infeccioso-alérgicos. En el 1er. coloquio sobre Alergia celebrado en Leipzig en 1955, hizo SYLLA la proposición de establecer una *ficha de asma* en la que constasen, además de las condiciones climáticas y la composición del terreno, los distintos influjos de orden industrial (concentración de ramas industriales peligrosas en sentido alérgico); pero una ficha semejante debería contener también datos concernientes a las vegetaciones más importantes con el fin de poder comprender la sensibilización de origen profesional de la población del campo (por ejemplo, a los nabos).

Tampoco entraremos aquí en detalles técnicos sobre las medidas de *protección contra el polvo,* las cuales tienen también importancia para los alérgenos del aire. Las medidas profilácticas más importantes deben agruparse bajo el concepto de Higiene industrial. A ellas pertenecen la limpieza y pulcritud del lugar de trabajo; los métodos de análisis del aire, relativamente sencillos, renovación suficiente del aire y buena ventilación, extractores y otros tales en los procesos de fabricación, como, por ejemplo, la mezcla automática de las resinas sintéticas con el endurecedor, etc.

Para el trabajador aislado que se mueve en un medio rico en alérgenos es necesario el porte de una *máscara protectora.* Las pruebas de aptitud de nuevos aparatos las llevan a cabo comisiones para los aparatos protectores de la respiración. Aunque estas investigaciones experimentales y pruebas se realizan predominantemente desde los puntos de vista de los polvos silicógenos, tienen también importancia para las clases de polvo que despliegan actividad alergénica. En todos los países existen actualmente máscaras muy eficaces.

A ello hay que agregar todavía las *gafas protectoras, las capuchas protectoras de los ojos,* los *guantes protectores* y los *vestidos protectores,* de los que según el destino existen modelos especiales (por ejemplo, el vestido protector sin bolsillos para los que trabajan con mercurio).

La industria farmacéutica ha lanzado al mercado numerosas *pomadas protectoras de la piel* con el fin de evitar los eczemas profesionales manteniendo constante el quimismo cutáneo y evitando los microtraumatismos. Mientras que la vaselina, que contiene hidrocarburo, tiene como pomada protectora el inconveniente de ser impermeable para el vapor de agua cutáneo que se forma debajo de la película protectora y las emulsiones grasas no forman tampoco una película continua sobre la piel, han aparecido recientemente en el comercio *pomadas-silicio* que son anodinas, hidrófobas y muy adhesivas.

Cuando todas las medidas de saneamiento del lugar de trabajo o las prevenciones protectoras en el establecimiento industrial y también las pruebas

terapéuticas de la correspondiente alergia profesional existente hayan fracasado, entonces hay que tomar en consideración un *cambio de lugar de trabajo* de común acuerdo con las personas competentes.

Dentro del marco de las medidas profilácticas tienen una gran importancia las *exploraciones de colocación* que se practican actualmente en todas partes. A este respecto se destaca en diversos sectores la importancia de las pruebas cutáneas dentro del marco de las *verificaciones de aptitud profesional*. CARRIÉ y STELZER consideran de importancia para la práctica de las pruebas dermatológicas de aptitud profesional los puntos de vista siguientes: 1, exploración de la receptividad constitucional; 2, comprobación del material de trabajo en relación con la lesión obligada; 3, comprobación del material de trabajo y de las diversas substancias en sus concentraciones límites con el fin de establecer su sensibilidad; 4, comprobación de la sensibilidad a los álcalis; 5, comprobación del contenido en lipoides de la superficie cutánea; 6, investigación de la regeneración lipoidea; 7, investigación de las infecciones focales; 8, investigación de las micosis; 9, investigación de la irrigación cutánea (medida de la temperatura, etc.); y, 10, pruebas de alérgenos.

En su reciente trabajo sobre la toxicología de los materiales plásticos, se ocupa LACHNET especialmente de las resinas sintéticas pulverizadas y sus productos intermediarios, en parte alergizantes y en parte de acción tóxica, e insiste también a este respecto en la necesidad de practicar las oportunas exploraciones de orientación profesional. Dado que los alérgenos no debieran entrar en contacto con los productos de partida de las materias sintéticas (por ejemplo, anilina, fenol, acrilnitrilo, etc.), debería prestarse aquí especial atención a la posible existencia de una alergia, es decir, de una diátesis alérgica. BÖRGEMANN, quien se ocupó de la utilidad o inutilidad de las pruebas profilácticas antes de la iniciación de un trabajo profesional, encontró que los resultados de las pruebas no permitían predecir una posible sensibilización ulterior. Estas pruebas son en sí innocuas. Las sensibilizaciones están totalmente excluidas y son inverosímiles. Aunque por muchos motivos hay que mostrarse escépticos ante los resultados de las pruebas, hay que adherirse, sin embargo, a CARRIÉ cuando dice que no debe permitirse que se coloquen como aprendices de pintores o panaderos a quienes presenten una prueba positiva a la trementina o una reacción franca al persulfato amónico respectivamente.

VI. Tabla de pruebas

Esta lista es naturalmente incompleta con respecto a todas las substancias que pueden verificarse mediante la prueba del parche y entran en consideración como alérgenos profesionales. Si se prescinde de la metódica establecida por KÄMMERER y MICHEL, la metódica de las pruebas del parche y sobre todo la naturaleza del medio de dilución y las concentraciones fueron especialmente elaboradas por ROSTENBERG y SULZBERGER. Merece también especial atención el libro de SCHWARTZ y TULIPAN, en el que figuran todavía más substancias que aquí. En el Tratado de Alergia de K. HANSEN (revisado por SCHREINER y CARRIÉ), así como en el Manual práctico de las Enfermedades cutáneas profesionales, de CARRIÉ, se encuentran también tablas de pruebas y de concentraciones límites.

Producto	Concentración	Clase de prueba	Autor
1. Álcalis	En general solución acuosa al 1 %.	Parche.	
2. Ácidos			
Ácido ftálico.	Agua al 5 %.	Parche.	
	En general solución acuosa al 0,5-1 %.	Parche.	
3. Productos químicos			
Cloruro amónico.	Solución acuosa al 2 %.	Parche.	
Tricloroetileno.	Aceite de oliva, 50 %.	Parche.	
Triclorotoluol.	Aceite de oliva, 50 %.	Parche.	
Trinitrotoluol.	Alcohol saturado.	Parche.	
4. Metales y aleaciones			
Bicromato amónico.	Solución acuosa al 0,5 %.	Parche.	URBACH.
	Solución acuosa al 10 %.	Parche.	CARRIÉ.
Dicromato potásico.	Solución acuosa al 5 %.	Parche.	BERNHARDT.
Bicromato potásico.	1:500, 1:1.000, 1:200.000.	Intradérmica.	ZINA.
Cloruro crómico.	Sol. acuosa al 40 %.	Parche.	
Ácido crómico.	Sol. acuosa al 0,5-1-2 %.	Parche.	SCHREINER y CARRIÉ.
Sulfato crómico.	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	SHELDON.
	Sol. acuosa al 40 %.	Parche.	CARRIÉ.
Trióxido de cromo.	Sol. acuosa al 0,5 %.	Parche.	
Polvo de cromo para lavar las manos.	En substancia.	Parche.	SCHREINER y CARRIÉ.
Cloruro de hierro.	Sol. acuosa al 2 %.	Parche.	
Nitrato de cobalto.	$1:10^{-4}$, $1:10^{-5}$.	Intradérmica.	ROSTENBERG.
Vitamina B_{12}.	$1:10^{-5}$.	Intradérmica.	ROSTENBERG.
Sulfato de cobre.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Cloruro de níquel.	Sol. acuosa al 5 %.	Parche.	
Nitrato de níquel.	$1:10^{-4}$, $1:10^{-5}$.	Intradérmica.	ROSTENBERG.
Sulfato de níquel.	Sol. acuosa al 5 %.	Parche.	SHELDON.
	Sol. saturada o sol. acuosa al 10 %.	Parche.	CARRIÉ, SCHREINER y CARRIÉ, SCHROEDER.
Baño de níquel.	Sol. acuosa al 10-20 %.	Parche.	SCHREINER y CARRIÉ
Cloruro de platino.	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	SHELDON.
Solución de cloro-platino.	$1:10^{-4}$, 2 saturada.	Intradérmica.	HUNTER.
Cloruro de mercurio.	Sol. acuosa al 0,1-0,25 % o pomada.	Parche.	SCHREINER y CARRIÉ.

Producto	Concentración	Clase de prueba	Autor
5. Lacas, resinas sintéticas, barnices, textiles			
Laca preparada.	Aceite de sésamo al 50 %.	Parche.	CARRIÉ.
	Glicerina al 0,5-1 %.	Parche.	URBACH.
Laca disuelta.	Aceite de sésamo al 50 %.	Parche.	
Baquelita.	Raspaduras.	Parche.	
Barniz de madera.	Aceite de oliva al 50 %.	Parche.	
Barniz de latón.	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	
Barniz de muebles.	Aceite de oliva al 10 %.	Parche.	
Barniz de zapatos.	Petrolato.	Parche.	
Goma arábiga.	Sol. acuosa 1:100.	Intradérmica.	HOSCHEK.
Cola de cauri.	Glicerina al 1-2 %.	Parche.	
Σ-caprolactam (perlón).	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	KOCH y HUSSONG.
6. Colorantes			
Anilina.	Aceite de oliva al 10 %.	Parche.	SHELDON.
	Vaselina al 25 %.	Parche.	CARRIÉ.
Tintes de cueros.	Aceite de oliva al 50 %.	Parche.	
Para-aminofenol.	Aceite de oliva al 10 %.	Parche.	
Parafenilendiamina (ursol).	Petrolato al 2 %.	Parche.	SHELDON.
	1:1.000-1:25		
	0,05 ó 0,1 cm^3;	Intradérmica.	STRAUBE.
	6 % H_2O_2:2 1/2 %		
	U-sol. base = 1:1		
	2-3 g. substancia -		
	a dil. de sol. H_2O_2.	Inhalatoria.	STRAUBE.
Rojo escarlata.	Pomada al 2 %.	Parche.	SCHREINER y CARRIÉ.
7. Profesiones fotográficas			
Líquido revelador (Metolhidroquinona).	En sol. acuosa al 5 % ó	Parche.	SCHMIDT.
	preparado para uso.	Parche.	CARRIÉ.
Bicromato potásico.	Sol. acuosa al 0,5-1 %.	Parche.	
Bicromato sódico.	Sol. acuosa al 0,5 %.	Parche.	CARRIÉ.
	Sol acuosa al 3 %.	Parche.	SHELDON.
Parafenilendiamina.	Petrolato al 2 %.	Parche.	
Pirogalol.	Sol. acuosa al 3 %.	Parche.	
Nitrato de plata.	Sol. acuosa al 0,5 %.	Parche.	
8. Panaderos y otros			
Persulfato amónico.	Sol. acuosa al 2 %.	Parche.	SHELDON.
	Sol. acuosa al 5 %.	Parche.	CARRIÉ.
Fosfato cálcico, ácido.	Agua destilada al 10 %.	Parche.	ZITZKE.
Bromato potásico.	Solución saturada.	Parche.	ZITZKE.
Persulfato potásico.	Agua destilada al 1-3-5 %.	Parche.	ZITZKE.
9. Cosméticos			
Aceite de ondulación permanente.	Aceite de oliva al 50 %.	Parche.	
Polvos.	Nativa.	Parche.	
Jabón de aceite de palma.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Champú.	Aceite de oliva al 50 %.	Parche.	
Polvos de talco.	Nativa.	Parche.	
Pasta dentífrica.	Sol. acuosa al 50 %.	Parche.	
10. Profesiones sanitarias			
a) Desinfectantes:			
Éter.	No diluido.	Parche.	
Alcohol.	Puro.	Parche.	SCHMIDT.
	Sol. acuosa al 70 %.	Parche.	CARRIÉ.

Producto	Concentración	Clase de prueba	Autor
Bencina.	Sol. acuosa al 50 %.	Parche.	CARRIÉ.
	Aceite de oliva al 50 %.	Parche.	SCHMIDT.
D. D. T.	Aceite de oliva al 50 %.	Parche.	
Formalina, 40 %.	Sol. acuosa al 5 %.	Parche.	SCHMIDT.
	Sol. acuosa al 4 %.	Parche.	CARRIÉ.
Yodoformo.	Lanolina al 25 %.	Parche.	
Tintura de yodo.	Pura.	Sólo como pincelación, ¡abierto!	
Lisol.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Sagrotán.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Sublimado.	Al 1 ó 0,1 %.	Parche.	
	Pomada al 0,25 %.	Parche.	SCHREINER y CARRIÉ.
Lociones.	Sol. 1 %, 10 %.	Parche.	KRÜGER y DORN.
Zephirol.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
b) Anestésicos.			
Anestesina.	Glicerina al 1-5 %.	Parche.	
	Sol. alcohólica al 2 %.	Epicutánea.	FLECK.
Cocaína.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	SCHMIDT.
	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	SHELDON.
Novocaína.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Pantocaína.	Sol. acuosa al 2 %.	Parche.	
Procaína.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
c) Medicamentos:			
Antibióticos, quimioterápicos en general.	Concentr. terapéuticas.	Parche.	SHELDON.
Aureomicina.	Pomada al 3 %.	Parche.	SAWICKY y cols.
Bacitracina.	Pomada 500 U/g.	Parche.	WRONG y cols.
Penicilina.	Pomada 200 U/g.	Parche.	O'DONOVAN y cols.
	Pomada 500 U/g.	Parche.	SCOTT.
	1.000 U/0,1 ml, suero fisiol.	Cutánea, intradérmica.	WELCH y cols.
Estreptomicina.	Substancia pura solución terapéutica.	Parche.	GÜTTICH y cols.
	5.000 U/1 g. Desitin 1 ó 100 U/0,1 ml.	Intradérmica.	GÜTTICH y cols.
	Agua destilada, dilución al 1:100-1:1.000.	Parche.	ESTEVES y cols.
	Diluc. al 1:1.000-1:10.000.	Intradérmica.	ESTEVES.
ACTH.	$1:10^{-4}$, suero fisiológico.	Intradérmica.	ARNOLDSSON.
Aminopirina.	Sin diluir.	Parche.	
Antipirina.	Sin diluir.	Parche.	
Ácido barbitúrico.	Glicerina > 10 %.	Parche.	
Ácido bórico.	Glicerina al 1,5-1 %.	Parche.	
Clorhidrato de quinina.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Sulfato de quinina.	Sol. acuosa al 1 %.	Parche.	
Hidrato de cloral.	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	
Neosalvarsán.	$1:10^{-5}$, $1:10^{-3}$.	Intradérmica.	
		Prueba de la pápula.	
Fanodormo.	5-10 % glicerina.	Parche.	
Fenacetina.	Glicerina al 2-5 %.	Parche.	
Piramidón.	Vaselina al 1-5 %.	Parche.	
Ácido salicílico.	Petrolato al 5 %.	Parche.	
Alúmina, acetato de Veramón.	Sol. acuosa al 10 %.	Parche.	
	Glicerina al 1-5 %.	Parche.	

BIBLIOGRAFÍA

1

Historia de la Alergia

(J. Schumacher y H. Schadewaldt)

Edens, E.: Med. Welt., 36, 1.233 (1937).

Galeno: CMG V. 9, 1, p. 384 de *J. Mewaldt, J. Helmreich, J. Westengerger.* XIX 208 Köhn. Este escrito no procede, según *Diller*, de Galeno; véase *H. Diller*: H. Hermes, 68 (1933).

Heredoto: Apud Oribasium VI, 20, 34 (v. CMG VI, 1, 1, Leipzig, 1928, p. 176 de *J. Raeder*).

Kant, E.: Anthropologie in pragmatischer Hinsicht. Obras completas, cait v. Schubert, Friedrich Wilkelm, vol. 7, 2, p. 109-126 (Leipzig, 1838).

Ploucquet, W.: Initia Bibliotheca medico-practicae et chirurgiace Realis, vol. I, p. 303 y sigs. (Tubinga, 1793).

Roose, Th. G. A.: Krankheiten der Gesunden, p. 449 (Göttingen, 1801).

Schumacher, J.: Antike Medicin, Tomo I, p. 140 y sigs. (Berlín, 1940). — *Soranus*: CMG IV, Leipzig, 1929, pág. 133, 27 de *J. Iberg.*

Wagner, E. L.: Hufelands J. praet. Heilk., 6, 5, p. 55 (1811).

Anafilaxia pasiva

Anderson, J. F.: J. Med. Res., *15*, 250 (1906).

Beard, G. M.: Hay Feber, or Summer Catarrh: Ist Nature and Treatment (Nueva York, 1876).

Ehrlich: Klin. Jahrb., *6*, 299-326 (Jena, 1897).

Friedemann, U.: Münch. med. Wschr., *54*, 2.414 (1907).

Lewis, P. A.: J. Exper. Med., *10*, 1 (1908).

Nicolle, M.: Ann. Inst. Pasteur, *20*, 801 (1906).

Otto, R.: Gedenkschr. F. Generalrzt. f. Leuthold. Tomo I, 153 (1906). — *Otto, R.*: Münch. med. Wschr., *78*, 1.170 (1931).

Prausnitz, C. y *Küstner, H.*: Zbl. Bakh., *86*, 160 (1921).

Ramirez: J. Amer. Med. Ass., 73, 984 (1919). — *Richet, Ch.*: Ann. Inst. Pasteur, *21*, 497 (1907).

Southard: J. Med. Research, *16*, 143 (1907).

Vaughan, V. C. y *Wheeler, S. M.*: J. Inf. Diss., *4*, 476 (1907).

Eosinofilia y anafilaxia

Bienenfeld: Jarhrb. kinderhk. Ergänzungsbd., *65*, 174 (1907). — *Bizzozero, G.*: En *Bernheimer, St.*: Hanbuch der Klinischen Mikroscopie, pág. 19 (Erlangen, 1883).

Ehrlich, P.: Zschr. Klin. Med., *1*, 553 (1879-1880).

Fink, F.: Med. Diss. (Bonn, 1890).

Gabritsschwsky, G.: Arch. exper. Path. Pharmakol., *28*, 83 (1890). — *Gollasch*: Fortschr. Med., *7*, 361 (1889).

Jones, W.: The Blood corpuscels consider in its Different Phases of Development in the Animal Series. I. Vertebrata. Philosoph. Transaction, 63 (1846).

Moschcowitz, E.: New York Med., 5, *43*, 15 (1911).

Neubauer, O. y *Stäubli, C.*: Münch. med. Wschr., *53*, 2.380 (1906). — *Noorden, K.*: Zschr. Klin. Med., *20*, 98 (1892).

Preyer, Th. W.: Virchows Arch. path. Anat., *30*, 417 (1864).

Rindflesisch, D.: Experimentalstudien zur Histologie des Blutes (1863).

Schlecht, H.: Dtsch. Arch. Klin. Med., *98*, 308 (1910). — *Schwenker*: Arch. exp. Path. Pharmak., *68*, 163 (1912). — *Stäubli, C.*: Erg inn. Med., *6*, 215 (1910).

Vaughan: J. Allergy, *5*, 601 (1934); *6*, 421 (1935).

Widal, G. F. I.: Presse méd., *22*, 525 (1914). — *Widal, G. F. I., Abrami, P.* y *Gennes, L. de*: Presse méd., *30*, 189 (1922).

Zappert, J.: Zschr. Klin. Med., *23*, 227 (1893).

Métodos diagnósticos

Blackley, J.: Experimental Researches on the Cause and Nature of Catarrhus Aestivus (Londres, 1873). — *Blumenau*: Dtsch. Wschr., *26*, 1488.

Clowet G. H. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *10*, 70 (1913).

Dick, G. F. y *G. R. H.*: J. Amer. Med. Ass., *82*, 265 (1924). — *Digby, K.*: The Nature of Bodies. The Nature of Man's Soule, págs. 415-416 (Londres, 1645). — *Dunbar, W. P.*: Berliner Klin. Wschr., *40*, 537, 569, 596 (1903).

Freeman, J.: Lancet, *II*, 1.178 (1914). — *Friedberger, E.*: Dtsch. med. Wschr., *37*, 481 (1911).

Goodale, J. C.: Boston Med. Surg. J., *171*, 695 (1914).

Koch, R.: Dtsch. med. Wschr., *16*, 1.029 (1890).

Mendel, F.: Med. Klin., *4*, 402 (1908). — *Moro, E.* y *Doganoff, A.*: Wiener Klin. Wschr., *57*, 933 (1907). — *Moss, W. L.*: J. Amer. Med. Ass., *55*, 776 (1910).

Noon, L.: Lancet, *I*, 1.572 (1911).

Peipers, A.: Wschr. Inmunitätsforsch, *71*, 359 (1931).—*Pirquet, C.* von: Berliner Klin. Wschr. *44*, 644 (1907). — *Pirquet, C.* von: Wiener Klin. Wschr., *20*, 1.123 (1907). — *Pirquet C.* von y *Schick, B.*: Die Serumkrankheit (Viena, 1905).

Santer, M.: Wschr. exper. Med., *89*, 24 (1933). — *Schick, B.*: Münch. med. Wschr., *55*, 504 (1908). — *Schloss, O. M.*: Amer. J. Diss. Child., *3*, 341 (1912). — *Schlossmann, A.*: Verhandl. Gesellsch. Kinderhk., pág. 85 (Salzburgo, 1909). — *Schönfeld*: Med. Welt., *15*, 40 (1941). *Smith, H.*: Arch. Internat. Med., *3*, 350 (1909). — *Smith, H.*: Arch. kinderhk., *53*, 349 (1910).— *Strickler, A.*: New York Med. J., *104*, 198 (1916). — *Sulzberber, M. B.* y *Wisw, F.*: Arch. Dermat. Syphil., 23, 519 (1931).

Talbot, F. B.: Boston Med. Surg. J., *175*, 191 (1916).

Urbach, E.: Wien. Klin. Wschr., *48*, 251 (1935).

Wolff-Eisner: Ueber das Heufieber in Klinischer, ätiologischer und therapeutischen Besieung (Munich, 1906).

Rinopatía vasomotora

Cohnheim, J. F.: Neue Untersuchungen über die Entzündung (Berlín, 1873).

Elliotson, J.: Med. Tenies Gaz., *15*, 290 (1857).

Ferber, R.: Arch. Heilkunde, *10*, 567 (1869).

Lichtwitz: Bull. méd., *12*, 77 (1898).

Mackenzie, J. N.: Med. Rec., *26*, 427 (Nueva York, 1884).

Rees, G. O.: London Med. Surg. J., *8*, 823 (1834).

Treynor: Laryngoscope, *67*, 479 (San Luis, 1957). — *Trousseau, A.*: Clinique medicale de l'Hôtel Dieu de Paris, 2.ª, cap. I, p. 187 y sigs. (París, 1865).

Virchow: Die Zallularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre (Berlín, 1858).

Widal, F.: Presse méd., *22*, 325 (1914). — *Widal, F., Abrami, P.* y *Brissaud, E.*: Presse méd., *28*, 181 (1920).

Fiebre del heno

Beard, G.: Boston Med. Surg. J., *80*, 217 (1869). — *Beard, G.*: Hay Fever of Summer Catarrh; Its Nature and Treatment (Nueva York, 1876). — *Berkart, C.* y *Küstner, H.*: Zbl. Bakt., *86*, 160 (1921). — *Bierling, C. T.*: Antipathiae Variae. Miscellenea Curiosa sive Ephemendes Naturae Curiòs. Dec. 1, Ann. 2. Obs. 207, pág. 308. — *Biermer, A.*: En *Virchow*: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Tomo 5, cap. 1, 4, pág. 635 y sigs. (Erlangen, 1865). — *Binninger, J. N.*: Observationum et Curationum Medicalium Centuriae Quinque. Cent. II, Obs. 86, pág. 227 (Mömpelgard, 1673). — *Binz, C.*: Berliner Klin. Wschr., *6*, 135 (1869). — *Binz, C.*: Arch. Path. Anat., *46*, 67 (1869). — *Bishop*: Amer. med. news. n.º 8 (1895). — *Blackley, C. H.*: Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (Londres, 1873). — *Blackley, C. H.*: Hay fever, its causes, treatment and effective prevention (Londres, 1880). —

Bostock, J.: Med. Chir. Transact., *10*, 161 (Londres, 1819). — *Bostock, J.*: Clinical Lectures: Lancet, *II*, 370 (1830-1831), y London Med. Gaz., *8*, 411 (1831). — *Bosworth, F. H.*: A Treatise on Diseases of the Nose and Throat in two Volumes. Tomo I, págs. 198 y sigs., 258 y sigs. (Nueva York, 1889). — *Botallo, L.*: Tractatus de medici et aegrimunere, pág. 20 (Lyon, 1565). — *Boyle, R.*: De Exercitatione et Utilitate Philosophiae Naturalis Experimentalis. Lib. 5, Cap. 13, 14, pág. 310 (Lindau, 1692). — *Brown, E. A.*: Quart. Rev. Allergy, *7*, 344 (1953).

Cazenave, F. J. J.: Gaz. Méd. Paris. Tomo 2, *5*, 630 (1837). — *Coca, A.; Walzer, M* y *Thommen, A.*: Asthma and Hay Fever in Theory and Practice (Londres, 1931). — *Constant de Rebeque, J.*: Observationum et Curationum Medicalium Centuriae Quinque. Cent. II, Obs. 86, pág. 227 (Mömpelgard, 1673). — *Cooke, R. A.*: Allergy in Theory and Practice, pág. 341 (Filadelfia, 1947).

Daly, W. H.: Transact. Amer. Laryng. Ass., *3*, 164 (1881). — *Daly, W. H.*: Arch. Laryng., *3*, 157 (1882). — *Dechambre, A.*: Gaz. hebdomadaire, *7*, 67 y 68 (1860). — *Denker*: Münch. med. Wschr., 19 (1905). — *Drake*: Principal Diseases of the Interior Valley of North America, págs. 803-838. S. H. y F. G. Smith (Filadelfia, 1854). — *Dunbar, W. P.*: Zur Ursache und spezifischen Heilung des Henfiebers (Munich y Berlín, 1903). — *Duvoisin, A. R.*: *En Zunniger*: De antipathia humana. Yverdon, 1701. Fasciculus dissertationum medicarum sellectiorum (Basilea, 1710).

Elgood, C.: Legacy of Persià, pág. 1.231 (Oxford, 1953). — *Elliotson, J.* y *Macculloch, J.*: An Essay on the Remittant and Intermittant Diseases, Including Hay fever and Neuralgia. Tomo I, págs. 394 y sigs. (Londres, 1828).

Farmer, L.: CIBA Symposia USA, *11*, 1.382 (1951). — *Fink, E.*: Therap. Monatschefte, *18*, 175 (1904). — *Freemans, J.*: Lancet, *II*, pág. 814 (1911) y pág. 1.178 (1914).

Gordon, W.: London Med. Gaz., *4*, 266 (1829).

Hack, W.: Über eine operative Radical-Behandlung bestimmter Formen von Migräne, Asthma, Henfieber sowie zahlreicher verwandter Erscheinungen, pág. 4 (Wiesbaden, 1884). — *Hall, M.*: Lancet, *II*, 241 (1837-1838). — *Helmont, J. B.*: Asthma et Tussis. Cap. 38, 23. Ortus Medicinae, pág. 366 (Amsterdam, 1648). — *Huenehwolf, J. A.*: De Catarrho ad nares ex rosarum odore. Mis. Cur. Ephem. Acad. Nat. Cur. Dec. 2, Ann. 5, Obs. 22, pág. 34 (1687). — *Hurwitz, S. H.*: J. Allergy, *1*, 245 (1929).

Kallós, P. y *Pagel, W.*: Acta Med. Scand., 91, 292 (1937). — *Kern, R A.* y *Schenck, H. P.*: J. Allergy, *4*, 485 (1933). — *King, W.*: London Med. Gaz., *32*, 671 (1842-1843). — *Kirkman, W.*: Providence Med. Surg. J., *12*, 166 (1852).

Lanzoni, G.: De variis Antipathiis Curiosis. Miscellenea Cur. sive Ephem. Naturae. Dec. 3, Ann. 7, Obs. 103, pág. 170 (1702). — *Ledel, S.*: *Op. cit.*, Dec. 2, Ann. 2, Obs. 140, pág. 309 (1684). — *Lefeuret*, von: Observations on the Nature and Treatment of the Cholera-Morbus, pág. 35 (Londres, 1831). — *Lusitanus, A.*: Curationum medicinalium Centurial Quatuor, primera edición Basilea, 1556; Cent. 2, Cur. 36 (Lyon, 1567).

Macdonald y *Moliné*: L'asthme des foins et le coryza spasmodique. Thèse de Paris (1894).— *Mackenzie, J. N.*: Amer. J. Med. Sc., *91*, 45 (1886). — *Marsch, E. J.*: Transact. Med. Soc. (Nueva Jersey, 1877; Nueva York, 1878). — *Murray, J. A.*: Apparatus medicaminum... Tomo 3, página 159 (Göttingen, 1784).

Noon, L.: Lancet, *I*, 1.572 (1911).

O'Connell: Brit. Med. J., *II*, 561 (1884).

Patton, G. F.: Med. Diss. Bonn (1876). — *Phoebus, Ph.*: Der typische Frühsommerkatarrh oder das sogenannte Heuficher, Henasthma, pág. 258 (Giessen, 1862). — *Prater, A.*: Lancet, *II*, 445 (1830-1831). — *Prausnitz, C.* y *Küstner, H.*: Zbl. Bakt., *86*, 160 (1921).

Rhode, J.: Observationum Medicinalium Centuriae Tres. Cent. 3, Obs. 99, pág. 177 (Frankfurt, 1676). — *Roe, J. O.*: New York Med., *37*, 509-540 (1883).

Schneider, V. K.: De Catarrhis et de speciebus catarrhorum. Lb. r, cap. 1, pág. 125 (Wittenberg, 1661). — *Sticker, G.*: En *Nothnagel*: Spezielle Pathologie und Therapie. Tomo 4, 1, páginas 87 y sigs. (Viena, 1896). — *Storm van Leeuwen*: Schweiz. med. Wschr., 7, 705 (1926). — *Storm van Leeuwen*: Allergische Erkrangungen (Berlín, 1926). — *Swett, J. A.*: A Treatise on the Practice of Medicine. Tomo I, pág. 753 (2.ª ed.) (Filadelfia, 1849).

Thomas, R. H.: Revue mens. de laryngologie (1877). — *Triller, D. W.*: Opuscula medica ae medico-philologica, pág. 237 y sigs. (Frankfurt y Leipzig, 1766). — *Trousseau, A.*: Opuscula medica ae medico-philologica, págs. 237 y sigs. (Frankfurt y Leipzig, 1766). — *Trousseau, A.*: Clinique médicale de l'Hôtel Dieu de Paris. Tomo II, pág. 187 (París, 1865). — *Tuft, L.*: Clinical Allergy, págs. 353 y sigs. (Filadelfia y Londres, 1938).

Urbantschitsch: Münch. med. Wschr., n.º 22 (1905).

Valerianus, J. P.: Hieroglyphica. Lib. 8, Cap. 25., pág. 95 (Frankfurt, 1611). *Vaughan, W. T.* y *Black, J. H.*: Practice of Allergy (2.ª ed.) (San Luis, 1948).

Watson, Th.: Lectures on the Principles an Practice of Physic. Tomo 3, pág. 153 (1854). *Weibel, E.*: Untersuchungen über Vibrionen. Zbl. Bakt., *2*, 16 (1887). — *Weichart, K.*: Berl. Klin. therap. Wochenschr. n.º 1 (1903). — *Weichart, K.*: Über spezifischer Heufieberserum. Sitz. Berichte d. phys. med. Sozietät. Tomo 37 (1905). — *Wolff-Eisner, A.*: Über das Heufieber in Klinischer, ätiologischer und therapeutischer Beziehung (Munich, 1906). — *Wolff-Eisner, A.*: Das Henfieber, sein Wesen und seine Behandlung, pág. 76 (Munich, 1906). — *Wyman, M.*: Autumnal Catarrh (Nueva York, 1872).

Edema de Quincke

Astruc, J.: Traité des tumeurs et des ulcères (París, 1759).

Bannister, H. M.: J. nerv. Mental. Disc. ec., *19*, 627 (1894). — *Bruun, E.*: Acta allerg., *3*, 257 (1950). — *Bruun, E.* y *Dragstedt*: Acta aller., *3*, 281 (1950). — *Businco*: Boll. Soc. ital. biol. sper., *14*, 646 (1939).

Cassirer, R.: Die vasomotorisch- trophischen Neprosen, pág. 462 y siggs. (Berlín, 1901). — *Cooke, R. A.* y *Vanderveer, A.*: J. Inmunol., *1*, 201 (1916). — *Cunzt, W.*: Arch. Heil. Kunde, 15, 70 (1874).

Diethelm, H.: Med. Diss. Zürich (1905). — *Diez*: Ärztl. Ld. ver., *4*, 14 (1834-1843). — *Donati, M.*: De medica Historia mirabili libri sex. 2.º, libro 6, Cap. 3, págs. 304 y sigs. (Venedig, 1588). — *Duhring, L. A.*: A Texbook on Dermatology (Nueva York, 1877).

Goltz, G.: Dtsch. med. Wschr., *17*, 23 (1880). — *Grandidier, J. L.*: Bad Nenndorf. physikalisch- chemisch. u. medizinisch clargestellt., pág. 54 (Berlín, 1851) y pág. 110 (Berlín, 1868). *Graves, R. J.*: Clinical Lectures on the Practice of Medicine, *1*, 462 (Dublin, 1843).

Hebra, F. von: En *Virchow Rudolf*: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Tomo 3.º, pág. 209 (Erlangen, 1860).

Laudon, N.: Berliner Klind. Wschr., *17*, 23 (1880). — *Lereboullet, P.* y *Faure-Beaulieu*: Ann. méd. chir. infant., *14*, 165 (1910). — *Levin, P. A.*: Nord. med. ark., *6*, 16, 1 (1874). — *Lowenthal, W. von*: Berlin. Klin. Wschr., *8*, 573 (1871).

Miller, J. y *Lewin, Ph.*: J. Amer. Med. Ass., *82*, 1177 (1924). — *Milton, J. L.*: Edinb Med. J., *22*, 513 (1876). — *Moore, Ch. H.*: Med. Chir. Transact., *50*, 21 (1867).

Osler, W.: Brit. Med. J., *I*, 517 (1914).

Quincke, H. I.: M. hefte pract. Dermat., *1*, 129 (1882); Med. Klin., *17*, 675 (1921).

Romberg, M. H.: Klinische Ergebnisse, pág. 4 (Berlín, 1846).

Schlesinger, H.: Wien. Klin. Wschr., *II*, 353 (1898).

Tay, W.: Lancet, *II*, 324 (1869). — *Trousseau, A.*: Clin. med. de l'Hôtel Dieu de Paris, 2.º, *1*, págs. 187 y sigs. (París, 1865).

Veillard: Unión med., 47 (1857).

Wschr., *44* (1907). — *Fischer*: J. Amer. Med. Ass., *39*, 247 (1902).

Jaqueca alérgica

Areteo: Corpus Medicorum Graecorum, Cap. 2 (Leipzig-Berlín, 1923); De Causis et Signis... Morborum, Lib. 1, Cap. 2, págs. 27, publ. por Hermann *Boerhaave* (Leyden, 1735). — *Aurelianus, C.*: De Morbis acutis et chronicis, Lib. 3, 1, págs. 429 y sigs., publ. por C. *Amman* (Amsterdam, 1755).

Leeuwen, S., y *Zeydner*: Brit. J. Exper. Path., *3*, 232 (1922). — *Lesne* y *Richet Jr.*: Arch. méd. enfants, *16*, 81 (1913). — *Liveing, E.*: On megrim, sickheadache and some Allied Disordes (Londres, 1873).

Miller, J. L. y *Raulston, B.*: J. Amer. Med. Ass., *80*, 1894 (1923).

Pagniez, P. y *Nast, A.*: *Presse méd., 28*, 253 (1920). — *Parry, H.*: Elements of Pathology and Pathology and therapeutics. Cap. I, págs. 244 y 557 (Londres, 1815). — *Piorry*: Mémoire sur l'une des affections designés sous le nom de migraine, 813, pág. 410 (París, 1835).

Tissot, S. A.: Traité des nerfs et de leurs maladès, Cap. 16, pág. 383 (París, 1834).

Vaughan: *J. Amer.* Med. Ass., *88*, 1383 (1927).

Widal, G. F. I. y cols.: Presse méd., *22*, 525 (1914): *28*, 181 (1920); *30*, 385 (1922).

Alergia alimentaria

Czerny, A.: Des Kindes Ernährung. Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Tomo 2 (Leipzig y Viena, 1907).

Finkelstein, E.: Wschr. Kinderhk., *5*, 85 (1906). — *Finkelstein* y *Meyer, L. F.*: Berliner Klin. Wschr., *44* (1907). — *Fischer*: J. Amer. Med. Ass., *39*, 247 (1902).

Funk, C.: L'Anaphylaxie (París, 1911).

Hipócrates: Oeuvres d'Hippocrate,, editado por Littrè. Tomo I, 623 (París, 1844), Tomo 5, 254 (París, 1846) y Tomo 6, 259 (París, 1846). — *Hutinel, V. H.*: Clinique, 227 (1908).

Lucretius, T.: De natura rerum, IV, 637, editado por Martín, J., pág. 159 (Leipzig, 1934).

Moro, E. y *Keller, W.*: Dtsh. med. Wschr., *51*, 1015 (1925).

Nobecourt: J. phisiol. path. gèn., *11*, 836 (1909).

Reiss, E.: Wschr. Kinderhk., *5*, 85 (1906). — *Richet Jr.*: Arch. méd. enfants, *16*, 81 (1913).— *Rowe, A. H.*: Food Facts, *3*, 7 (1927). — *Rowe, A. H.*: J. Amer. Med. Ass., *91*, 16, 23 (1928).

Schlossmann, A.: Vers. Geseflsch. Kinderlik., pág. 85 (Salzburgo, 1909).

Talbot, F. B.: Boston Med. Surg. J., *171*, 708 (1914).

Walzer, M. y *Kramer, S. D.*: J. Inmunol., *10*, 835 (1925).

Manifestaciones alérgicas del tubo gastrointestinal

Barnatha, L.: De l'anaphylaxie alimentaire. Thèse med. (París, 1911). — *Beschorner, O.*: En *Volkmann, R.*: Sammlung Klin. Vorträje (1893).

Forest, P.: Observationum et Curationum Chirurgicarum Libri Quinque. Lim. 1. Obs. 15, página 109 (Amberes, 1610).

Laroche, G., Richet Jr., Ch. y *Saint Girons, F.*: L'anaphylaxie alimentaire (París, 1909).

Osler, W.: Amer. J. Med. Sc., *110*, 629 (1895); *127*, 1 (1904); *127*, 751 (1904).

Posselt, A.: En *Jaksch* y *Herrnmeister*: Beiträge zur inneren Medizin (Festschrift hrsg. zuni Kongress für innere Medizin, págs. 291 y sigs. (Viena, 1900).

Quincke, H. I.: Med. Klin., *17*, 675 (1921).

Schittenhelm, A. y *Weichardt, W.*: Münch. med. Wschr., *58*, 841 (1911). — *Smith, H. L.*: Arch. Intern. Med., *3*, 350 (1909). — *Strümpell, A.*: Med. Klin., *6*, 889 (1910).

Eczema endógeno

Batemann, Th.: Delineations of Cutaneous Diseases (Londres, 1815-1817), también publicada en alemán: Abbildungen von Haut Krankheiten (Weimav, 1830). — *Blackfan, K. D.*: Amer. J. Diss. Child., *11*, 441 (1916). — *Bloch, I.*: Hanbuch der Geschischte der Medizin, cap. 3, página 409 y sigs. (Jena, 1905).

Czerny, A.: Jb. Kinderhk., *61*, 199 (1905); *70*, 529 (1909).

Chandler-Walker, I.: J. Med. Research, *37*, 487 (1917).

Devergie, A.: Traité pratique des maladies de la peau, pág. 230 (París, 1854).

Fernel, J.: Universa Medicina, Lib. 7, Cap. 4, pág. 841 y sigs. (Frankfurt, 1592).

Hardy, A.: Nouveau Dictionnaire de Médecine et chirurgie pratique. Cap. 12, pág. 375 y siguientes. (París, 1870). — *Hebra, F.*: En *Virchow, R.*: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, Cap. 3, pág. 325 y sigs. (Erlangen, 1860).

Lewis, Th. y *Grant, R. T.*: Heart, *11*, 209 (1924). — *Lorry, Ch.*: Tractatus de morbis cutaneis (París, 1777). Publicado en alemán: Abhandlungen von den krankheiten der Haut, Cap. 1, páginas 48-399 (Leipzig, 1779).

Manardi, G.: Epistolae medicinales, Lib. 7, Cap. 2 (París, 1928). — *Mercurialis; G.*: De Morbus cutaneis, Lib. 1 (Basilea, 1571). — *Moro, E.*: Dtsch. med. Wschr., *50*, 1296 (1924); Wschr. Kinderhk., *44*, 45 (1930); *47*, 487 (1930); Eczema infantum und Dermatitis seborrhoides (Berlín, 1932).

Pusey, W. A.: The History of Dermatology, 186 (Londres, 1939).

Richter, P.: En *Jodassohn, J.*: Handbuch der Haut —und Geschlechtskrankheiten, Cap. 14 (Berlín, 1928).

Sabouraud, R. J. A.: Ann. Derm. Syph. Paris, 39, *10*, 305 (1899). — *Schedel, H. E.*: Alrègé pratique des maladies de la peau, pág. 110 y sigs. (París, 1838). — *Schloss, O. M.*: Amer. J. Dis. Child., *3*, 341 (1921); Arch. Ped., *32*, 349 (1915); Transact. Amer. Ped. Joc., *27*, 62 (1915). — *Skinner, H. A.*: The Origin of Medical Terms., 127 (Baltimore, 1949). — *Strickler, A.*: New York Med. J., *104*, 198 (1916).

White, Ch. J.: J. Cut. Dis., *34*, 67 (1916). — *Wilson, E.*: Diseases of the Skin (Londres, 1842); Lectures on ekzema of the skin and a appendice of essays and cases (Londres, 1870).

URTICARIA

Abul-Quasim: Practica Tractatus, a) Trac. 26, Cap. 25, p. 110 y sigs.; b) Trac. 31, Cap. 8, páginas 149 y sigs. (Augsburgo, 1519). — *Actuarius, J.*: Methode Udendi Lib. Sex., Lib. 2, Cap. 11, pág. 79 (Venecia, 1554). — *Argellata, P.* de: Chirurgia, Vol. I, Cap. 13, pág. 5 (Venecia, 1531). — *Astruc, J.*: Traité des tumeurs et des ulcères (París, 1759), publicado en alemán por *Humpelt, G. L.*: Abhandlungen von Geschwulsten und Geschwüren, Parte I, 3, pág. 318 y sigs. (Dresden y Warschan, 1790). — *Avicena*: Liber Canonis, Lib. 4, 4, 1, Cap. 13, pág. 465 y sigs. (Venecia, 1872).

Bateman, T.: A Practical Synopsis of Cutaneus Diseases (Londres, 1813).

Cazenave, P. L. y *Schedelh, E.*: Abrégé pratique des maladies de la peau, Vol. 1, pág. 47 y sigs. (París, 1828). — *Celso, A. C.*: Corpus Medicorum Latinorum, Vol. 1 (dirig. por Marx, F.) (Leipzig, 1915).

Dale, H.: J. Pharmacol. Exp. Therap., *4*, 517 (1913).

Eustis: New Orleans Med. Surg. J., *66*, 730 (1914).

Fernel, J.: Universa medicina, loc. cit. pág. XX. — *Fink, A. I.* y *Gay, L. N.*: J. Allergy, *5*, 615 (1934). — *Fischer*: J. Amer. Med. An., *39*, 247 (1902). — *Frank, J.*: Praxeos Medicae Universae Pracepta, Cap. 2 (Leipzig, 1823).

Gradi, G. M. de: Consilia ad diversas aegritudes n.º 115 (Padua, 1482).

Hafenreffer, S.: Pandocheion aiodermon... sive Nosodochium, Lib. 2, cap. 12, pág. 290 (Ulm, 1660). — *Hardy*: Gaz. hôp., 141 (1869). — *Hartford*: Correspondence with Comtesse Pomfret, Cap. 2, pág. 157 (Londres, 1805).

Lane, E. W.: Arabic-English Lexicon, Vol, I, 4, pág. 1545 (Londres, 1872). — *Lewis* y *Grant*: Vascular Reaction of Skin to Inhury Heart, *11*, 209 (1924). — *Littré, E.*: Oeuvres d'Hippocrate, Vol. V, 254, 90, 102, Epidemieu V, 93, 2, 16, 2, 3 (París; 1846). — *Lochner*; *M. F.*: Misc. Cur. Ephem. Acad. Nat. Cur. Cent., V/VI, Obs. 97, pág. 415 (1717).

Plinius Secundus, G.: Naturalis Historia, Lib. 10, Cap. 6, pág. 8 y sigs. (Londres-Cambridge, 1951). — *Popielski*: Pflügers Arch, *128*, 191 (1909).

Rayer, P.: Traité théorique et pratique des maladies de la peau, 2.º Vol. I. pág. 245 y sigs. (París, 1835).

Sauvages, F. B. de: Nosologia methodica, Cap. 1, pág. 135 (Amsterdam, 1768). — *Schütz*: Münch. med. Wschr., *42*, 798 (1895). — *Severini, M. A.*: De recondita abscessum natura libri octo., Lib. 7, pág. 435 (Leiden, 1724). — *Sollmann* y *Pilcher*: J. Pharmacol. Exper. Therap, *9*, 309 (1917). — *Sydenham, T.*: Opera Medica, Tomo I, 6, Cap. 6, pág. 176 (Genf, 1736).

Valentini, M. B.: Mis. Cur. Ephem. Acad. Nat. Dic. 2, Ann. 8, Obs. 82, pág. 195 (1690). — *Vogel, R. A.*: Academiae Praelectiones des Cognoscendis et curandis praecipuis corporis humani affectibus, pág. 144 (Göttingen, 1772).

Widal, F.: Presse Méd., *22*, 525 (1914). — *Wilson, E.*: Diseases of the Skin (Londres, 1846), también publicada en alemán: *Schröder*: Die Krankheiten der Haut, pág. 190 y siguientes (Leipzig, 1850).

URTICARIA PIGMENTOSA

Baker, M.: Lancet, *II*, 870 (1874): Clin. Soc. London, *8*, 51 (1875). — *Barlow, T.*: Clin. Soc. London, *10*, 196 (1877); *12*, 72 (1878-79).

Cavafy, J.: Lancet, *I*, 739 (1880).

Fox, T.: Lancet, *II*, 870 (1874); Clin. Soc. London, *8*, 53 (1875).

Goodhart, J. F.: Med. Times Gaz., I, 116 (1879).

Morrow, A. P.: Arch. Dermat., *3*, 140 (1877); *5*, 26 (1879).

Nettleship, E.: Brit. Med. J., II, 323 (1869).

Pick, Ph. J.: Zschr. Heilk., *2*, 417 (1881).

Sangster: Clin. Soc. London, *II*, 161 (1878); Lancet, *I*, 683 (1878).

Thin, G.: Clin. Soc. London, *10*, 198 (1877).

ALERGIA FÍSICA

Anderson: Brit. J. Dermat., *10*, 1 (1898).

Bateman, Th.: A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases (Londres, 1813). — *Bazin, E.*: Cours de sémiotique cutanée (París, 1859). — *Bernstein, F.*: Münch. Med. Wschr., *79*, (1932); Dermat. Zschr., *64*, 304 (1932). — *Brown, G. E.* y *Horton, B. T.*: Ann. Amer. Phys *47*, 353 (1937).

Corisa, B. S. y *Prieto, J. G.*: Dermat. Wschr., *91*, 1188 (1930).

Duke, W. W.: J. Amer. Med. Ass., *80*, 1835 (1923); *84*, 736 (1925). *Dujardin Beaumetz*: Ann. Dermat. Syphil., *7*, 107 (1886).

Ehrmann: Arch. Dermat. Syphil., *97*, 75 (1909).

Frank, J. P.: De Curandis Hominum Morbis Epitome, Vol. 3 (Mannheim, 1792).

Grassl: Münch. Med. Wschr., *79*, 1469 (1932).

Heberden, W.: Medical Transactions (Londres, 1767). — *Hebra, F.*: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie (Erlangen, 1860). — *Horton, B.* y *Brown, G. E.*: Amer. J. Med. Soc., *178*, 191 (1929). — *Horton, B.* y *Brown, G. E.* y *Roth, G. M.*: J. Amer. Med. Soc., *107*, 1263 (1936).

Illib, L.: Die physikalische Allergie. Tagung dtsch. Gesselsch. Allergie-Forsch (Frankfurt, 1956).

Jahn: Jena'sche Ann. Physiol. Med., *1*, 16 (1850).

Kleeberg: Bel. Klin. Wschr., *58*, 58 (1821). — *Köbner, H.*: Klinische und experimentelle Mitteilunge en aus der Dermatologie und Syphilologie (Breslau, 1864).

Levin, A.: Nord. med. ark., *6*, 1 (1874): — *Lewis, Th.* y *Grant, R. Th.*: Heart, *11*, 209 (1924).

Ochs, B. F.: Med. Rec., *78*, 193 (1910). — *Osler, W.*: Amer. J. Med. Soc., *127*, 1 (1904).

Rajka, E.: J. Allergy, *13*, 327 (1942). — *Trousseau, A.*: Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris, 2.º Cap. 2, pág. 361 (París, 1865). — *Ungar*: Berliner Klin. Wschr., *18*, 718 (1881).— *Unna, P. G.*: Die Sistopathologie der Hautkrankheiten (Berlín, 1894). — *Urbach, E.*: Klinik und Therapie der Allergischen Erkrankung (historische Einleitung), pág. 1 y sigs. (Viena, 1935).

Ward, S. B.: New York Med. J., *81*, 742 (1905). — *Wichmann, J. E.*: Ideen zur Diagnostik, Cap. 3, pág. 142 (Hannover, 1802). — *Willan, R.*: Description and Treatment of Cutaneous Diseases (Londres, 1798).

Idiosincrasia medicamentosa

Cooke, R. A.: J. Amer. Med. Ass., *73*, 759 (1919).

Diepgen, P.: Geschichte der Medizin, Tomo 2, 243 (Berlín, 1955).

Fagge, H.: Med. Times Caz., *I*, 230 (1868).

Hallopeau. F. H.: Du Mercure, action physiologique et thérapeutique, pág. 110 (París, 1878).

Imbert-Gourbeyer, A.: Moniteur hôs., *5*, 317 (1857).

Köbner, H.: Berliner Klin. Wschr., *14*, 305-325 (1877).

Rayer, P.: loc. cit., 2.º Tomo 1. pág. 245 y sigs. (París, 1835). — *Römhild*: Med. Zeitung in Preussen, *36*, 181 (1836).

Schonfeld, W.: Kurze Geschichte der Dermatologie und Venerologie und ihre Kulturgeschichteliche Spiegelung, 55 (Hannover, 1954). — *Skinner, T.*: Brit. med. J.: 103 (1870).

Traube: Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie, Tomo 2, pág. 125 (Berlín, 1871).

Winckel: Chloralhydratdermatistis. Tagblatt, 44. Naturforscherversammlung, 68 (Rostock, 1871).

Enfermedad del suero

Behring, E. y *Kitasato, Sh.*: Dtsch. med. Wschr., *16*, 1113-1145 (1890). Dtschr. med. Wschr., *9*, 1.253 (1893). — *Besredka, A.* y *Steinhardt, E.*: Ann. Inst. Pasteur, *21*, 117 (1907): *21*, 384 (1907). — *Blittersdorf, F.*: Sudhoffs Arch. Gesch. Med., *36*, 149 (1952); véase también: *Diepgen, P.*: loc. cit., Tomo 2, pág. 184.

Coca, A. F.: Erg. Hyg., *14*, 538 (1933).

Gottstein, A.: Therap. Monatshefte, *10*, 269 (1896).

Heubner, O.: Dtsch. med. Wschr., *20*, 701 (1894).

Johannessen, A.: Dtsch. med. Wschr., *21*, 858 (1895).

Kossel, H.: Zschr. Hyg., *17*, 489 (1894); Dtsch. med. Wschr., *20*, 946 (1894).

Landois, L.: Die Transfusion des Blutes (Leipzig, 1875). — *Langerhans, R.*: Berliner Klin. Wschr., *33*, 516, 602 (1896). — *Lublinski, W.*: Dtsch. Wschr., *20*, 857 (1894).

Matthes, M.: Dtsch. Arch. Klin. Med., *54*, 39 (1894).

Neufeld, F. y *Häandel, L.*: Zschr. Inmunitätsforsch., *3*, 159 (1909).

Pirquet y *Schick*: Wiener Klin. Wschr., *16*, 758-1.244 (1903).

Roux, P. y *Yersin, A.*: Ann. Inst. Pasteur, *II*, 629 (París, 1888), *III*, 273 (1889), *IV*, 385 (1890).

Strassmann, F.: Berliner Klin. Wschr., *33*, 516 (1896).

Wernicke, E.: Arch. Hyg., *18*, 192 (1893).

2

Fundamentos de la Alergia

(H. Kämmerer)

Abderhalden: Hoppe Seylers Z., 81 (1912). — *Ackroyd*: Clin. Sci., 8, 235, 269 (1949); 10, 165 (1951). — *Albertini*: Dtsch. med. Wschr., 1421 (Allergiebeilage) (1954). — *Albus*: Handbuch der allergischen Krankheiten (Heufieberhund Klin. Wschr.) (1939). — *Alechinski*: Ann. Inst. Pasteur, *63*, 41. — *Alexander*: J. of. Immun., 12, 401 (1926). — *Alexander*: J. of Allergy., 17, 340 (1946). — *Alin*: Acta allergol. (Copenh.), 7 (1953); 1 (1954). — *Arloing, Noel, Martin* y *Spassitsch*: C. r. Soc. Biol., *93*, 28 (París, 1925). — *Arthus*: C. r. Soc. Biol., *55*, 817 (París, 1903). — *Auer y van Slyke*: Zbl. Physiol., 27 (1913).

Bartosch, Feldberg y *Nagel*: Klin. Wschr., 125 (1933). — *Bauer, J.*: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten (3.ª ed.), Springer, (Berlín, 1924). — *Bayliss*: J. Army Mef. Cps., 34 (1920). — *Bennhold* y cols.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. *60*, 630 (1954). — *Bentolia, L.*, y *Rabasa, S.*: Ann. of Allergy *4*, 447 (1851). — *Berger* y *Lang*: Beitr. path. Anat. *87*, 71 (1931). *Berger* y *Lang*: Z. Hyg. *113*, 206 (1931); Klin. Wschr. 1606 (1930). — *Besredka, A.*: Ann. Inst. Pasteur 21, 117, 850; 22, 496; 25, 393. Handb. der Technik u. Methoden der Immunforschung Erg. Vol. I. C. r. Soc. Biol. 131, 979 (París, 1939). — *Best, Dale, Dudley* y *Thorpe*: J. of Physiol. 62, 347 (1927). — *Bickel* y *Frommel*: J. Physiol. et Path. gen. 22 (1924). — *Biedl* y *Kraus*: Wien. Klin. Wschr. 1909, N.º 10. — *Biedl* y *Kraus*: Z. Immun. forsch. 10, 15. — *Bierling, Schwarz* y *Weber, G.*: Klin. Wschr. *I*, 443 (1933). — *Bigwood*: C. r. Soc. Biol. 91 (París, 1924). — *Bloch* y *Steiner-Wourlisch*: Arch. f. Dermat. 152, 283 (1926). — *Bloch*: Verh. dtsch. dermat. Ges. XIV Congreso (Dresde, 1925). — *Bohrod*: Intern. Allergiekongr. Zürich (1951. — *Bohrod*: En *Kallós*: Progr. in Allergy *4*, 30 (1954). — *Bordet*: Ann. Inst. Pasteur *57*, 357 (1936) *Bordet*: C. r. Acad. Sci. 179 (París, 1924). — *Boyden*: J. of Exper. Med. *93*, 107 (1951). — *Breinl* y *Haurowitz*: Z. phys. Chemie 214, 111 (1930). *Breinl* y *Hoppe-Seylers*: Z. 245, 23 (1927).— *Bruton*: Pediatrics *9*, 72 (1952). — *Burnet*: Progr. Alergy *4*, 1954.

Campbell y cols.: J. Allergy 21, 519 (1950). — *Cannon* y *Marschall*: Klin Wschr. 441 (1953). — *Cannon* y *Marschall*: J. of Immun. *38*, 107 (1951). — *Caspersson*: Naturwiss. 33 (1941). — *Castaigne* y *Ratherie*: Bull. Soc. med. Hôp. 580 (París, 1939). — *Cateruccia*: Policlin. sez. med. 83, 576-582 (1931). — *Calvelti*: J. Allergy *21*, 532 (1950). — *Chase, M. W.*: Columbia Univ. Press (Nueva York, 1953). — *Chase*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 59 (1945); 61 (1946). *Chase* y cols.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 59, 134 (1945). — *Coca*: Hypersensitiveness. (Nueva York, 1920). — *Coca*: J. Labor. Clin. Med. *18*, 219 (1932); Erg, Hyg. *14*, 538 (1933). — *Coca, A. F.*: J. of Immun. 5 (1920); Ann. Allergy 1, 120 (1943). — *Coca*: J. of Immun. 4, 223 (1919); 5, 297, 363 (1920); 7, 193 (1922); 8, 163 (1923). — *Coca*: J. of Physiol. 90, 349 (1937); Amer. J. Physiol. 123, 40 (1938); 127, 78 (1939). — *Coca* y *Kosakei*: J. of Immun. *5*, 297 (1920). — *Cook* y *van der Veer*: J. of Immun. I (1916). — *Cooke, A.*: Progr. in Allergy (Kallós) 2 (1949); Ann. int. Med. 31, 17 (1949). – *Curtius*: Klin. Wschr. 177 (1932). – *Czade-Leningrad*: Dresdener Allergietagung (1955) (ref. en Allergie u. Asthma, 1955).

Dale: Proc. Soc. Exper. a Med., 91 (1920); Anaphylaxie. Bull Johns Hopkins Hosp., 31. — *Dale H. H.*: J. of Pharmacol. 4, 517 (1912-13). — *Dale y Kellaway*: J. of Physiol., *54*, 143 (1921). — *Dale y Laidlaw*: Zbl. Physiol, 27 (1913). — *Danielopolu*: Klin. Wschr., 740 (1943).— *Danielopolu*: Dtsch. med. Wschr., 529 (1943). — *Danielopolu*: C. r. Soc. Biol., 137-299 (París, 1943). — *Danielopolu*: Virchows Arch., 292-322 (1943). — *Deutsch* y *Weiss*: Med. Klin, II, 1.402 (1933). — *Diamond, L. K.*: Proc. Roy. Soc. Med., 40, 546 (1947). — *Doerr, R.*: Die Immunitätsforschung, Tomo VI: Die Anaphylaxie. Springer (Viena, 1950); Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, por *Koelle* y *Wassermann* (2.ª ed., Tomo II) — *Doerr*: Naturforscher Vers. (Innsbruck, 1924). — *Doerr*: Erg. Hyg., 5, 71. — *Doerr, R.*: Verch. dtsch. derm. Ges., Arch. f. Dermat., 151, 3 (1926). — *Dougherty*: Internat. Allergiekongh., celebrado en 1951; Progr. in Allergy, *4*, 319 (1954). — *Drinker* y *Bronfenbrenner*: J. of Immunol., 9, 387 (1924).

Eggstein, Hirsch y *Liesk*: J. Labor. a. Clin. Med., 6 (1921). — *Eppinger H.*: Wien. Klin. Wschr., *1*, 11 (1941); Die Permeabilitätspathologie, Springer (Viena, 1949). — *Eppinger, Kaunitz* y *Popper*: Die seröse Entzündung, Springer (Viena, 1935).

Fagraeus: Acta med. scand., 204 (Estocolmo, 1948). — *Fagraeus*: J. of Immun. *58*, 1 (1948). — *Falkenhausen*: Z. exper. Med., 79, 18-22., 29-34 (1931). — *Fassbender.*: Acta allergol,

Suppl., 9, 4 (Copenhague, 1955). — *Favour* y cols.: Proc. Soc. Exper. a. Med., 74, 122 (1950). — *Favour* y cols.: Schweiz., Z. Tbk, 5 (1951). — *Feldberg* y *Kelleway*: J. of Physiol., 99 (1941). — *Fellner*: Klin. Wschr., I, 540 (1933). — *Fenyvess* y *Freud*: Biochem. Z., 96 (1919). — *Fischler*: Physiologie u. Pathologie der Leber (2.ª ed.) Springer (Berlín, 1925). — *Fischler* y *Denecke*: Z. Immun. forsch. Orig. 20 (1914). — *Fornet*: Wien. klin. Wschr., 773 (1934). — *Forsmann*: Biochem. Z. 66, 308 (1914); 77, 104 (1916). — *Freund*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 49, 548 (1942). — *Freund* y *Gottlieb*: Münch. med. Wschr., 383 (1921). — *Friebel*: Jub.-J.-Ber. des Heufieberbundes (1949). — *Friedberger* y *Hartoch*: Z. Immunforsch., 3. 581 (1929); Berl. klin. Wschr., 3 (1909). — *Friedberger* y *Weissfeiler*: Über Anaphylatoxine, *en* Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, por *Abderhalden*, págs. 1.141-1.242; Handbuch, por *Kraus-Brugsch*, Tomo II (1919).

Gear y *Zoutendyk*: Brit. med J., II, n.º 4.689, 1.175 (1950). — *Gear* y *Zoutendyk*: Dtsch. med. Wschr., 1.608 (1951). — *Geissendörfer*: Virchows Archiv, *285*, 395-399 (1932). — *Gerlach, W.*: Z. Immun. forsch., *34*, 75 (192). — *Gersch, J.*: (1) Harvey Lect., *45*, 211 (1950); (2) Trans. Josuah Macy Found. II. Conf. p. p. 10 (Nueva York, 1951). — *Grabar*: Ann. Inst. Pasteur, 19, 640 (1950); Acta allergol., *5*, 30 (Copenhague, 1952). — *Grant* y *Wallace*: Lancet, II, 671 (1954). — *Gratin* y *Linz*: C. r. Soc. Biol., *109*, 585 (París, 1932). — *Guenkdjian*: Exper. Med. a. Surg., 10, 177 (1952).

Haahti: Duodecim. 50, 1.95 (Helsinki, 1937). — *Halpern, Biozzi* y *Benecerra*: Acta Allergol., 8, 181, (Copenhague, 1955). — *Hanhart*: Dtsch, med. Wschr., (1934. — *Hashimoto*: Arch. exper. Path. u. Pharmakol, 78 (1915). — *Hase*: Heart, 13, 227 (1926). — *Heidelberger* y *Kendall*: J. of exper. Med., *61*, 559 (1935). — *Haudowsky* y *Pick*: Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 71 (1912). — *Hauke* y *Kössler*: J. of Biol. Chem., 43. — *Haurowitz*: Z. physik. Chemie, 245, 23 (1936). — *Haurowitz*: J. of Immun. 43, 331 (1942). — *Haurowitz*: Hoppe-Seylers Z. 245, 53 (1936). — *Haurowitz*: J. of Immun., 43, 331 (1943). — *Heidelberger*: Dtsch. med. Wschr., 659 (1954). — *Heidelberger, Rimington* y *Menkin*: J. of Exper. Med, 52, 477 (1930); 58, 137 (1933); 62, 697 (1935); 65, 487 (1937); 71, 271 (1940). — *Heidelberger, Treffers* y *Maers*: J. of Exper. Med., 71, 271 (1940). — *Heim*: Ärztl. Forsch., 285 (1947). — *Hennemann*: Verth. dtsch. Ges. inn. Med., 60 (1954). — *Hill* y *Cruickschank*:Brit. J. Exper. Path., *34*, 27 (1953). — *Hirzsfeld* y *Duboski*: Schweiz. Z. Path., *17*, 72 (1954). — *His*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., *28* (1911). — *Hoffstaedt*: Med. Klin, I, 52-53 (1931). — *Hoiges Koller* y *Storck*: Intern. Allergiekongr. (Zurich, 1951). — *Hooker*: Amer. J. Physiol., 54 (1920). — *Horster*: Klin. Wschr., 1.610 (1938).

Jadassohn: Schweiz. med. Wschr., 607 (1926); Klin. Wschr. 551 (1930).

Kabat E. A.: J. of Exper. Med., 69, 103 (1939); Immunochemistry of proteins J. of Immun. 47, 513 (1943); J. Amer. Med. Assoc., 535 (1947); Immunochemistry. Progr. Allergy, 2, 265 (1949) — *Kämmerer*: Münch. med. Wschr., *15* (1922); Münch. med. Wschr., n.º 28, pág. 375 (1920); Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen (1.ª, 2.ª y 3.ª ed.) (1926, 1934, 1956); Ergeb. inn. Med., 32 (1927); Kongr. Hals-Hasen-Ohrenärzte (Düsseldorf, 1929) (referata en Allergie); Beitr. z. Klinik der Tbc., 76, 738; Regensburger Jahrb. f. ärztl. Fortbildung, Tomo III., 184 (1953); Deutsch. med. Wschr., 21 (1953); Handb. d. inn. Med. (*v. Bergmann, Frey, Schwiegk*) (4.ª ed., Tomo VI) (1954) (Allerg. Krankheiten); Verth dtsch. Ges. inn. Med., *60* (1954) y *38* (1926). — *Kallós* y *Kallós Deffner*: Progr. in Allergy, 4. — *Kellaway y Cowells* Brit. J. Exper. Path., 3, 268 (1922); 4, 255 (1923). — *Kern*: J. Allergy, *9*, 604 (1938) — *Kiyokas* Zbl. inn. Mee., *78*, 193, 267 (1949). — *Klee* y *Grossmann*: Münch. med. Wschr., 7, 251 (1925). — *Klopstock*: Z. Immunoforsch., 48, 97 (1926). — *Klopstock* y *Selter*: Klin. Wschr., 1.662 (1927).

La Barre y *Hartog*: C. r. Soc. Biol., 105, 470 (París, 1930). — *Landsteiner* y cols.: Z. Immun. forsch., n.º *26;* J. of exper. Med, *39*, 631 (1924); *52*, 347 (1930); *54*, 295 (1931); *57*, 633 (1933); *63*, 813 (1936); *66*, 337 (1937); *67*, 79 (1938); *73*, 431 (1941). New England J. Med., *215*, 1.199 (1936). Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., *28*, 983 (1931); *30*, 1.413; *44*, 559 (1940); *49*, 688 (1942); Schweiz. med. Wschr., II, 1.359 (1941). — *Latteri*: Riv. Pat. sper. N.s. 2, 389 (1934). — *Lasch* y *Rosa*: Klin. Wschr., 460 (1954). — *Leschke*: Z. exper. Path. u. Ther., 14 (1913). — *Letterer*: Dtsch. med. Wschr., 759-768 (1953). — *Lewis*: The blood vessels of the human skin and their reponse (Londres, 1927). — *Lewis* y *Grant*: Heart, 11 (1924); 13, 219 (1926). — *Lewis* y *Harmer*: Heart, 14, 19 (1927). — *Lewis* y *Loomis*: J. of Exper. Med., 40, 503 (1924); *41*, 3 (1925). — *Libby* y *Madison*: J. of Immun., 55, *15* (1947). — *Loening, F.*: Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 66 (1911). — *Loiseleur* y *Sauvage*: Ann. Inst. Pasteur, 78, 1 y 151 (1950). — *Loveless*: J. Allergy, 21, 489 (1950). — *Lulany* y *Kovats*: Z. exper. Med., 108, 287 (1840). — *Lydtin*: Z. Tbk., 51, 23 (1928); Klin. Wschr., 49 (1930).

Manteufel y *Preuner*: Z. Immun. forsch., 80, 65 (1926). — *Manwaring*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 22, 1 (1924). — *Manwaring*: Z. Immun. forsch. Orig., 8, 1 (1910). — *Marrack,*

J R.: Int. Arch. Alergy, 2 264 (1951). *Marriack* y *Smith*: Brit. J. Exper. Path., *12*, 182 (1931). — *Marbais*: Schweiz. med. Wschr., *II*, 669 (1933). *Martius*: Krankheitsanlage u. Vererbung. Franz Deuticke (Berlín, Viena, 1905). — *Massino*: Arch. of Pathol., 12, 30 (1950). *Mautner* y *Pick*: Münch. med. Wschr., 1.141 (1914); Biochem. Z. 127. *Mc Master*: Columbia Univ. Press New York, 13 (1953). — *Mc Master* y *Kruse*: Federat. Proc., 10, 564 (1957). *Mendeleef*: Arch. internat. Physiol., 23 (1923). — *Menkin*: Lancet, 660 (1947). — *Metalnikow*: Presse Méd., 1.893 (1934). — *Meyer Hans*: Z. Hyg., 106, 587 (1926). — *Miescher*: Intern. Allergiekongr (Zürich, 1951). — *Miescher, Straessle* y *Neukomm*: Helvet med. Acta *21*, 392 (1954). Ref. Schweiz. med. Wschr., 241 (1955). — *Middlebrook* y *Dubos*: J. of Exper. Med., *88*, 521 (1948). — *Mills, Dragstedt y Mead*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 34, 469 (1936). — *Mills, Raap* y *Jackson*: J. Labor a. Clin. Med., 6. — *Moeschlin* y *Demiral*: Klin. Wschr., 827 (1952). — *Moeschlin*: Kongr. inn. Med. (Wiesbaden, 1952); Schweiz. med. Wschr., 119 (1942).— *Moldovan* y *Zolog*: C.r. Soc. Biol, 92, 9 (París, 1925). — *Moldovan*: Reticulina-M-Cluy (1940). *Moon*: Oxford Univ. Press (1938). — *Moro* y *Keller*: Dtsch. med. Wschr., 1.015 (1925). — *Musante*: Biochimica e. Ter. sper., 11, H 12 (1924).

Nagayama: J. of Pharmacol., 15 (1920). — *Naegeli*: Klin. Wschr., 853 (1932). — *Nekludow* y *Nekludowa*: Zit. nach Münch. med. Wschr., 243 (1932). — *Noelpp* y *Ilse Noelpp-Eschenhagen*: Internat. Arch. Allergy, 2, Fasc. 4 (1951). — *Novy* y *Cunningham*: Amer. J. Diss. Childr., 19 (1920). — *Novy* y *de Kruif*: J. Inf. Dis., 20 (1917).

Obermeyer y *Pick*: Wien. klin. Rdsch., n.º 15 (1902). — *Okamoto*: Mitt. med. akad. Kioto 6, 939 (resumen en alemán), 1.459 (1932). — *Opie, E. L.*: J. of Immun., 9 (1924). — *Otto R.*: Münchn. med. Wschr., núm. 34 (1907); 1.665 (1907). — *Otto R.*: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, por *Kolle* y *Wassermann*, Erg. Tomo 2 (1908); Leutholdsche Gedenkschrift, *1* (1905).

Paul y *Pely*: Klin. Wschr., 163 (1935). — *Pauling* y cols.: J. of exper. Med, *76*, 211 (1942). *Pirquet, Cl. v.*: Ergeb. inn. Med., 1 (1904). — *Prasad* y *Koza*: Ann. int. Med., *41*, 629 (1954).— *Prausnitz-Küstner*: Zbl. Bakter. I. Orig., 86, Cuad. 2 (1920-21).

Rackemann: J. Allergy, 11, 147 (1940); 15, 249 (1944). — *Rackemann*: Arch. Int. Med., 77, 700 (1946). — *Raffel* y *Forney*: J. of Exper. Med., *88*, 485 (1948). — *Ranke*: Dtsch. Arch. klin. Med., 119, 129 y sigs. — *Ratner y cols.*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., *23*, 17, 327 (1925). J. of Immun. *14*, 249 (1927). — *Rotner y cols.*: J. Amer. Hyg., *10*, 236 (1929). Arch. of Path., *8*, 635 (1929). J. of Exper. Med., *49*, 835 (1929); *53*, 677 (1931). J. Amer. Med. Assoc., *94*, 2.046 (1930); *111*, 2.345 (1938). J. Clin. Invest., *13*, 517 (1934). J. Allergy, 12, 272 (1941). Allergy, Anaphylaxis a. Immunotherapy (Baltimore, 1943). — *Ratner, Alexander, Becke* y *Holmes*: J. of Immuni., 11 (1926). — *Rich* y *Reed Lewis*: Bull. Johns Hopkins Hosp., *50*, 115 (1932). — *Richet.*: C. r. Soc. Biol (París, 1904). — *Richet*: L. Anaphylaxie (París, 1911). — *Ritz* y *Sachs*: Z. Hyg., 86 (1918). — *Rössle*: Klin. Wschr., 574 (1933. — *Rössle*: Wien. klin. Wschr., 20-21 (1932).

Saenz: Ann. Inst. Pasteur, 65, 13 (1940). — *Samson*: Med. Klinik, 1.760 (1925); n.º 39 (1926); n.º 14 (1927). — *Samson*: Z. exper. Med., 52, 1-2 (1926). — *Sanarelli*: Giorn. Med. mil. *83*, 206 (1935). — *Seibert, F.*: Amer. Rev. Tbc., 66, 314 (1952). — *Sekolow*: Iber. Kinderheilk., 111, Cuad. 3-4 (1926). — *Selters*: Beitr. klin. Tbk., 60 (1925). — *Selters*: Dtsch. med. Wschr. 52 (1924). — *Siegl*: Wien. klin. Wschr., n.º 27 (1932). — *Siemens*: Einführung in die allgemeine u. spezielle Vererbungspathologie des Menschen (2.ª ed.) J. Springer (Berlín, 1923). — *Slewijk*: Z. Immun. forsch., 2, 5, 7. — *Soehring*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 60 (1954). — *Spain* y *Cook*: J. of Immun., *9*, 521 (1924). — *Steinmann, Widmer* y *Kammer*: Helvet med. Acta 20, 434, 365 (1953). — *Sternberg*: Zbl. Bakter., 32, 645 (1903). — *Sticker*: Das Heufieber u. verwandte Störungen (2.ª ed.) A. Hölder (Viena, 1912). — *Stoll, A.*: Kallós, Progr. in Allergy III. S. Karger (Basilea, 1952). — *Storm van Leeuwen*: Nederl. Tidschr. Geneesk, n.º 10 (1921).— *Storm van Leeuwen*: Allerg. Krankheiten (2.ª ed.) Springer (Berlín, 1928). — *Storm van Leeuwen*: Z. Immun. forsch., 63, Cuad. 1-2 (1929). — *Storm van Leeuwen*: Münch. med. Wschr., 2.130 (1929). — *Schäfer, K. H.*: Wschr. Kinderheilk., 96, 18 (1948). — *Scheiffarth* y *Berg*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 69 (1954). — *Schild, H. C.*: Lancet, n.º 6.679, 376 (1951). — *Schild, H. C.*: Ref. Med. Klin, n.º 8, 264 (1952). — *Schittenhelm, Ehrhardt* y *Warnat*: Z. exper. Med., 73, 464 (1930). — *Schittenhelm* y *Ehrhardt*: Z. exper. Med., 45 (1925). — *Schittenhelm* y *Weichardt*: Z. exper. Path. u. Ther., 10 y 11 (1912). — *Schleinzer*: Internat. Allergieflongr. (Zürich, 1951). — *Schmidt, Hans, Hans*: Fortschritte der Serologie (2.ª ed.) Dietr. Steinkopf (Darmstadt, 1955). — *Schmidt, Hans*: Schweiz. Z. allg. Path., *17*, 4 (1954). — *Schmidt, Hans*: Verch. dtsch Ges. inn. Med., *60* (1954). — *Schmidt, Hans*: Vgl. auch Die Medizinische, n.º 6 (1952). — *Schonheimer, Ratner* y *cols.*: J. of Biol. Chem., *144*, 541, 545 (1942). — *Schultz, W. H.*: J. of Pharmacol., 1, 2, 3 (1910-12). — *Schwartzmann*: J. of Exper. Med., *55*, 889 (1932); *57*, 859 (1933). — *Schwarzmann*: Schweiz. med. Wschr., 498 (1949).

Tagliaferro, W. H.: Annual Rev. Microbiol., 159 (1949). — *Thomsen Olaf, Z.* Immun. forsch. Orig., 26 (1917). — *Trousseau*: Med. Klinik des Hôtel Dieu de Paris (Würzburg, 1868) (citado por Sticker). — *Tschernikow*: Arch. internat. Pharmacodynamie, 53, 1-13 (1936).

Ungar y *Mist*: J. of Exper. Med., 90, 39 (1949. — *Urbach*: Klinik u. Therapie der allergischen Krankheiten. Maudrich (Viena, 1935). — *Urbach*: Hautkrankheiten u. Ernährung. Maudrich (Viena, 1932).

Veil y *Buchholz*: Klin. Wschr., II, 2.019 (1932). — *Vorlaender*: Z. exper. Med., *118*, 352 (1952). — *Voss, E. A.*: Z. Kinderheilk., 59, 612 (1937-38).

Warren y *Dixon*: Amer. J. med. Sci., *216*, 136 (1948). — *Weil*: J. of Immun., 2, 528 (1917). *Weir*: J. of Immun., *34*, 75 (1938). — *Wells* y *Osborne*: J. of Biol. Chem., 28, 11 (1916). — *Wessely*: Münch. med. Wschr., n.º 43 (1933). — *Wesslen*: Dis. Inaug. Estocolmo, 1952. Referencia en Progr. in Allergy, *4*. — *Wesphal, O.*: Internat. Allergiekongr. (Zürich, 1951). — *Widal*: Presse med., 28, 181 (1920). — *Winter*: J. of Physiol. 102, 373 (1945). — *Wittichf*: J. Allergy, 12, 247, 523 (1941). — *Wittichf*: Course in allergy, University of Oregon. Med. School. Novbre. de 1948. Fortschritte der Allergielehre, Volumen II (Basilea y S. Jarger. Nueva York, 1949). — *Wittichf*: J. of Physiol., 104, 71.

3

Las idiosincrasias no alérgicas

(T. Nowak)

Abderhalden, R.: Grundiss der Allergie. B. Schwabe (Basilea, 1950). — *Autores varios*: Allergie. Prag. Tschecho-Slovakei. Statni Zdravotnicke Nakladatelstvi (1957).

Bauer: (citado por *Kämmerer*). — *Berger, W.* y *Hansen, K.*: Allergie. G. Thième (Leigzig, 1940). v. *Behring*: (citado por *Kämmerer*). — *Bloch, B.* y *Steirner-Wourlisch, A.*: Arch. f. Dermat. u. Syph., 152 (1926). — *Brown, E. A.*: en Progress in Allergy. S. Karger (Basilea, 1952).

Coca, A. F.: Familial nonreaginic food-allergy. Ch. C. Thomas Springfield (Illinois, 1943). — *Cordaro, M.*: Tissulartherapie. G. Braun. Karlsruhe (1955). *Título del original italiano*: La therapia tissulare. Edizioni Minerva Médica.

Chobot, R.: Pediatric Allergy. McGraw-Hill (Nueva York, 1951).

Doerr: (citado por *Kämmerer*).

Fanconi, G. y *Wallgren, A.*: Lehrbuch d. Padiatrie (3.ª ed.). B. Schwabe (Basilea, 1954). *Edición española*: Tratado de Pediatría (5.ª ed.). Editorial Científico-Médico (Barcelona, 1960). *Filatow, W. P.*: Tkanewaja terapija-Tissulattherapie (Kijów, 1953).

Hansen, K.: Allergie. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Heyner*: (citado por *Urbach*). — *Hirszfeld, L.*: Immunología agólna- Allgemeine Immunologie. Warszawa. Polen. "Czytelnik" (1948).

Kallós, P.: En Progress in Allergy. S. Karger (Basilea, 1952). — *Kämmerer, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen (2.ª ed.) J. F. Bergmann (Munich, 1934). — *Kämmerer, H.* y *Michel, H.*: obra citada (3.ª ed.) (Munich, 1956). — *Klecki, K.*: Patologia ogólna-Allgemeine Pathologie. B. I. (Cracovia, 1927). — *Konzis*: (citado por *Kämmerer*). — *Kühn*: (citado por *Kämmerer*).

Marcolongo, F.: Anemia emolitiche acquisite da auto-immunizzazione. Reecenti Progresse in Medecina (Roma, 1953); Fol. allerg. 1 (1954).

Nowak, T.: Przeglad Lekarski, n.º 10 (1953).

Sarre, H. y *Rother, K.*: En Allergie (3.ª ed.) K. Hansen (1957). — *Schwarz-Tiene* y *Vullo, C.*: Sang. 26 (1955). — *Sticker*: (citado por *Kämmerer*). — *Sugihara y Mizawa*: (citado por *Hansen*). — *Sulzberger, M. B.*: Dermatologie Allergy. Springfield. Ch. C. Thomas (Illinois, 1940).

Urbach, E.: Klinik u. Therapie d. allergischen Krankheiten. W. Maudrich (Viena, 1935). — *Urbach, E.* y *Gottlieb, Ph.*: Allergy (2.ª ed.). Grune-Stratton (Nueva York, 1946).

Venulet, F.: Fizjopatologia ogólna. (Allgemeine Pathophysiologie). Warszawa "Czytelnik" (1948).

4

Clasificación de los alérgenos

(Quarles van Ufford)

Bendit, E. P. y *Rowley, D. A.*: Gastroenterology. 13:326 (Octubre, 1949). — *Bernstein, Th. B.* y *Feinberg, S. M.*: The Journ. of All., 9:542 (Julio, 1938). — *Bray, G. W.*: Br. Journ. Dis., 45-48 (Dic., 1935).

Cohen, M. B., Ecker, E. E. y *Rudolph, J. A.*: The Journ. of All. II:153 (Sept., 1931). *Coulson, E. J., Spies, J. R.* y *Stevens, H.*: J. Imm., 49:99 (1944); The Journ. of All., 16:176 (Julio, 1945). — *Coulson, E. J., Spies, J. R., Stevens* y *Shim, J.*: The Journ. of All., 21:34 (1950).

Glynn, L. E. y *Holborow, E. J.*: The Lancet. CCLXIII:449 (Sept., 1952). — *Goebel, W. F.*: J. Exper. Med., 68:469 (1938). — *Goodson, W. H.*: Proc. Staff. Meet., Mayo Clin., 13:500 (1938). *Graber, P.*: *en* Pasteur Vallery Radot, allergic, 48 L'Expansion 83-90 (París, 1949).

Hampton, S. F., Stull, A. y cols.: The Journ. of All., 10:417 (Julio, 1939). — *Herlitz, G.*: Int. Arch. of A. and Appl. Im., 4:1 (1953).

Kabat, E. A.: Progress in allergy, vol. II. Karger (Basilea, 1949). — *Karady, S.*: J. Immunol., 37:475 (1939). — *Kolmer, J. A.* y *Tuft, L.*: Clinical Immunology Biotherapy and Chemotherapy. Saunders (Filadelfia, 1943).

Landsteiner, K. y *Scheer J. van der*: J. Exper. Med., 69:705 (1939).

Mayer, R. L.: En *Kallós*: Progress in allergy IV, 79-168 Karger (Basilea, 1954). — *Mayer, R. L.*: Chemistry of Allergens. II Congreso Internacional de Alergia (Río de Janeiro, 1954). — *Mitsuteru Ishikawa*: Experimental allergic Reactions induced by simple chemical compounds. Maruzen (Tokio, 1952). — *McKinnon, D. A.*: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 12:33 (1930). — *Morey, J. B.* y *Michie, T. C.*: Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo. 5:74 (1930).

Ratner, B.: Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. Williams and Wilkens (Baltimore, 1949). — *Rinkel, H. J.*: Southern Med. Journ., Birmingham, Ala. 44:1.067 (Noviembre, 1951). — *Rost, G. A.*: Allergie und Praxis. Springer (Berlín, 1950). — *Rosenthal, S. R.*: J. Immunol. 34: 251 (1938).

Sherwood, N. P.: Immunology. Mosby (San Luis, 1957). — *Schouwen, M.* van: Allergic Reactions to dermatological topical treatment (especially sulfa-drugs). — *Spies, J. R.*: J. Am. Chem. Soc. 66:748 (1944). — *Spies, J. R.* y *Chambers, D. C.*: The Chemistry of Allergens. XIII: Proteolysis of the Cottonseed Allergen. Allergen Research Division, Bureau of Agricultural and Industrial Chemistry, U.S. Dep. of Agriculture, Washington. D.D. — *Spies, J. R.* y *Stevens, H.*: The Journ. of All., 10:113 (Enero, 1939).

Williams, R. T.: Immunochemistry University Press Cambridge (1953. — *Wilson, R. A.*: The Journ. of All., II:499 (Septiembre, 1931).

a) Polvo de casa

Follensby, E. M., Lowell, F. C. y *Schiller, I. W.*: J. of All. 27:105-112 (1956).

Quarles van Ufford, W. J.: Housedustproblems in the Netherlands. IV Congreso Español de Alergia (Barcelona, 1956).

Rimington, C.: The Nature of Housedust sensitivity with special Regard to the Quantitative aspect specific sensitization and hyposensitization. I Congerso Internacional de Alergia. Kargel (Basilea, 1957).

b) Mohos

Anotaciones: Brit. Med. Journ., 910 (21 abril 1956).

Evans, Th. y *Ruiz, A.*: Ann. of All. 13:189 (Abril, 1955).

Frankland, A. W. y *Hay, M. J.*: Acta all. IV: 186 (1951).

Gregory, P. H., Hirst, J. M. y *Last, F. T.*: Acta all. VI:168 (1953).

Hajos, M.: Orvosi Hetilap (ung) 45:1.233 (1954). — *Hajos, K., Pètö, M.* y *Pogany, I.*: Orv. Het. 36:1.025 (1952). — *Hyde, H. A.* y *Williams, D. A.*: Brit. Med. Journ. 886 (21 abril 1956).

Kahn, D.: Alérgica. VI:15, Buenos Aires (Junio, 1952). — *Kaplan, L.*: Annals of Allergy, 13:271 (Mayo-Junio, 1955). — *Keeney, E. L.*: Annals of Int. Med., 33:418 (9 diciembre 1950). — *Kessler, A.*: Annals of All. 11:322 (Mayo-Junio, 1953).

Marksames, D. y *Sherman, H.*: J. All. 29:60-71 (1958). — *Maunsell, K.*: Respiratory allergy to Fungus Spores. En *Kallós*: Progress in allergy. Karger. 457-517 (Basilea, 1954). — *Maunsell, K.*: Inhalation risks of fungal spores to builders and decorators: En *Quarles van Ufford*: Treatment of Bronchial Asthma. Stenfert Kroese (Leiden, 1956). — *Maunsell, K.*: Acta all. VI:259 (1953).

Nilsby, I.: Acta all. II:57 (1949).

Prince, H. E.: Mold allergy *en Quarles van Ufford*: Treatment of Bronchial asthma. Stenfert Kroese (Leiden, 1956).

Richards, M.: Acta all. VI:261 (1953). — *Richards, M.*: Int. Arch. of All. and Appl. Imm. 4:360 (1953).

Salvin, S. B.: J. Imm. 65:6:617-627 (1950). — *Schaffer, N. Edward, N. J.* y *Seidmon*, y cols. The Jour. of All. 24:348 (Julio, 1943). — *Swinny, B.*: J.A.M.A. 150, 464:465 (1952).

Targow, A. M. y *Plunkett, A. O.*: Annals of Allergy. 9:428 (1951).

Werff van der P. J.: Mold. Fungi and Bronchial Asthma I. Stenfert Kroese (Leiden, 1958).

c) Rellenos de cama

Bernton, H. S., Coulson, E. J. y *Stevens, H.*: J.A.M.A., 140:869 (1949).

Frazier Claude, A.: Acta Allergologica. 145:15:1.216 (1951).

Grafton Tyler Brown: The J. of All., 1:1, 19 (1929).

Carl Juhlin-Dannfelt, Max Schnabel y *Wiholm, S.*: Acta Allergologica. 6:1:1 (1953).

Randolph, T. G. y *Fisk, W. N.*: Ann. Allergy. 8:5 (1950). — *Randolph, T. G.* y *Fisk, W. N.*: Cottonseed Protein vs. Cottonseed Oil. Sensitivity.

Spier, J. R., y cols.: Quarterly review of All. and Appl. Imm. 8:42 (1953).

Taub, S. J.: J.A.M.A., 103:334 (1934).

Wagner, H. C. y *Rackemann, F. M.*: Ann. Int. Med., 11:505 (1937).

d) Hombres y animales

Bentolila, León y *Rabasa Sol, L.*: Annals of Allergy, 9:4:477 (1951). — *Besche, A. de*: J. Infect. Dis., 22:594 (1918); Acte Med. Scandinav., 92:209 (1937), 92:237 (1937).

Foster, G. F.: J. Expr. Med., 47:903 (1928).

Hook, S. B.: Ann. Allergy., 2:281 (1944).

Kopeloff, L. M. y *Kopeloff, N.*: J. Immunol., 36:83 (1939).

Landsteiner, K. y *Chàse, M. D.*: J. Exper. Med., 66:337 (1937).

Moreno, G. D. y *Bentolila, L.*: Ann. Allergy., 1:61 (1945). — *Magnusson, B.*: Acta allergol., 7:294 (1954).

Ratner, B. y *Gruehl, H. L.*: Arch. Path., 8:635 (1929).

Simon Frank, A.: The J. of Allergy., 15:5:338 (1944). — *Storm van Leeuwen, W.*: Allergic Diseases Lippincott (Londres, 1921). — *Sulzberger, M. C.* y *Lazar, M.*: J. Invest. Dermat., 15: 453 (1950).

Voorhorst, R.: Occupationed Allerg., Stenfert Kroese (Leiden, 1958).

e) Alimentos

Almon, L. y *Parsons, H. T.*: The Lack of Correlation Between Hypersensiti vity to Egg White and Symptoms of Injury. — *Ancona, G. R.* y *Schumacher, I. C.*: California Med., 473-475 (Diciembre, 1950). — *Aszilant, M.* y *Pisani, S.*: Alegia, 3:57 (1954). — *Auman, N. P.* y *Menzel, A. E. O.*: The Journ of All., 25:405 (Septiembre 1954).

Baart de la Faille, R. L. B. y *Verloop, M. C.*: Ned. Tijd. v. Gen., 97-I-545 (28 Febrero 1953). *Baer, R. L.* y *Ludwig, J. S.*: Annals of Allergy., 10:136 (Marzo-Abril, 1952). — *Beauchamp, A.*: Brit. Med. Journ., 98 (10 Enero, 1953). — *Bedford, P. D.*: Brit. Med. Jour., 1428 (1951). — *Beham, H.* y *Perr, H.*: J. A. M. A., 138: 495 (16 Octubre 1948). — *Benmussa* y *Diacono*: J. A. M. A. (Foreing Letters), 149:80 (1952). — *Benmussa* y *Diacono*: Bull. Soc. Méd. Hôp. Par., 68:41 (1952). — *Benton, H. S.*: Annals of Allergy., 9-368 (1951). — *Ben, H.* y *Seybold, G.*: Aertzl Frosch., 5:205 (1951). — *Berger, E.*: Ann. paed., 181:295-305 (Noviembre, 1953). — *Berke, M.* y *Obermayer, M. E.*: Journ. of Investigative Dermat., 253 (Baltimore, Octubre 1948). *Berley, B. S.* y *Saland, G.*: J. A. M. A., 148:1121 (1952). *Bernstein, D.*: New-York State J. Med., 51:1849 (1951). — *Bernstein, C. Jr.*, y *Ginsberg, J. E.*: J. A. M.A., 108:193 (1937). — *Bickel, G.*: Int. arch. allergy (supp), 3:12-45 (1952). — *Binaghi, R. A.*: Preparation of allergens at the solid state Kongressbericht (Congreso Internacional de Alergia. Zurich, 1951-52). — *Binger, M. J.* y *Gunderson, H. J.* y cols.: Am. Heart. J.. 40:940 (1950). — *Bloom, S., Markoc, H.* y *Radner, B.*: J. Allergy, 24:64-72 (Enero, 1953). — *Brandt, R.*: Wien Klin. Wchnschr., 50: 1525 (1937). — *Brown, E. A.*: Annals of All., 11:590 (Sept.-Oct., 1953). — *Brown, G. T.*: The Journ. of All., 1:475 (Julio, 1930). — *Burks, J. W.*: Ann, od All., 12:542 (1954). — *Buzzetti, A.* y *Bramezza, R.*: La préparation des allergènes et ses problèmes. Kongressbericht (Congreso Internacional de Alergia. Zurich, 1951-52).

Chobot, R.: The Journ. of All., 6:383 (Mayo, 1935). — *Claude, M. F.*: Acta Allergol., VI:340 (1953). — *Clein, N. W.*: Pediat. Clin. North. America, 1:949-962 (Noviembre, 1954). -

Coca, A. F.: Familial nonrealmic. Food allergy. Thomas Springfield (1945). — *Cohen, V. L.* y *Osgood, H.*: The Journ., of All., 24:193 (Mayo, 1953). — *Collins-Williams, C.*: Annals of Allergy, 13:415 (Julio-Agosto, 1955). — *Criep, L. H.* y *Riley, W. K.*: J. A. M.A., 145:485 (1951). — *Cuzin, J.* y *Schwarz, D.*: La Presse Médiale, 59:1043 (1951).

Duke, W. W.: The Journ. of All., 5:300 (Marzo, 1934).

Figley, K. D. y *Rawling, F. F. A.*: The Journ. of Allergy, 21:510 (1950).

Godart, J. y *Lerberghe, R. van*: Acta gastro-enterol belg., 16:506-509 (Agosto-Sept., 1953).

Hampton, S. F.: Journ. Lab & Clin. Med., 32:109 (1947). — *Harkavy, J.*: The Journ. of Allergy, 9:475 (Julio, 1938). — *Harris, L. H.*: The Jorn. of All., 10:327 (Mayo, 1939); The Journ. of All., 10:433 (Julio, 1939).

Joltrain, E.: Les urticaires. Doin (París, 1930). — *Junet, R.*: Ars Medici, IV:963 (15 Noviembre, 1949).

Kalb, C. H.: J. A. M.A., 145:944 (1951). — *Kerlan, J.*: J. Allergy, 27:391 (1956). — *Knight, G.*: Annals of Allergy, 8:388 (1950). — *Kopeloff, L. M.* y *Kopeloff, N.*: J. Imm., 36:101 (1939).

The Lancet: The Case against Tobacco, CCLX:27 (1951). — *Lee, H. J.* y *Equier, Th. L.*: J. A. M. A., 142:318 (Febrero 1950). — *Lewin, P.* y *Taub, S. J.*: J. A. M. A., 106:2144 (1926). — *Léger, J., Masson, G.* y *Prado, J. L.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 64:366 (1947).

López de Faria, J.: Rev. Med.-Cir. do Brazil, 52:143 (1944). — *Loveless, M. H.*: The journal of Allergy, 21:489 (1950); The Journ. of Allergy, 21:500 (1950).

MacPherson, C. y *Heidelberger, M.*: J. Am. Chem. Soc., 67:574 (1945).

Oliveira Lima, A. y *Rocha, G.*: Annals of Allergi Minneapolis, 7:528 (Julio-Agosto, 1949).

Pasteur Vallery-Radot y *Pierre Blamoutier*: Acta Allergol, IX: 313 (1956). — *Pisani, S.* y colaboradores: Acta All., 6:197-207 (1953).

Queries y *Minor Notes* (*Gordon, H. Ira*): J. A. M. A., 151:875 (7 Marzo, 1953).

Randolph, T. G.: Michigan State Medical Society Journal, Lansing, 1253 (Oct. 1949). — *Randolph, T. G.* y *Rollins, J. P.*: Journal of Lab. and Clin. Medicine, 36:407 (San Luis, 1950). *Ratner, B., Untracht, S.* y *Collins-Williams*: Int. Arch. All., 4:421-424 (1953). — *Batner, B, Untracht, S., Malone, H. J.* y *Retsina, M.*: J. Pediat., 43:421 (1953). — *Ratner, B.* y *Crawford, L. V.*: Annals of Allergy, 13.289 (Mayo-Junio, 1955). — *Robinson, M. W.*: Annals of Allergy, 8:468 (1950). — *Rowi, A. K.*: Elimination Dietsiand the Patients Allergie Lea and Febiger (Filadelfia, 1946).

Schwartz, L.: *Arch. Dermat.* & Syph., 37:631 (1938). — *Stiegler, J. P.*: La Presse Méd., 62:72 (16 Enero 1954). — *Sydow, G.*: Acta Paed., 23:384 (1938).

Vest, M.: Ann. Paed., 181:277 (1953).

Wenderoth: Allergie und Lebensmittel (Salzburgo, 1956). — *Westcott, F. H.* y *Wright, I. S.*: The Journ. of All., 9:555 (Septiembre, 1938). *Wetter, L. K., Cohn, M. y Deutsch, H. F.*: The Journal of. Imm., 69:109 (Julio, 1952). — *Wightman, H. B.*: The Journ. of All., 9:601 (Septiembre, 1938).

British Medical Journal: Brit Med. Jour., 275, (30 Julio, 1949).

f) Vestidos

Albert, M. y *Walzer, M.*: The Journ. of All., 10:182 (Enero, 1939). — *Black, W. G.*: J. A. M. A., 94:1064 (1930)

Calman, C. D.: Brit. Med. Journ., 4959:147 (1956). — *Calman, C. D.* y *Wells, G. C.*: Brit. Med. Journ., 4978:1265 (1956). — *Criep, H. L.*: J. A. M. A., 108:1169 (1937).

Figley, K. D. y *Parkhurst*: J. Allergy, 5:10 (1939).

Gaul, L. E. y *Underwood, G. B.*: Arch. of Dermat. and Syph., 60:649 (Chicago, Noviembre 1949). — *Grant, L. R.*: The Journ. of All., 6ó6:469 (Julio, 1932).

Harting en Savelberg: Proc. E. A. A. meeting The Hague. Suppl. acta all. (En prensa) (1958).

Jennes, S. W.: Industr. Med. & Surg., 20:272 (1951).

Lager, M. P.: Arch. Derm., and Syph., 68:619 (1953). — *Landsteiner, K.* y *Scheer, J.* van der: J. Expr. Med., 67:79 (1938).

Marconi, F., Sanson, L. y *Coli, S.*: Acad. med., Génova, 66:158 (1951). — *Morris, G. E.*: New-England J. M., 257-267 (1957).

Osborne, E. D. y *Murrey, P. F.*: Arch. Dermat. and Syph., 68:619 (1953).

Parlato, S. J. y *Swarthout, G.*: The Journ. of All., 5:505 (Julio, 1934).

Rostenberg, A. y *Baer, R. L.*: Atopie Dermatitis due to Shoes. Arch. Derm. and Syph., 19: 191 (1944).

Schwartz, L.: Socks. Publ. Health Rep., 49:1176 (1934). — *Shatin, H.* y *Reisch, M.*: Arch. Dermat. and Syph., 69:65 (1956). — *Shaw, L.*: Arch. Dermt. and Syph., 49:191 (1944). — *Stevens, F. A.* y *Jordani, L.*: The Journ. of All., 10:610 (Septiembre, 1938).

Taub, S. J.: The Journ. of All., 1:539 (Septiembre, 1930).

Vaughan, W. T. y *Black, J. H.*: St. Louis, Bosby, 815 (1948).

Walbdott: Contact Dermatitits, 136:141. Thomas Springfield (1953). — *Weiner, A.*: J. Allergy, 285:325 (1957).

g) Cosméticos

Biederman, J. B.: New Eng. J. Med. 217:1088 (1937). — *Behrman, H. T.* y colaboradores: Ars medici, V:226 (Marzo, 1950).

Costello, M. J. y *Ryan, J. E.*: Arch. Dermat. and Syph., 46:254 (1942).

Dobes, W. L. y *Nippert, P. H.*: Arch. Dermat. and Syph., 46:254 (1942).

Eisenberg, B. C.: Arch. Derm. 72:71 (1955).

Garnier, G. y *Marshall, J.*: S. Afr. In. J., 26:490 (1952).

Keil, H. y van *Dijck, L. S.*: Arch. Dermat. and Syph., 50:270 (1944).

Laub, G. R.: Ann. All., 14:511 (1956). — *Laubach, J. L., Malkinson, F. D.* y *Ringrose, E. J.*: J. A. M. A., 152:404 (1953). — *Loewenthal, H.*: New-York State J. M., 52:1457 (1952).

Madden, J. F.: Arch. Dermat. & Syph., 40:256 (1939).

Osbourn, R. A., Tusing, T. W., Coombs, F. P. y *Moirish, E. B.*: Proc. Sc. Sec. T. G. A., 26:16 (1956).

Reiches, A. J.: Arch. Dermat. Syph., 65:619 (Mayo, 1952). — *Reiss, F., Gahwijler, M.* y *Lustig, B.*: J. All., 28:134 (1957).

Schwartz, L.: M. Times, 82:541 (1954). — *Schwarz, L.* y *Pecu, S.*: Cosmetics and dermatitis, Hoeber (Nueva York, 1946).

Tattoo Beerman, H. y *Lane, R. A. G.*: Am. J. M. Sc., 227:444 (1954).

Vaughan, W. T. y *Blak, J. A.*: Practice of allergy, Mosby, 927 (San Luis, 1948).

Waldbott: Contac dermatitits, 132-136 (Sprinfield, 1953). — *Weston, C. G.*: The Journal of All., 9:62 (Noviembre, 1937). — *Whitacre, F. M.* y *Parsil, R. C.*: Annals of Allergy, 8:670 (1950).

h) Medicamentos

Ackroyd, J. F.: en *Kallós*: Progress in allergy. Karger, 531-572 (Basilea, 1957).

Baart de la Faille, R. L. y *Verloop, M. C.*: Ned. Tijdschrift van Geneesk, 97-1:9:545 (1953). *Baer Rudolf, L.* y *Jacob, S. Ludwig*: Annals of Allergy, 10:2:136 (1952). — *Beauchamp Arthur*: Brit. Med. J., 4801-98 (1953). — *Benmussa* y *Diacono*: J. A. M. A., 149:1:80 (1952). — *Berke, M.* y *Obermayer, M. E.*: Journal of Investigative dermatology, 11:253 (Baltimore, 1948). — *Brandt, R.*: Wien Klin. Wchnschr., 50:1525 (1937). — *British Medical Journal*: Mepacrine Dermatitis, 275 (30 Julio 1949). — *Bedford, P. D.*: Brit. M. J., 1:1428 (1951); Brit. M. J., 4720: 1428 (1951). — *Beham, H.* y *Perr, H.*: J. A. M. A., 139:7:495 (1948. —*Benumussa* y *Diacono*: Bull. Soc. méd., Hôp. Par., 68:1/2: 41 (1952). — *Benz, H.* y *Seybold, G.*: Aerztl. Frosch., 5:7: 205 (1951). — *Berley Benjamin, S.* y *Saland Gamliel*: J. A. M. A., 148:13:1121 (1952). — *Bernstein, D.*: New York State J. Med., 51:1849 (1951). — *Binder, M. J.* y *Gunderson, H. J.*: Am. Heart. J., 40:940 (1950). — *Bloom, N.* y *Walker, H.*: L. Lab. et Clin. Med., 29:595 (1944). *Braun, K., Czertok, J.* y *Kornbleuth, W.*: Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 37:221 (1943). — *Brooke, C.* y *Boggs, T.*: Amer J. Dis., 82: 465-672 (Octubre, 1951). — *Black-Schaffer, B.*: Arch. Path., 39:301 (1945). — *Buff, I. E.*: Am. Pract., 347 (1950). — *Bullen, S. S.* y *Nathan Francis*: The Journ. of All., vol. III:485 (Julio, 1932). — *Burkhardt, W.*: Int. Archives of Allergy and Appli. Immunol., 9 (1950).

Callaway y *Barefoot*: Journ. Invest. Dermat., 7:285 (1946). — *Campanacci, D.*: Minerva Medica, Turín (Ook: J. A. M. A., vol. 143, n.° 4, 27-5-50, 400), 40:751 (24 Noviembre 1949). — *Carr, D. T., Brown, H. H., Hodgson, C. H.* y *Heilman, F. R.*: J. A. M. A., 143:1223 (5 agosto 1950). — *Carr. Jr., E. A.*: New Engl. Journ. of Medicine, 245:892 (Boston, 1951): New England Journ. of Medicine, 245:935 (Boston, Diciembre, 1951). — *Chernoff, A. I.*: New Engl. J. Med.,

315 (1950). — *Chitwood, W. R.* y *Moore, C. D.*: J. A. M.A. vol. 148: 461 (1952). — *Christensen, R.* y *Pinholt Andreasen, A.*: Acta Allergologica, vol. IV:37 (1951). — *Clarke, G. H. V.*: British Medical Journal, 58:9 (Julio, 1949). — *Coca, A. F.*: New Reginic Food Allergy. Thomas Springfield (1945). — *Cohen, A. E.* y *Frank Simon*:The Journ. of All., vol. 9:503 (Julio, 1938). *Coleman, M.* y *Siegel, B. B.*: J. Allergy, 26:253 (1955). — *Corcoran, D. B.*: Virginia Med. Monthly, Richmond, v. 77:297 (Junio, 1950). — *Council on Pharmacy and Chemistry*: J. A. M. A., 151:1105 (28 Marzo, 1953). — *Coombes, A. C. A.* y *Roche, E. H.*: British Heart Journal, 12:360 (Londres, Octubre, 1950). — *Criep, L. H.*: The Journ. of All., 4:506 (4 Mayo, 1938). — *Criep, L. H.* y *Satiho Ribeiro, D. de*: J.A.M.A., 151:1185 (4 Abril, 1953). — *Cuthbert, J.*: The Lancet, 6623:209 (5 Agosto, 1950).

Davis, E.: Abstract Rev. of Allergy and Appl. Imm., 12:1:3 (1958). — *Dilling, N. V.*: The Lancet, CCLXIV:1230 (20 Junio, 1953). — *Donk, H. van*: Ned. Tijdschr. voor Geneesk., III:96:2199 (Septiembre, 1952). — *Dunè, W. W.*: The Journ. of All., III:495 (Julio, 1932). — *Dundee, J. W.*: Brit. Med. Journal, 4674:332 (Agosto, 1959).

Englehart, H. T. y *Derbes, V. J.*: South. Med. 37:31 (1944). — *Epstein, S.*: J. Invest. Bermat., 2:43 (1939). — *Everett, R.*: Quartely Review of Allergy and Appl. Imm., 5:302 (Diciembre, 1951); J. A. M. A., 146:1314 (1951).

Feinberg y *Saul Malkiel*: The Journal of Allergy, 22:74 (1951). — *Feinberg, S. M.*: Annals of Allergy, 10:260 (Mayo-Junio, 1952). — *Feinberg, S. M.* y *Feinberg, A. R.*: J. A. M. A., 152:114 (1953). — *Feinberg, S. M.*: Lectura en el II Congerso Internacional de Alergia (Río de Janeiro, 1954). — *Felder, S. L.* y *Felder, L.*: J. A. M.A., 361 (1950). — *Fralick, F. B.* y *Kiess, R. D.*: Keesings Med. Arch., 570:2530 (11 Octubre, 1950). — *Friedlander, A. S.* y *Friedlander, S.*: Quarterly Rev. of Allergy and Appl. Imm., 6:54 (Marzo, 1954).

Garrilove, J. L. y *Kert, M. J.*: J. A. M.A., 124:504 (1944). — *Glaser, M. R.*: Bull. Soc. franc. de dermat. et syph. 46:398 (1939). — *Golberg*: Ohio State M. J., 1078 (1949). — *Gould Blair*: British Med. Journal, 354 (1951).

Haarscher, M. A.: Presse Méd., 1390 (Octubre, 1952). — *Hauch, E. W., Carryer, H. M.* y *Mathieson, D. R.*: Proc. Staff Meet., Clin, 27:163-166 (Mayo, 1952). — *Haviland, J. W.* y *Long, P. H.*: Bull. Johns Hopkins Hosp., 66:313 (1940). — *Hed, R.*: Nordisk Medicin, 46:1371 (Estocolmo, Septiembre, 1951). — *Hegyi, J.* y *Rajka, O.*: Br. Med. Jour., 647 (Septiembre 1952). *Hojensgard, J. C.* y *Schwartz, M.*: Acta Allergologica, II:7 (1949). — *Holler, G., Kumer, L., Kollert, G.* y *Kopf, O. I.*: Wien. Med. Wschr., 660 (1951). — *Hult, H.* y *Jorpes, E.*: The Lancet, 780:7 (Mayo, 1949).

Irwin, J. W., Graham, M. J., Jackson, B. M. y *Burrage, W. S.*: New England Journ. of Med., 245:246 (Boston, 1951.

Jeffery, B. y *Macdonald, N.*: Br. Med. Journ., 647 (Septiembre, 1952). — *Julian, D. G.*: Brit. Med. Journ., 476 (Agosto, 1952).

Kent, G. T. y *Diefendorf H. W.*: Am. J. M. Sc., 209:640 (1945). *Kind, A.*: Schweiz. Med. Wschr., 81:623 (1951). — *Kniest, W.*: Deutsche Med. Wchnschr., 77:676 (Stuttgart, 1952). — *Kinnear, J.*: Pratitioner London, 164:213 (Marzo, 1950). — *Kierland, R. R.* y *Carr. D. T.*: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 24: 539 (1949). — *Kooij, R.* y *van Vloten Th. J.*: Dermatologica 104:151-167 (1952). — *Kooy en Lups*: Ned. Tijdschr, v. Geneesk, 91, III:2109 (1947).

Lang, L. P. y *Claggett, H.*: N. Enf. M. J., 253:652 (1955). — *Lattes, Vrasse, Bataille, Furet y Ovazza*: La Presse Médicale, 364 (1952). — *Leeksma, C. H. W.*: Ned. Tijdschr, voor Geneesk, 96, I:395 (1952). — *Lewis, J. H.*: J. A. M. A., 108:1336 (1937). — *Lewis, H. M.* y colaboradores: Keesings Med. Arch., 572:2542 (25 Octubre, 1950). — *Lichtenstein, M. R.* y *Cannemeyer, W.*: J. A. M. A., 152:606 (13 Junio, 1953). — *Lipman, B. L., Krasnoff, S. O.* y *Schless, R. A.*: Amer Journ, of Diseases of childeren, 477 (Chicago, Octubre, 1949). — *Livingstone, R.* y *Street, E. W.*: The Lancet, CCLX:353 (1951).

MacArthur, P.: The Lancet, CCLXII:592 (1052). — *McCulloch, H.* y *Zeligman, I.*: *Quartery* Review of Allergy and Appl. Imm., 5:307 (1951). — *Mendell* y *Prose*: Amer. J. Med. Sc., 212: 541 (1946). — *Meyler, L.*: N. T. v. Gen., 102, I:22, 1059-1063. — *Miescher, P.* y *Miescher, A.*: Schweiz. Med. Wchnschr., 82:1279 (Diciembre, 1952). — *Mitchell* y *Vilter*: Ann. Int. Med., 1102 (1949). — *Mitrani, M. M.*: Journ. of Allergy, 15:150 (1944). — *Mosko, M. M.* y *Peterson, W. L.*: Journ. of Investigative Dermatology, 14:1 (Baltimore, 1950).

Nadal-Valldaura, N.: Medicina Clínica, 17:309 (Barcelona, 1951). — *Noren, B.*: Acta Med. Scandinav., 48 (1950). — *Notes thérapeutiques*: Ars. Medici, VIII:1061 (Noviembre, 1952).

Oatway, Jr. W. H.: Arizona Med., 9:25 (Phoenix, Junio, 1952). — *Orland, F. J., Flesch, P.* y *Rothman, S.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 56:110 (1944).

Pallister, R. A.: Brit. Med.. Journ., 2:1271 (3 Diciembre, 1949). — *Patterson, D. B.*: Northwest Med., 49:352 (Seattle, Mayo, 1950). — *Peterkin, G. A. G.*: Edinburgh Med. Journ.,

58:41 (Febrero, 1951). *Pilver, W.* y *Spillmann, W.*: Schweiz. Med. Wchnschr., 83:538 (6 Junio, 1953). *Phillips, B.*: Brit. Med. Journ., 885 (18 Abril, 1953). — *Prichman, L.* y *Buchstein, H. F.*: J. A. M. A., 108:445 (1947).

Quarles van Ufford, W. J.: Int. Arch. of Aller. und Appl. Imm., 3:3:229-233 (1952).

Raika, E.: Int. Archives of Allergy and Appl. Imm. I:3, 243 (1950). *Ramsay, G. S.*: Brit. Med. Journ., 439 (21 Febrero 1953). — *Reiches, A. J.* y *Webb, P. K.*: Quarterly Review of Allergy and Appl. Imm., 5:307 (Diciembre, 1951). — *Richmond, A. N.*: British Med. Journ., 439 (18 Febrero, 1950). — *Robinson, H. M., Zeligman, I* y colaboradores: J: Invest. Dermt. 17:205 (Octubre, 1951). — *Rogers, W. N.*: Brit. Med. Journ., 160 (Julio, 1952). — *Rostenberg, A., Jr., Bairstow, B.* y *Luther, T. W.*: Journ. of Investig. Dermat, 19:459 (Baltimore, 1952.—*Roth, J. L. A.*: J. A. M. A., 802 (1950). — *Rothman, S., Orland, F. J.* y colaboradores: J. Invest. Dermat., 6: 181 (1945).

Sammis, F. E.: The Journ. of All., 6:387 Mayo (1933). — *Scriff, L. F.* y *Schiff, J. L.*: Anestesiology, 10:753 (Noviembre, 1949). — *Schuppli, R.*: Schweiz. Med. Wchnschr., 81:589 (1951). *Schwarz, E.* y *Koller, F.*: Anesthesiology, 753 (1949). — *Sidi, E.* y *Dobkevitch, S.*: Semaine d. hôp. de Paris, 26:1821 (1950). — *Siegal, S.* y *Horn, H.*: Am. Heart J., 302 (1950). — *Shapiro, S. K.* y *Norman, D. D.*: J. A. M. A., 152:608 (13 Junio, 1953). — *Sherman, W. B.*: J. A. M. A., 140:447 (4 Junio, 1949); The Journal of Allergy, 21:49 (1950). — *Sohval, A. R.*: J. A. M. A., 152:1430 (1953). — *Sonck*: Acta Allergologica, 192 (1949). — *Spencer, G. A.*: Arch. Dermat. & Syph., 51:48 (1945). — *Sneddon, I. B.* y *Leishman, A.*: Brit. Med. Journ., 1276 (Junio, 1952). — *Spoont, S.* y *Dyer, W. W.*: J. A. M.A., 145:558 (Febrero, 1951). — *Stone, H. H., Frankel, J. J.* y *Baker, L. A.*: J. Clin. Endocrinol., 895 (1949). — *Strazza, J. A. Jr.*: J. A. M. A., 152:183 (9 Mayo 1953). — *Strijker, G. V.*: J. Missouri M. A. 36: 484 (1939). — *Steel, S. J.*: Brit. Med. Journ. 415 (febr. 1952). — *Stroud, G. M.*: A. M. A. Arch. of Dermat-and Syphilol., Chicago, 66: 491 (oct. 1952). — *Sulzberger, Kan of Bear, Lowenberg*: Journ. of Allergy. 18: 92 (1947). — *Summer, J., Lichter, A. I. Nassau, E.*: Thorax. 6: 193 (1951). — *Swineford, O. Jr.*: The Journ. of All. 8:607 (sept. 1937). — *Sypkens, C. G. Smit, Meyler, L.*: *en Duursma, S.*: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 97, I:85 (enero 1953). — *Söderholm, B.*: Acta Allergologica. III: 329 (1951).

Tomaszewski, W.: Brit. Med. Journ. 1249 (6 junio 1953). — *Tuft, F., Gregory, D. C. Gregory, J.*: Am. J. M. Sc. 230:370 (1955).

Uricchio, J. F., Calenda, D. G. y *Cutts, F. B.*: J. A. M. A. 152:607 (13 junio 1953).

Vogel, H. R.: Arch. Dermat. and Syph. 54:713 (1946).

Waldbott, G. L.: J. A. M. A. 139:526 (19 febr. 1949). — *Walton, C.* y *Bottomley, H.*: Cand. M. A. J. 64:187 (1951). — *Warring, F. C.* y *Howlett, K. S.*: Am. Rev. Tuberc. 65:235 (1952). — *Waugh, D.*: Am. Journ. of Pathol. Ann Arbor., Mich. 28:321 (mayo-junio 1952). — *Welton, D. G.*: J.A.M.A. 143:232 (20 mayo 1950). — *Wile, U. J.* y *Benson, J. A.*: Ann. Int. Med. 13:1243 (1940). — *Williams, B. H.* y *Beach W. C.*: J.A.M.A. 142:1286 (22 abril 1950). — *Williams J. R.*: J.A.M.A. 94:1112 (1930). — *Whitman* y *Proudfit, W. L.*: Circulation, N. Y. 6:245 (agosto 1952).

i) Alérgenos industriales

Colmes, A., y *Thurber Guild, B.*: The Journ. of All. 6:539. (sept. 1935).

European academy of allergy.: "Occupationed allergy" Stenfert Kroese 1958. Excursion Guide meeting the Hague (1958). Suplementum act. All. (*En prensa*).

Figley, K. D. y *Rawling, F.F.A.*: The Journal of All. 21:545 (1950).

Malten, K. E.: N.T.V.G. 102, I. 6:268-272 (1958).

Queries and Minor Notes (*Charles B. Porter*).: J.A.M.A. 151:1246 (4 abril 1953).

Pontes de Carvalho, L.: II Congreso Internacional de Alergia (Río de Janeiro, 1954).

Sheard, C., Spoor, H. J. y *Abel, R.*: A.M.A. Arch-Dermat. 11:435-437 (1958). — *Sheldon, Lovell* y *Mathews.*: Manuel of Clincal Allergy Saunders. 190-222 (Filadelfia, 1953).

Tulipan, L., y *Birmingham, D. J.*: Lea and Febiger (Filadelfia 1957).

Weil, A. J. y *Rogers H. E.*: Journ. of Investigative Dermatology, 17:227 (Baltimore) (octubre 1951).

j) Insectos

Ancona, G.: Policlínico 30:45 (1923).

Benson, R. L. y *Semenov, H.*: The Journ. of All. 1:105 (enero, 1930). — *Brown, A.* y *Griffitts, T. H. D.*: South M. J. 31:590 (1938).

Cahn, M. M. y *Shechter, F. R.*: J.A.M.A. 167:724 (1958). *Crewe, W.* y *Gordon, R. M.*: Annals of Tropical Medicine, Liverpool (Ook: J.A.M.A. 143:n.º 6, 10-6-50, pág. 601) 43:431 (diciembre 1949).

Figley, K. D.: The Journal of Allergy. 11:376 (mayo, 1940). — *Foubert, E. L.*: J. All. 29:13, 23 (1958).

Gaillard, G. E.: J. of All. 21:386 (1950). — *Guerin, A.*: La Presse Médicale. 60:1692 (diciembre, 1952).

Heilesen, B.: Acta All. II:245 (1949). — *Hill, W. R.*: Keesings Med. Arch. 553:2446 (14 abril 1950).

De Lind van Wijngaarden, C.: N.T..v.G. 19.

Miller, D. G. J.: GP (J. Am. Acad. Gen Practice), Kansas City, M.. 4:35 (julio, 1951). — *Morehouse.*: J.A.M.A. 193 (1949). — *Mueller, H. L.* y *Hill, L. W.*: N. E. J. Med. 249-726 (1953).

Obermayer, M. E.: Arch. Dermat. & Syph. 51:6 (1945).

Parlato, S. J.: J. Allergy 1:35 (1929); 1:307 (1930); 3:125 (1932); J.A.M.A. 102:910 (1934). — *Parsons, D. J.*: Ohio State, M. J. 51:669 (1955). — *Paul, J. T.* y *Presley, S. J.*: Illinois Med. Journal 97:283 (mayo, 1950). — *Pirita, V.*: Acta Dermat-venereol 31-630 (1951). — *Prince, H. E.* y *Secrest, P. G. Jr.*: The Journ. of All. 10:379 (mayo, 1939).

Rockwell, E. M.: Annals of All. 10:404 (julio-agosto, 1952). — *Rockwell* y *Johnson, P.*: Journ. of Investigative Dermat. 19:137. Baltimore (agosto 1952). — *Rytand, D. A.*: Stanford, M. Bull. 13:224 (1955).

Salvatore y *Parlato, J.*: The Journ. of All. 1:307 (mayo, 1930); III: 125 (enero, 1932). — *Sonck, C. E.*: Acta Allergologica. 4:1 (1951). — *Schenken, J. R., Famisiea, J.* y *Winter, F. D.*: Am. J. Clin. Path. 23:1216 (1953).

Visani, A.: Quarterly Review of Appl. Imm. VIII, 141 (1954).

Way, K. D.: The Journ of All. 12:495 (julio, 1941). — *Wegelui, C.*: Schweiz. med. Wchnschr. 1253 (1948). — *Williams, W. H. Jr.*: Quarterly Review of All. and Appl. Imm. 5:309 (diciembre, 1951).

k) Diversos

Babcock, W. W.: Am. J. Surg. 27:67 (1957). — *Berger, E.*: Schweizer Medizinische Wochenschrift. 81:38:900 (1951).

Eisen, H. N. y *Belman, S.*: J. Exp. Med. 98:533 (1953).

Foreign Letters, (Dr. Ernesto Mendes).: J.A.M.A. 150:13:1328 (1952).

Goodman Joseph y *Sulzberger Marion, B.*: The J. of All. 9:2:136 (1938).

Haurowitz, F. y *Sarafian, K.*: J. Immunol. 40: 391 (1941). — *Hazard, R.* y *Delga, J.*: La Presse Méd. 62:24:515 (1954). — *Heidelberger, M. Aisenberg, A. S.* y *Hassid, W. Z.*: J. Exper Med. 99:343 (1954).

Kawagove, T., Kondo, J. Hogi, S. Takegami, T. y *Yamajuche.*: Japan Allergy. 2:222 1954. (Quarterly review of allergy and appl. Imm. VIII, 442 (1954).

Lima Oliveira.: J. Lab and Clin. Med. 29:939 (1944).

Nitti, F., Bovet, D. y *Depierre, F.*: Compt. rend Soc. de Biol. 124:1164 (1937).

Ramirez, A. Maximilian.: The J. of All. 1:2:149 (1930). — *Randolph* y *Rollins, J. P.*: J. of Lab. and Clinical Med. St. Louis. 36:242 (1950). — *Randolph, T. G.* y *Rollins, J. P.*: Arch. of Surgery, 61:554 (Chicago, 1950).

Sidi, E. y *Casalis, F.*: Acta Allergol. 5:3:256 (1952). — *Spreng, M.*: Allergie und Asthma. 1:3:99 (1955).

Taub.: Clinical allergy New York Hoeber, 81 (1951).

Untracht, S. y *Ratner, B.*: Annals of Allergy 8:5:699 (1950).

Waksman y *Mason.*: J. Immunol. 63:427 (1949).

Extractos alergénicos

Augustin, R.: Methods of standardising extracts containing allergens and their limitation. III Congreso Europeo de Alergia. Vol. I. — *Ann. Allergy.*: Analysis and standardization of housedust by gel diffusion. (Studies of antigenic proporties) 12:363-374 (1954).

Bachman, K. D. y *Dees, S. S.*: Pediatrics 20:393-407 (1957). — *Brown, E. A.*: Standardization of Allergens. I Congreso Internacional de Alergia. Karger (Basilea, 1957).

Clarke, E.G.C.: Intern. Arch. Of All. and Appl. Immunol. 7:1:54 (1955).

Ebel, D.: Allergie-Stuttgart, ,Supl. de Deutsche Med. Wochenschrift M. 16880) 22 23 (1955).

Fries, J. H.: J.A.M.A. 165:1542-1545 (1957).

Hayward y *Augustin, R.*: Int. Arch of All. 11:192-205 (1957).

Kallós, P.: Standardization of Allergens. I. Congreso Internacional de Alergia. Kargen (Basilea, 1957).

Macanbay, D. B.: Standardization of Allergens. I Congreso Internacional de Alegia. Karger. (Basilea, 1957).

Practitioners Library of Medicine and surgery.: Dust extract preparation of II 537. Food extracts II, 538

Wodehouse, R. P.: Ann. of All. 12:4:363 (1954). — *Wodehouse, R. P.*: Intern. Arch. of All. and Pppl. Immunol. 5:5:337 (1954).

5

Hipersensibilidad a las bacterias y a los productos bacterianos: su papel en las enfermedades alérgicas

(M. Dworetzky)

Benson, R. L.: Ann. Int. Med. VI, 9:1136-1152 (marzo, 1933). — *Berquist, G.*: Acta Allerg. 9:97-106 (1955). — *Bronfenbrenner, J.*: J. Labfl and Clin. Med. 26, 1:102-109 (octubre 1940).

Cooke, R. A.: Allergy in Theory and Practice. pág. 153 Saunders C°. (1947).

Dworetzky, M., Zeitlin, B., Kahn, M. C. y *Baldwin, H. S.*: J. Allergy 23, 24:359-364 (julio, 1952). — *Dworwtzky, M. — Baldwin, H. S., Smart, K* y *Marilyn*: Further Studies J. Allergy 27, 1:39-50 (Enero 1956). — *Baldwin, H. S.* y *Beiser, S. M.*: Etudies of Materials Derived from Staphylococus V: Immunologic Relationship betwen a Nucleoprotein Fraction of two Strains of Sthaphylococcus as Determined by Anaphylaxis (*no publicado aún*). — *Beiser, S. M.*: N. Y. State J. Med. 57, 4:765-769 (15 Febrero 1957).

Krauss, R. y *Doerr, R.*: Wien Klin. Wschr. 21:1008, 1908 (*citado por Bronfenbrenner*). — *Krauss, R.* y *Doerr, R.*: Ztschr., F. Immunitatforsch u. exper. therap. 3:130, 1909 (*citado por Bronfenbrenner*).

Lowell, F.: J.A.M.A. 136, 10: 665-668 (6 marzo 1948).

Prigal, S. J.: Dis. of Chest 25, 4:448 (Abril 1954). — *Prigal, S. J.*: (Comunicación personal).

Siegal, S., Goldman, J. L., Arnold, L. M. y *Herschberger, B. S.*: Ama Arch. Int. Med. 97: 431-441 (Abril 1956).

Thomas, W. S. y *Touart, M. D.*: J. Allergy 4, 41:242 (Mayo, 1933).

Walker, Ch.: Arch. Int. Med. 23:221-234 (Febrero, 1919).

Zinsser, H. y *Parker, J. T.*: J. Exper. Med. 26:75 (1917).

6

El papel de las suprarrenales en la respuesta adaptativa a los trastornos alérgicos

(P. J. Rosch)

Bongiovanni, A.: J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 16:1424 (1955). — *Burnet, F. M.* y *Fenner, F.*: The Production of Antibodies. McMillan and Co. (Melbourne, 1949).

Coons, A. H., Creech, H. S. y *Jones, D. N.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 47:200 (1941). *Coons, A. H., Creech, H. S.* y *Jones, D. N. — Leduc, E. H.* y *Connolly, J. M.*: J. Exper. Med., 142:49 (1955).

Desaulles, P., Schuler, W. y *Meier, R.*: J. Pediat., 37:490 (1950).

Farrell, G. L., Rauschkolb, E. W., Royce, P. C. y *Hirschmann, H.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 87:141 (1954). — *Fischel, E. E., Stoerk, H. C.* y *Bjornboe, M.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 77:111 (1951).

Eisen, H. N., Mayer, N. M., Moore, D. H. y *Stoerk, H. C.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 65:301 (1947). — *Elashman, D. H.*: J. Infect. Dis. 38:461 (1926).

Gaunt, R., Renzi., A. A. y *Chart, J. J.*: J. Clin. Endocrinol. and Metab., 15:621 (1955). — *Germuth, F. G. Jr.* y *Ottinger, B.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74:815 (1950). — *Germuth, F. G. Jr.* y *Ottinger, B.* y *Oyama, J.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80:188 (1952).

Harris, T. N., Rhoads, J. y *Stokes, J.*: J. Immunol., 58:27 (1948). — *Harris, T. N.*, y *Harris, S.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74:186 (1950). — *Hechter, O., Saffaroni, A., Jacobsen, R. P.,*

Levy, H., *Jeanloz, R. W.*, *Schenker, V.*, y *Pincus, G.*: Recent Progress in Hormone Research, Academic Press, 6:215 (Nueva York, 1951). — *Hioco, D.* y *Samter, M.*: J. Clin. Endocrinol. and Metab. 40:1570 (1950). — *Holmes, T. H., Treuting, T.* y *Wolff, H. G.*: Life Stress and Bodily Diseases, pág. 545. Williams and Wilkins, Co. (Baltimone, 1950).

Landsteiner, K. y *Chase, M. W.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 49:688 (1942). — *Levy, H.* y *Kushinsky, S.*: Recent Progress in Hormone Research, Academic Press, 9:357 (Nueva York, 1954).

Menkin, V.: *Brit.* J. Exper. Path., 34:420 (1953). — *Molomut, N.*: J. Immunol., 37: 113 (1939).

Rose, B.: Annual Review of Medicine, 2:173 (1951).

Scott, A. y *Kalz, F.*: J. Invest. Dermat., 26:361 (1956). — *Segal, M. S.* y *Herschfus, J. A.*: "2.ª Conferencia sobre A.C.T.H." ed. por J. R. Mote, 2:427, Blakiston (Nueva York, 1951). — *Selye, H.*: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta Inc. (Montreal, 1950). — *Selye, H.*: First Annual Report on Stress. Acta Inc. (Montreal, 1951). — *Selye, H.*: First Annual Report on Stress. Acta Inc. (Montreal, 1951). — *Selye, H.*: Nature, 138:32 (1936). — *Selye, H.*: TheStory of the Adaptation Syndrome. Acta Inc. (Montreal, 1952. — y *Horava, A.*: Second Annual Report on Stress. Acta Inc. (Montreal, 1952). — *Horava, A.*: Third Annual Report on Stress. Acta Inc (Montreal, 1953). — *Horava, A.* y *Heuser, G.*: Fourth Annual Report on Stress. Acta Inc. (Montreal, 1954). — *Horava, A.* y *Heuser, G.*: Fifth Annual Report on Stress. M. D. Publications, Inc. (Nueva York, 1956). — *Heuser, G.*: Science, 121:368 (1955). — *Heuser, G.*: Brit. Med. J., 1:183 (1957). — *Solotorovsky, M.* y *Winsten, S.*: J. Immunol., 72:177 (1954). — *Starr, P.*: J. Chron. Dis., 4:321 (1956). — *Stein, J. D. Jr., Bennet, L. L., Batts, A. A.* y *LI, C. H.*: J. Physiol., 17:587 (1952). — *Stevenson, I.*: Life Stress and Bodily Disease, página 596. Williams and Wilkins, Co. (Baltimore, 1950). — *Stoerk, H. C.*: The Effect of Acth and Cortisone Upon Infection and Resistence G. Schwartzberg, ed. Col. Univ. Press (Nueva York, 1953). — *Stoerk, H. C.*: Am. J. Path., 27:720 (1951). — *Stoerk, H. C.* y *Eisen, J. N.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 62:88 (1946). — *Eisen, J. N.*: Bull. New York Acad. Med., 27:652 (1953). — *Bielinski, T. C.* y *Budzilovich, T.*: 51 Ann. Meet., Am. Assn. Path. and Bact., pág. 616 (8 abril 1954).

Weil, P. G., y *Browne, J. S. L.*: Sciencie, 90:445 (1950). — *Wettstein, A., Kanut, F. W.* y *Neher, R.*: Ciba, Fndth. Colloq. Endocrinol., 8:170 (1955). — *Winer, B. M., Beakey, J. F.* y *Segal, M. S.*: Ann. Int. Med. 33:134 (1950).

7

Farmacología

(F. Hauschild)

Ackermann.: Hoppe-Seyler's Zschr. *65*, 504 (1910). — *Albers.*: Dtsch. Apoth.-Ztg. *92*, 23 (1952). — *Anrep, Barsoum* y cols.: J. Physiol. *96*, 240 (1939).

Bartosch, Feldberg y cols.: Pflügers Arch. Physiol. *230*, 129 (1932). — *Beiglböck* y cols.: Münch. med. Wschr. 410, 454 (1952). — *Brocklehurst.*: Ciba Foundation Symposium on Histamine pág. 175 (Churchill, London) (1956), Symposium on Drug Action "5-Hydroxytryptamine" (Londres, 1957) (Pergamon Press Ltd, 1958). — *Brummelkamp.*: Ned. tschr. geneesk. *5*, 261 (1933).

Cannon y *Rosenblueth.*: Amer. J. Physiol. *104*, 555 (1933); *130*, 219 (1940). — *Collier.*: Symposium of Drug Action. (Londres, 1957).

Danielopolu.: Dtsch. med. Wschr., 529 (1943); Schweiz. med. Wschr. 567 (1948). — *Dumas.*: Presse Méd. *45*, 996 (1952).

Edlbacher, Jucker y cols.: Zschr. phys. Chem. *247*, 63 (1937). — *Eichholtz, Fleikenstein* y cols.: Klin. Wschr. *27*, 71 (1949). — *Erspamer.*: Nature *170*, 281 (Londres, 1952).

Feinberg.: J. Amer. Med. Ass. *132*, 703 (1946). — *Feldberg* y *Kellaway.*: J. Physiol. *90*, 257 (1937). — *Feldberg* y *Paton.*: J. Physiol. *114*, 490 (1951). — *Feldberg* y *Smith.*: J. Physiol. *124*, 219 (1954). — *Fleckenstein* y *Hardt.*: Klin. Wschr. 27, 360 (1949). — *Fourneau, Bovet* y colaboradores.: Arch. internat. pharmacodyn. *46*, 178 (1933).

Gaddum.: J. Physiol. *121*, 15 (1953). — *Gilbert* y *Nalefski.*: J. Lab. a. Clin. Med. *34*, 797 (1949). — *Ginzel* y cols.: J. Physiol. *123*, 277 (1954). — *Görisch.*: Arch. exp. Path. Pharmak. (1958) (en prensa).

Haas.: "Histamin und Antihistamine", I y II, Editio Cantor (1951); Neue med. Welt 180 (1951). — *Hahn.*: Science (Lancaster) *98*, 19 (1943). — *Halpern.*: J. méd. Lyon *23*, 409 (1942). *Hardegg* y cols.: Klin. Wschr. 1955, 811. — *Herxheimer.*: J. Physiol. *122*, 49 (1953); *128*, 435

(1955); Arch. int. Pharmacodyn. *106*, 371 (1956). — *Hotovy* y *Roesch.*: Symposium sobre "Hipertensión arterial" Barcelona, 1955.

Jaques y *Waters.*: J. Physiol. *99*, 454 (1941).

Mac Intosh.: Quart. J. Exper. Physiol. *28*, 87 (1938). — *Mac Intosh.* y *Paton.*: J. Physiol. *109*, 190 (1949).

Kahlson, Haeger y cols.: Acta Physiol. Scand. *15*, 264 (1948). — *Keller, R.*: Praxis (Berna) *42*, 12 (1953); *43*, 113 (1954). — *Kramer.*: Arch. exp. Path. Pharmak. *233*, 125 (1958).

Lewis y *Marvin.*: J. Physiol. *62*, XIX (1927). — *Loew, Kaiser* y cols.: J. Pharmacol. exp. Therap. *86*, 1 (1946).

Marbet y *Winterstein.*: Experientia *8*, 41 (1952). — *Marconi* y *Costa.*: Arch. internat. pharmacolyn. *85*, 112 (1951). — *Mayer, G.*: Zschr. ges. exp. Med. *128*, 27 (1956). — *Mayer* y *Kull.*: Proc. Soc. exp. biol. Med., N. Y. *66*, 392 (1947). — *Minz* y *Plotka.*: Compt. rend. Soc. biol., *141*, 106 París (1947).

Nakamura.: Dept. Bact., Nippon Med. School (Tokio, 1955). — *Nichol* y *Fasser.*: South. Med. J. *40*, 631 (1947).

Owren.: 1. Internat. Tag. Thrombose-Embolie, pág. 232 (1954).

Page.: *Physiol. Review 34*, 563 (1954).

Rackemann.: Arch. intern. Med. *87*, 598 (1951). — *Reuse.*: Brit. J. Pharmacol. *3*, 174 (1948). — *Robson* y *Keele.*: "Recent Advances in Pharmacol." (2.ª Ed.)., pág. 125 Churchill (Londres, 1956). — *Rocha* y *Silva.*: J. Pharmacol. exp. Therap. *80*, 399 (1944). — *Rose.*: J. Allergy *12*, 327, 522 (1941).

Sartorius y cols.: Klin. Wschr. 377 (1954). — *Scheiffarth* y cols.: Arzneim. Frschg. *8*, 246 (1958). — *Schultz.*: J. Pharmacol. exper. Therap. *1*, 549 (1910). — *Soehring.*: Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. pág. 465 (Wiesbaden 1954). — *Spies* y *Stone.*: J. Amer. med. Ass. *150*, 1599 (1952). — *Staub.*: Ann. Inst. Pasteur *63*, 400, 420, 485 (1939). — *Stern* y cols.: Arzneim. Frschg. *6*, 445, 694 (1956). — *Stüttgen* y *Krause.*: Arzneim. Frschg. *6*, 650 (1956).

Waser y *Keller.*: Helv. Physiol. Acta *12*, 94 (1954). — *Weiss, Robb* y *Mit.*: Arch. internat. Med. *49*, 355 (1932). — *Weissbecker* y *Hitzelberger.*: Klin. Wschr. 1953, 288. — *Weld.*: Canad. M. A. J. *51*, 578 (1944). — *Went, Lissak.*: Arch. exp. Path. Pharmak. *179*, 616 (1935). — *Wilbrandt.*: Helvet. Physiol. Acta *8*, 399 (1950). — *Wolfrom* y cols.: J. Amer. chem. Soc. *72*, 5796 (1950).

Yagi y cols.: Nature (Londres) *177*, 891 (1956).

8

Constitución y herencia en Alergia

(H. Grebe)

La literatura afín se encuentra en E. Hanhart: Vererbung und Konstitucion bei Allergien, (dirigido por K. Hansen) 3.ª edición, págs. 169-198. G. Thième, Verlag (Stuttgart, 1957).

9

Anatomía patológica e histopatología de las enfermedades alérgicas

(J. Baló)

Albertini, A. V.: Schweiz. Z. Path Bakt. 6, 417 (1943). — *Altshuler, Ch. H.* y *D. M. Angevine.*: *Amer.* J. Path. 25, 1061 (1949). — *Anitschkow, N.*: Beitr. path. Anat. 55, 373 (1915). — *Aschoff, L.*: Verh. dtsch. path. Ges. 8, 46 (1905).

Baló, G.: Archivio De Vecchi 17, 396 (1939). — *Baló, J.*: Die Erkrankungen der weissen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks. Johann Ambrosius Barth (Leipzig, 1940). — *Baló* y *E. Nachtnebel.*: Arch. path. Anat. 272, 478 (1829). — *Banga, I., J. Baló* y *Szabó*: Journ, of Geront, 11, 242 (1956). — *Bear, R. S.*: Advances in Protein Chemistry, 7, 69 (1952. — *Bell, R. C.*: Lancet, 1, 13 (1954). — *Bierlein, K. J.*: Ann. Allergy, 14, 35 (1956). — *Boehmig, R.* y *Klein, P.*: Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis. Springer (1953). — *Bohrod, M. G.*: Progress in Allergy, 4, 31 (1954) S. Karger, Basilea. — *Bohrod, M. G.*: The Histology of the Allergic Lesions. Erster Internationaler Allergiekongress, pág. 127. S. Karger (Basilea, 1952). — *Bohrod, M. G.*: A.M.A. Arch. Path., 62, 17 (1956). — *Brown, E. A.*: Ann. Allergy, 6, 723 (1948). — *Buerger, L.*: The Circulatory Disturbances of the Extremities. W. B. Saunders, Filadelfia y Londres (1924).

Cardell, B. S. y *Gurling, K. T.*: Journ. Path. Bact., 68, 137 (1954). — *Cavanagh, J. B.*: J. Clin. Path., 6, 128 (1953). — *Chiari, H.*: Die pathologische Anatomie des akuten Rheumatismus. Theodor Steinkopff (Dresde y Leipzig, 1938). — *Collins-Williams, C.* y *Vincent, J.*: Ann. Allergy, 11, 454 (1953)

Erdheim, J.: Arch. path. Anat., 273, 454 (1928); 276, 187 (1930).

Fahey, J. L., Leonard, E., Churg, J. y *Godman, G. C.*: Amer. J. Med., 17, 168 (1954). — *Feinberg S. M.*: Ann. Allergy, 10, 260 (1952). — *Ferrao, A.* y *Cazzullo, C. L.*: J. Neuropath. and Exp. Neurol., 7, 235 (1948). — *Fiedler, A.*: Festschr. d. Stadtkrankenhauses. Friedrichstadt (Dresden, 1899); II. Abschn. 1. Dresden, W. Baensch (1899). — *Fisher, S.*: Ann. Int. Med., 40, 1.227 (1954). — *Fisher, J. H.* y *Gilmour, J. R.*: Lancet, 2, 301 (1939). — *Freund, J., Lipton, M. M.* y *Morrison L. R.*: Arch. Path., 50, 108 (1950). — *Freund, J., Stern, E. R.* y *Pisani, T. M.*: Journ. Immun., 57, 179 (1947).

Gelfand, M. L. y *Aronoff, S.*: Ann. Int. Med., 30, 919 (1949). — *Gerlach, W.*: Arch. path. Anat., 247, 294 (1923). — *Gibson, P. C.* y *Quinlan, J. T.*: Lancet, 2, 108 (1945). — *Glanzmann, E.*: Schweiz. med. Wschr., 57, 145 (1927). — *Gloor, F.*: Arch. path. Anat., 325, 189 (1954). — *Godman, G. C.* y *Churg, J.*: A.M.A. Arch. Path., 58, 533 (1954). — *Gruber, G. B.*: Arch. path. Anat., 258, 441 (1925). — *Gsell, O.*: Arch. path. Anat., 270, 1 (1928).

Haas, E.: Arch. path. Anat., 320, 263 (1951). — *Hallervorden, J.*: Münch. med. Wschr., 97, 509 (1955). — *Hansen, K.*: Allergie, Georg Thième (Stuttgart, 1957). — *Hargraves, M. M.*: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 24, 234 (1949). — *Harkavy, J.*: Cardio-Vascular Allergy. Progress in Allergy, 3, 334. S. Karger, Basilea (1952). — *Hurst, W.*: Brain, 61, 103 (1944). — *Huzella, T.*: Verh. dtsch. path. Ges., 17, 470 (1914).

Jiménez Díaz, C., Castro-Mendoza, H., Morales Plegezuelo, M,. Rabago, P. de: Rev. clin. españ., 53, 83 (1954). — *Jiménez Díaz, C., Morales Plegezuelo, M., López García, E.* y *Ales, J. M.*: Bull. Institute Med. Hes. University Madrid, 5, 21 (1952).

Kabat, E. A., Wolf, A. y *Bezer, A. E.*: J. Exp. Med., 85, 117 (1947). — *Kaufman, M. A.*: A.M.A. Arch. Path., 57, 80 (1954). — *Kämmerer, H.* y *Michel, H.*: Allergische Diathese und Allergische Erkrankungen. J. F. Bergmann (Munich, 1956). — *Kimmelstiel, P., Gilmour, M. T.* y *Hodges, H. H.*: Arch. Path., 54, 157 (1952). — *Klemperer, P.*: Amer. J. Path., 26, 505 (1950).— *Klemperer, P., Gueft, B., Lee, S. L., Leuchtenberger, C.* y *Pollister, A. W.*: Arch. Path., 49, 503 (1950). — *Klemperer, P., Pollack, P.* y *Baehr, G.*: J.A.M.A., 119, 331 (1942). — *Klinge, F.*: Erg. allg. Path., 27, 1 (1933). — *Klinge, F.* y *Fassbender, H. G.*: en *Hansen*: Allergie, pág. 86. Georg Thième (Stuttgart, 1957). — *Knepper, R.* y *Waaler, G.*: Arch. path. Anat., 294, 587 (1934-35).

Lauche, A.: Klin. Wschr., 7, 2.421 (1928). — *Lehoczky, T.*: Die neuroallergischen Beziehungen in der Histopathologie der multiplen Sklerose. Verlag d. Ungarischen Akademie der Wiss. (Budapest, 1957). — *Letterer, E.*: Beitr. path. Anat., 75, 486 (1926). — *Loeschcke, H.*: Beitr. path. Anat., 77, 231 (1927). — *Löffler, W.*: Schweiz. med. Wschr., 66, 1.069 (1936).

Masugi, M.: Beitr. path. Ant., 91, 82 (1933); 92, 429 (1934). — *Masgi, M.* y *Yä-Shu*: Arch. path. Anat., 302, 39 (1938). — *McLean, Ch. R., Fitzgeral, J. D. L., Younghusband, O. Z.* y *Hamilton, J. D.*: Arch. Path., 51, 1 (1951). — *McLetchie, N. G. B.* y *Stevenson, W. D.*: Canad. Med. Ass. Journ., 76, 208 (1957). — *Meyenburg, H.* v.: Arch. path. Anat., 309, 258 (1942). — *Meyenburg, H.* v.: en *Henke-Lubarsch*: Handbuch spez. Path. Anat. 9-1, 385 (1929). — *Miller, H. G.* y *Stanton, J. B.*: Quart. J. Med., 23, 1 (1954).

Orekchowitch, V. N., Tustanowsky, A. A., Orekchowitch, K. D. y *Plotnikowa, N. E.*: Biokhimiya, 13, 55 (1948).

Pette, H.: Die Akut Entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Georg Thième (Leipzig, 1942). — *Pette, H.*: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med., 61, 322 (1955). — *Pette, H.*: Klin. Wschr. 34, 713 (1956.

Rackeman, F. H. y *Greene, J. D.*: Tr. Ass. Amer. Phys., 54, 112 (1939). — *Rapaport, Y. L.*: Klinitscheskaya Med., 33-1, 18 (1955); Archiv Patologii, 12-5, 72 (1950). — *Rich, A. R.*: Bull. Johns Hopkins Hosp., 71, 123 375 (1942); 77, 43 (1945). — *Rich, A. R.* y *Gregory, J. E.*: Bull. Johns Hopkins Hosp., 72, 65 (1943). — *Riva, G.* y *Probst, R.*: Schweiz. med. Wschr., 80, 1.325 (1950). — *Rivers, T. M., Sprunt, D. H.* y *Berry, G. P.*: J. Exp. Med., 58, 39 (1933). — *Rivers, T. M.* y *Schwentker, F. F.*: J. Exp. Med., 61, 689 (1935). — *Roulet, F.*: Erg. allg. Path., 32, 1 (1937). — *Rössle, R.*: Wien. klin. Wschr., 45, 609 (1932); Arch. path. Anat., 288, 780 (1935).— *Rössle, R.*: Zur Theorie des Typhus abdominalis. Sitzungsberichte der Deutschen Akademie der Wissenschaften. Matematisch-Naturwissenschaftliche Klasse Jahrgang 1948, n.º 1. Akademie-Verlag (Berlín, 1948). — *Rösèle, R.*: *R.*: Die pathologische Anatomie der allergischen Krankheiten des Menschen. En *Hansen*: Allergie, pág. 1.065. Georg Thième (Stuttgart, 1957).

Schaposnik, F., Bergna, L. J., Conti, A.: Rev. clin. españ., 59, 102 (1955). — *Sharp, E. A.* y *Blake, F. G.*: J. Exp. Med., 52, 501 (1930). — *Schuler, D.* y *Flesch, I.*: Annales Paediatr., 185, 96 (1953). — *Schwentker, F. F.* y *Comploier, F. C.*: J. Exp. Med., 70, 223 (1939). — *Selye, H.* y *Pentz, E. I.*: Canad. Med. Ass. Journ., 49, 264 (1943). — *Sikl, H.*: Frankf. Z. Path., 49, 283 (1936). — *Steiner, B.*: Arch. Dis. Childhood, 29, 391 (1954). — *Stillman, E. G.*

y *Branch, A.*: J. Exp. Med., 40, 733 (1924). — *Sutliff, W. D.* y *Finland, M.*: J. Exp. Med., 55, 837 (1932).

Talalajew, W. T.: Klin. Wschr., 8, 124 (1929). — *Teilum, G.* y *Poulsen, H. E.*: A.M.A. Arch. Path., 64, 414 (1957). — *Tustanowsky, A. A., Zaides, A. E., Orlowskaya, G. V.* y *Mikhailow, H. N.*: Doklady Akad. Nauk., 97, 121 (1954).

Uehlinger, E.: Schweiz. med. Wschr., 87, 813 (1957.

Wadsworth, A. B.: Amer. J. Med. Sc., 127, 861 (1904); J. Exp. Med., 16, 54 (1912). — *Waksman, B. H.* y *Adams, R. D.*: Amer. J. Path., 33-1, 131 (1957). — *Wegener, F.*: Verh. deutsch. path. Ges., 29, 202 (1936); Beitr. path. Anat., 102, 36 (1939). — *Wenezianowa-Grusdkowa, M. S.*: Frankf. Z. Path., 37, 538 (1929). — *Wiesmann, W., Wolvius, D.* y *Verloop, M. C.*: Acta Med. Scand., 146, 341 (1953). — *Wilson, K. S.* y *Alexander, H. L.*: J. Lab. Clin. Med., 30, 195 (1954).

10

Diagnóstico diferencial de las enfermedades alérgicas

(M. Obtulowicz)

Hansen, K.: Allergie (Stuttgart, 1957).
Urbach, E.: Allergy (Nueva York, 1947).

11

Terapéutica antialérgica

(Quarles van Ufford)

Andre, R. y *Clark, R.*: The Journ. of all., 5:536 (Julio, 1943).

Bayer, L. M.: J.A.M.A., 23:102 (1943). — *Bergguist, G.*: Acta med. Scandinav., 144:101-106 (1952). — *Blatt, H.*: Annals of Allergy, 10:53 (Enero-febrero, 1952). — *Brandberg, O.* y *Wilander, O.*: Acta all. II:51 (1950). — *Bruun, E.*: Further observations on the affect of specific hyposensitization in asthma. En *Quarles van Ufford*: Therapy of Bronchial Asthma, Stenfert Kroese (Leiden, 1956). — *Bruun, E.*: Acta allerg. Suppl., I:239 (1950). — *Bucker, C. S.*: Nutrition and diet in allergy. E. Publ. St. Louis (1953).

Carrée, C. y *Kämmerer, H.*: Klinick Med. Wchnschr. für Klinick und Praxis Berlín (Beil. Siehe M. 3959). — *Griep, L. H., Mayer, L. D, Sheldon, G.* y *Cohen.*: J. of all., 21:373 (1950).

Dishoeck van, H. A. E.: N. T. v. G., I:356 (1952). — *Doughterty, Th., F.*: The Mechanisms of action of adrenocortical Hormones in allergy *en Kallós*: Progress in allergy, Karger, IV:319-356 (Basilea, 1954).

European Academy of allergy: Suppl. Acta all. (1958).

Feinberg, S. M. y *Bernstein, T. B.*: J. Allergy, 8:523 (1937). — *Fisher, D. C.*: The Journ. of All., 5:519 (Julio, 1934). — *Fleming, A.* y *Petri, G. F.*: Recent advances in vaccine and serum therapy. Churchill (Londres, 1934). — *Ford, O. S.* Jr. y *Mayor Reynolds, R. J.*: The Journ. of All., 22:350 (1951). — *Frugoni, C.* y *Serafini, U.*: Les antihistaminiques de synthese dans le traitement des états allergiques.

Jiménez Díaz, C., Arjona, E., Ales, J. M., Segovia, J. M. y *Perianes, J.*: Rev. clin. espan., 43:230 (1951). — *Judasshon, J.*: Klin. Wchnschr., 2:1.680-1.734 (1923).

Malloy, C. J.: Canad. M. A. J., 72:375 (1955). — *Martin, L.* y *Justina, H. Hill*: Nonspecific Desensitization. Fifth Annal Meeting, Atlantic City (Mayo, 1929). — *Mauriac, G.* y *Laroche, Cl.*: Acta all. suppl., I:262 (1950). — *Meier, R.* y *Bucker, K.*: Progress in allergy (II tomo), Karger (Basilea, 1949). — *Midttun, O.*: Acta All. Suppl. III, Vi:167 (Mayo, 1953).

Park, R. G.: Brit. M. J., 2:816 (1944).

Quarles van Ufford, W. J.: N. T. v. G., 96:1793 (1952).

Rackmann, F. M.: A.M.A. Arch. Int. Med., Chicago, 87:598 (1951). — *Randolph, T. G.* y *Rollins, J. P.*: Annals of Allergy. 8:626 (1950). — *Ripps, I.* y *Fuchs, A. M.*: The Journ. of All., 24:525 (Noviembre, 1953). — *Rother, C.*: Zentralbl. f. Chirurg., 60:1.336 (1933). — *Rowe, A. H.*: Elimination deits and the Patients allergies. Lea and Febiger (Filadelfia, 1946).

Schwaltz, K.: Allergie und Asthma, I:121 (Junio, 1955). — *Schw. Med. Wchnschr.*: Die Insulinebehandlung allergischer Erkrankungen, 928 (1943). — *Silbert, N. E.*: Annals of All., 15:465 (Julio-agosto, 1952). — *Small, J. C.* y *Small, J. C.*, Jr.: Annals of Allergy., 10:253 (Junio, 1952). — *Sternberg, S. D.* y *Greenblatt, I. J.*: Annals of All., 9:190 (1951). — *Sullivan, C. J.*: J. Missouri M. A., 38, 125 (1941). — *Sweiz*: Akademie der Med. Wissenschaft. Symposium über die Beeinflussung der reaktiven Geschehens durch Hypophyse und nebennieren (Basilea, 1951).

Urbach, E., Jaggard, G. y *Crisman, D. W.*: Ann. allergy., 2:424 (1944). *Urbach, E.* y *Gotthel, P. M.*: Ann. all., 1:27 (1943); 139 (1943).

Weidemanz, G.: Uber Untersuchungen zum Wesen der Desensibili. sierung am Beispiel der Tuberkuline allergie und der Pollenallergie. Allergie Stuttgart. Deut. med. Wchnschr. 16.880. J. 56, págs. 9-12.

12

Climatología en las enfermedades alérgicas

(J. Alemany - Vall)

Alemany-Vall, R.: 1er. Congreso de la Sociedad Internacional de Bioclimatología y Biometereología (Viena, 1957). — *Alemany-Vall, R.*: Folia Clínica Internacional (Julio, 1957). — *Alemany-Vall, R.*: Folia Allergologica (Mayo-junio, 1959). — *Alemany-Vall, R.*: Allergie und Asthma, pág. 212 (Octubre, 1958).

Beleke: III Reunión Médica-Metereológica (Hamburgo, 13-15 junio, 1957). — *Beau, G., Blanquet, L.* y *Blanquet, P.*: Extrait des Annales de l'Institut d'Hidrologie et de Climatologie, tomo XXIV, n.º 74, pág. 1 (1953). — *Beau, G., Blanquet, L., Blanquet, M. P.* y *Fourton, A.*: Extrait des Comptes rendus des Séances de l'Académie des Sciences, t. 243, págs. 784-786 (Septiembre, 1956). — *Beckett, J. C.*: Wesix Electric Heater Cº, National Conference on air pollution (Washington, 18 noviembre 1958). — *Berg, H.*: Int. Soc. de Bioclim. y Biome. 1er. Congr. (Viena, septiembre, 1957). — *Blanquet, L., Blanquet, M. P., Beau, G., Fourton, A.* y *Girard, A. R.*: Bulletin Soc. Bordeaux, 93, págs. 125-131 (1956). — *Boissiere, G. G.*: Cong. Int. en la UNESCO (Septiembre, 1958). — *Buettner, K.*: Dep. of Meter. and Physio. Univ. of Washington (Sette, marzo, 1956). — *Buettner, K.*: Metereoligal Monograph., vol. 2, n.º 8, págs. 99-103 (Octubre, 1954).

Dammann: III Reunión Médica-Metereo. (Hamburgo, 13-15 junio 1957). — *Daubert*: *id., id.*— v. *Dishoeck, H. A. E.* y v. *Hoorn, J.*: Ext. del vol. del III Cong. Int d'Allerg. Europeo (Florencia, 1956). — *Dirmhirn, I.*: 1er. Cong. de la Soc. Int. de Biocl. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Dussert, A.*: Gazette des Hopitaux (31 agosto 1958). — *Dussert, A.*: La Presse Thermale et Climatologique (1957). — *Dussert, A.*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, 1957). *Devaux, P.*: La Nature, págs. 317-320 (Octubre, 1952).

Espona, J.: Folia Clin. Int., tomo VII, n.º 2 (Febrero, 1957). — *Eyssautier, M.*: La Revue Lyonnaise de Medecine, tomo VI, n.º 11, págs. 689-700 (15 junio 1957).

Fuerstner, P. G. y *Sargent, F.*: The J. of Lab. and Chemical Med., vol. 25, n.º 8, páginas 779-788 (Mayo, 1940).

Glaser, E. M.: I Cong. Int. de la Soc. de Biocl. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Giordano, A.*: id., id. — *Gregor, A.*: id., id. — *Gutmann, M. J.*: Acta Med. Oriente, Vol. XVI, n.º 11-12 (1957). — *Gutmann, M. J.*: Acta Med. Oriente, núms. 3 y 4 (1958).

Heed, E.: I Cong. de la Soc. Int. de Bioc. y Biom. (Viena, sept. 1957).

Irving, P. A.: id., id.

Jungmann, H.: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Jungmann, H.*: III Reunión Medical-Metereológica (Hamburgo, 13-15 junio 1957).

Krueger, A. P., Wesley, M. W., Hicks y *Beckett, G.*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, 1957). — *Kramer*: id., id. — *Kuley, M.*: id., id. — *Klussmann, F. W.* y *Kaufmann, W.*: id., id. — *Krueger, A. P.* y *Smith, R. F.* y Ing. *Gan Go*: The Journ. of General Physiology (20 noviembre 1957). — *Krueger, A. P.* y *Smith, R. F.*: Proceedings of the Soc. for Experim. Biology and Med. (1958). — *Kerdo, I.*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Kornblueh, I.*: id., id. — *Kornblueh, I.* y *Speicher, F. P.*: id., id.

Lot F.: Figaro Litteraire, 27 sept. (1958). — *Lincke*: III Reunión Medical-Metereológica (Hamburgo, 13-15 junio 1957).

Mc Donagh, J. E. R.: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957).— *Misserand, A.*: L'Homme et le Climat, Libraire Plon (París). — *Mengen, W.*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Muller, Th.*: id., id. — *Muhleisen, R.*: idem, idem.

Novak, J.: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Novak, J.* y *Harlicek*: id., id. — *Nuckel, H.*: id., id.

Ordmann: III Cong. Intern. de Alergia (París, octubre 1958).

Paszyinski, J.: I Cong. Int. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Parag, G., Feinbrun, N.* y *Tas, J.*: Bulletin of the Research Council of Israel (Agosto, 1957). — *Paulik I.*: Allergie und Asthma, pág. 207 (Octubre, 1958). — *Piccardi, Barbolani di Montand, E.* y *Mossetti, F.*: Técnica Italiana, n.º 1 (1957). — *Piccardi, G.* y *Becker, U.*: Test Chimica ed

Attivita Solare. — *Piccardi, G.*: Extracto de la Semana Médica, vol. 44, n.º 15 (1956). — *Piccardi, G.*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. Viena, sept. 1957). — *Page*: id., id.

Reibman, K. R., Buettner, K. y *Topker, E. A.*: Archiv. für Meteorologie, Geophysik und Bioclimat. Tomo V (Septiembre, 1953). — *Ruckeim*: Reunión Medica-Meteo. (Hamburgo, 13-15 junio 1957). — *Reckeir*: id., id.

Salerno, E. V.: Revista Laboratorios Carlo Erba. — *Sauberer, P.*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, 1957). — *Sargent, Fr.*: Bulletin of the Am. Meteorological Soc. vol. 29 (Octubre, 1948). — *Sargent, F., Lombard, O. M.* y *Sargent, V. W.*: The Am. Jour. of Hyg., vol. 1, págs. 29-32 (Enero, 1947). — *Sargent, F.*: Arch. für Meteo. Geophysik und Biokl. Tomo III (1951). — *Sargent, F.*: Bulletin of the Am. Soc. Meteo., vol. 19, págs. 385-391 (Abril, 1939). — *San Román, J. de* y *Ronyer*: Rev. de Ciencias Médicas (Madrid, junio 1952). — *Schaefer, V. J.*: Proceedings of the Conference on Atmospheric Electricity (Noviembre, 1955). — *Schaefer, V. J.*: Atmospheric Electrical Measurements in the Hawaian Islands, Vol. 34, páginas 209-220 (Milán, 1956). — *Schulz*: III Reunión Médica-Meteorological (Hamburgo, 13-15 junio 1957). — *Storemme*: id., id. — *Sal* y *Rosas*: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, septiembre 1957).

Tromp, W. S.: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Tromp, W. S.*: Die Medizinische, 12, 443 (1955).

Undt, W.: I Cong. de la Soc. Int. de Bioclim. y Biomet. (Viena, sept. 1957). — *Undt, W.*: III Reunión Medical-Meteo. (Hamburgo, 13-15 junio 1957).

Warmbt, W.: Deutsches Hygiene-Museum (Dresden 49 Doppelheft).

13

La alergia en la infancia

(B. Ratner)

Gruskay, F. F. y *Cooke, R. E.*: Pediatrics, 16:763 (1955).

Hansel, F. K.: Allergy of the Nose and Paranasal Sinuses. Mosby & Co. (San Luis, 1936).

Ratner, B, Crawford, L. V. y *Flyn, J. G.*: A. M. A. Am. J. Child., 91:593 (1956). — *Ratner, B.*: Ann. Allergy, 11:419 (1953); J. A. M. A., 105:934 (21 Septiembre 1935). — *Ratner B.*, *Aikman, H. L.* y *Thomas, J. S.*: Ann. Allergi, 10:682 (1952). — *Ratner B.* y *Crawford, L. V.*: J. Allergy, 26:320 (1955). — *Ratner, B.* y *Gruehl, H. L.*: Am. J. Dis. Child., 57:739 (1939); Am. J. Dis. Child., 49:307 (1935). — *Ratner, B.* y *Untracht, S.*: A. M. A. Am. J. Dis. Child., 83:309 (1952). — *Ratner, B., Untracht, S., Crawford, L. V.* y *Retsina, M.*: A. M. A. Am. J. Dis. Child., 89:187 (1955). — *Ratner, B., Retsina, M., Collins-Williams, C.* y *Malone, H. J.*: Ann. Allergy, 10:690 1952). — *Ratner, B., Malone, H. J.* y *Hertzmark, F.*: A. M. A. Am. J. Dis. Child., 83:608 (1952); New England J. Med., 246:533 (1952). — *Ratner, B. Hertzmark, F, Malone, H. J.* y *Retsina, M.*: Pediatric, J. 43:421 (1953).

14

Alergia y enfermedades infecciosas

(M. Obtulowicz)

Autores varios: Alergie (Praga, 1957).

Berger, W. y *Hansen, K.*: Allergie (Leipzig, 1940). — *Bergman, G.*: Funktionelle Pathologie (Berlín, 1932). — *Bogdanowicz, J.*: Bonica (Varsovia, 1956); Diagnostyca szczególowa ostrych chorób zakaznych wieku dzieciecego (Varsovia, 1951). — *Bovet, D.* y *Bovet-Nitti, F.*: Mèdicaments du systême nerveux vègètative (Basilea, 1948). — *Bray, G. W.*: Allergie (Varsovia, 1938). *Boivin, A.* y *Delaunay, A.*: Phagocytose et Infection (París, 1947).

Ciba, L.: Allèrgie et ses problêmes (Basilea). — *Coca, A. F.*: Familial nonreagenic Food Allergy (Springfield, 1945).

Doerr, R.: Die Immuntätforschung (Viena, 1949).

Gröer, F.: Zscht für Kinderheilkunde, B. 56, *379* (1934).

Hansen, K.: Allergie (Stuttgart, 1957). — *Hirszfeld, L.*: Immunologia ogólna (Estocolmo, 1948).

Jablonska, S.: Badania czynnosciowe skóry (Varsovia, 1953); Odczynowosc skóry w gruzlicy i w sarkoidozie (Varsovia, 1951).

Kacprzak, M.: Epidemiologia ogòlna (Varsovia, 1956). — *Kostrzewski, J.*: Dur brzuszny (Typhus abdominalis) (Cracovia, 1946); Tetanus (Varsovia, 1956).

Landsteiner, K.: The specificity of serological Reaction (Cambridge, 1947).

Mikulaszek, E.: Podstawy immunochemii (Varsovia, 1948). *Milgrem, F.*: Badania nad budowa przeciwcial (Varsovia, 1950). *Moreti, I. S.* y *Bule, L.*: Alergie (Montevideo, 1944).

P.A.N. Biologia wirusòw (Varsovia, 1956); P.A.N. Budowa antygenowa bakterii chorobotwòrczych (Varsovia, 1957).—*Parnas, J.* y colaboradores: Tularemia (Varsovia, 1952). *Parnas, J.* y *Tuszkiewicz, S.*: Bruceloza (Varsovia, 1956). — *Przesmychi, F.*: Zarys bakteriologii praktycznej (Varsovia, 1953).

Ratner, B.: Allergie, Anaphylaxis and Immunotherapy (Baltimore, 1943). — *Rost, A.*: Allergie und Praxis (Berlín, 1950). — *Rowe, H.*: Clinical Allergy (Filadelfia, 1937).

Siemens, W.: Konstitutions und Vererbung Pathologie (Berlín, 1921).— *Silber, A.*: Osnowy immuniteta (Moscú, 1948).

Tuft, L.: Clinical Allergy (Filadelfia, 1949).

Urbach, E.: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten (Viena, 1935); Allergy (Nueva York, 1943).

Vaughan, W. T.: Practice of Allergy (Londres, 1948).

Wszelaki, S.: Ostre choroby zakazne (Varsovia, 1952).

Zablocki, B.: Podstawy chemii bakteryjnej (Varsovia, 1955). — *Zwierz, J.*: Leptospirozy (Varsovia, 1957).

15

Polinosis

(R. Alemany - Vall)

Alemany-Vall, R.: Estudios Clínicos y Botánicos sobre el asma bronquial, págs. 66-69. Langa y C.º (Madrid, 1942). — *Alemany-Vall, R.*: Polinosis. Ponencia en el III Congreso Español de Alergia, págs. 9-15, 29, 63-138, 208-244. Ed. Paz Montalvo (Madrid, 1954). — *Alemany-Vall, R.*: Acta Médica Hispánica, n.º 5, págs. 52-57 (Enero, 1944). — *Alemany-Vall, R.*: Alergología, páginas 251-270 (Madrid, 1951). — *Alemany-Vall, R.*: Anales de Medicina, n.º 4, págs. 416-427 (Barcelona, octubre, 1956). — *Alemany-Vall, R.*: Sensibility to the Wall-Pellitory, Roses, Helianthud, Gladiolus, Aster-III Congress of Allergy, págs. 460-462. Ed. II Pensiero Scientifico (Roma, septiembre, 1956). — *Alemany-Vall, R.*: Bioclimatological and Biometereological Aspects of Allergic Diseases. Ponencia First Bioclimatological Congress, Publicado, Part IV, Section C 4 de la Revista I.S.B.B. (Viena, 1957). — *Alemany-Vall, R.*: Review of Allergy, 2:167 (1960).

Barlow, M. D. L.: Etat actuel de l'asthme en Australie. Communication et Discussion du 2.º Cong. International de l'Asthme, pág. 83. Le Mont-Dore (Julio, 1950). — *Barkai-Solan, R.*: A Study of air borne fungi in Israel. First Bioclimatological Congress. Revista I.S.B.B., part I, Sect. A. 2 (Viena, 1957). — *Brown, G. T.* y *Yater, M. W.*: Pollen, Slides studies, págs. 4-29. C. C. Thomas (1949). — *Barach, A. L.*: Emphysema. Bickerman Hylan B. The Williams Wilkins Comp. (1956).

Cadrecha Alvarez, J.: Rev. Médica Cubana, LVI, 9, 1, 32 (La Habana, 1945). — *Canto Boreeguero, G.*: Rev. First Biological Congress Viena 1957, págs. 23-27, I.S.B.B. I, Sec. 2. — *Charpin, J., Aubert, J.* y *Zapiropulo, A.*: Allergie pollinic. III European Congress of Allergery, Vol. I, pág. 476 (Sept. 1956). — *Charpin, H.* y *Giraud-Michel, O.*: La Biologie Médicale, Vol. XLVI, núm. 6 (París, nov-dic. 1957). — *Chola, K.* y *Shefert*, etc.: Med. Indust. Health., páginas 11-28 (1955). — *Cohen, S. G.* y *Jansigian, E. R.*: Epilepsy associated with seasonal allergic rhinitis. Annals Int. Med., 46-178 (Enero, 1955). — *Coca, Walzer, Thommen*: Hay Fever, Asthma, The history of hay fever. Charles Thomas, Publ., págs. 487-515 (1931). — *Colldahl, H.*: Acta Allergologica, LV, pág. 367 (1954).

Damas Mora, M.: Jornal do Medica, pág. 699 (30 nov. 1957). — *Darder-Rodés, J. B.* y *Durán-Jordá, F.*: Rev. Médica de Barcelona, 146, 101-102 (febr. 1936); 195-222 (marzo, 1936); 291-332 (abril, 1936).

Gregory, P. H., Hirst, J. M. y *Lost, F. T.*: Acta Allergologica, VI, págs. 168-174 (1953). — *Guerrier, Y., Aubin, A.* y *Terracol, J.*: La cortisone et l'A.C.T.H. en Oto-Rhino-Laryngologie, páginas 80-81. Libraire Arnette (1958).

Hartman, M. M.: Ann. of Allergy, pág. 391 (Jul.-agost., 1957). — *Hyde, H. A.*: Report and Transactions, Naturalist Society, vol. LXXX, págs. 3-7 (Cardiff, 1948-50). — *Hyde, H. A.*: The New Phytologist, 44, págs. 408-419 (nov. 1950); Vol. LIV, núm. 20 (mayo 1955). — *Hyde, H. A.* y *Williams, D. A.*: The New Phytologist, Vol. XLIII, núm. 1, págs. 50-61 (mayo, 1944). — *Hamilton, Elizab.*: Acta Allergol, 13:143 (1959). — *Hansen*: Allergie, Sect. Pollinosis (2.ª ed. alemana; Stuttgart 1956).

Kuley, M.: Ueber den Zusammenhang zwischen allergischen Krankheiten und Bloklimatische Factoren fur Turkei, I Cong. Bioclimatológico (Viena, 1957). — *Kotin, P.* y *Folk, H.*: California Med., 82, 19 (1955).

Le Caulant y *Lopes, M.*: Acta Allergologica, Vol. XI, pág. 80 (1957). — *Liska, J.*: Resposta ao questionario da interasma. Jornal de Medico, pág. 698 (Lisboa, 30 nov. 1957).

Martorell: Fitografía alergológica, págs. 161-163. Lib. y ed. "El Ateneo", Buenos Aires, 1945. *Montserrat-Recoder, J.*: Análisis Polínico del aire de Barcelona. Publicaciones del Instituto de Biología Aplicada, págs. 8, 290-221, 121-128 (Barcelona, 1953). — *Montserrat-Recoder, J.*: La Polinosis en Canarias. Publicación del Museo Canario, págs. 67-71 (Las Palmas, 1953).

Nelson, M.: Am. J. Publication Health, pág. 1.289 (1955).

Ordmann, D.: Medical Journal, 1.054-59 (3 nov. 1956).

Plutarco Naranjo, V. y *Naranjo E. de*: Polinosis, págs. 175-193. Imp. de la Universidad Central. (Quito, 1950). — *Pasteur-Valery-Radot, Halpern, B. N., Secretain, A.* y *Domart, A.*: Acta Allergologica, III, Fasc. 3, pág. 179 (1950).

Quarles Van Ufford, W. J.: Hooikoorts, H. E. Stenfert Kroese, N. V., págs. 52-69 (Leiden, 1954).

Ruiz Moreno, G.: Lecciones de alergia. Ed. López y Etchegoyen, pág. 110 (Buenos Aires, 1957).

Sánchez-Cuenca, B.: Polinosis, págs. 76, 95. Ed. Científico-Médica (Barcelona, 1934). — *Sangiorgi*: A tu per tu con l'Allergia, pág. 281. Instituto Editoriales Cisalpino Varese (1956) y Volumen del I Cong. Inter. del Asma (Zurich, 1951). — *Sans Ramírez*: Archivos Españoles de Oftalmología (sept., 1952). — *Serafini, H.*: Acta Allergologica, págs. 3-27, XL, Fasc. L (1957).— *Sheldon, Lowell* y *Mathews*: A Manual of Clinical Allergy, págs. 239-310. Ed. Saunders C.º (Londres y Filadelfia, 1953) — *Steinberg, L.*: Acta Allergologica, pág. 509 (sept.-oct., 1957). — *Sidi, F.* y *Tardiff, R.*: La Semaine des Hospitaux de Paris, año XIII, n.º 330, marzo 1955. — *Strandbygard, E.*: Acta Allergologica, Vol. III, pág. 170 (1950). — *Surinyach, R.*: Observations on Some Pollen Aerobiological Standards in North-East Spain. Proceedings of the Fourth European Congress Allergy pág. 151 Munksgaard-Copenhague (1950). — *Spoujitch, W.*: Symposium sur l'Allergie. Edit. de L'Académie Serbe des Sciences, págs. 4 y 166 (Belgrado, 1957).

Tas, J.: Bulletin of the Research Council of Israel, Vol. VI, n.º 1 (1957). — *Tabart, J.*: Supplem. de la Revue du Practicien, pág. 81, mayo-junio 1955 y pág. 173, nov.-dic. 1954 — *Turiaj* y *Tabart, J.*: La Presse Médicale (30 abril 1955).

Urbach: Alergia. Editorial Salvat (Barcelona, 1950).

Welten, M.: Resultados de los análisis polínicos en Europa Central. Conferencia pronunciada en la Universidad de Barcelona (12 marzo 1958). — *Williams, D. A.*: Discussion on paper of Alemany-Vall. III Cong. European of Allergy. Ed. II Pensiero Scientifico (Roma, 1957). — *Winnipes*: (Citado por *Ingold* Dispersal in fungi, pág. 103, Carendon Press (Oxford, 1953). — *Wodehouse*: Pollen grains. Mc. Grew Hill, ed. (Nueva York, 1955) y Annals of Allergy (enero-febrero, 1956).

16

Asma bronquial

(G. L. Waldbott)

Comroe, J. H. Jr., Forster, R. E. II, Dubois, A. B., Briscoe, W. A. y *Carlsen, Elizabeth*: The Lung. Clinical Physiologi and Pulmonary Function Tests. The Year Booy Publishers, Inc. (Chicago, 1955). — *Cooke, R.*: Allergy in Theory and Practice. W. B. Saunders Co. (Filadelfia, 1947).

Derbes, V. J.: en *Pullen* y *Roscoe, L.*: Pulmonary Diseases. Lea & Febiger (Filadlefia, 1995). *Derbes, V. J.* y *Kerr, A.*: Cough Syncope, Chas. C. Thomas (Springfield, 1955). — *Duke, W. W.*: Allergy, Hayfever, Urticaria and Allied Manifestations. C. V. Mosby Co (1926).

Feinberg, S. M.: Allergy in Practice. Year Book Pub. (Chicago, 1954).

Gottlieb, P. M.: Ann. of All. *13*: 423-505 (1955).

Huber, H. L. y *Koessler, K. K.*: Arch. Int. Med. *30*:689 (1922).

Kern, R.: Am. J. Med. Sc., *233*:430-447 (Abril, 1957). — *Klewitz, F.*: Das Asthma Bronchiale und Die Pollenallergie (dirigido por el Dr. *Dietrich Steinkopff*) (Darmstadt, 1953).

Samter, M.: Regional Allergy of the U. S., Canadá, Méjico y Cuba. Chas. C. Thomas (Springfield 1955). — *Sheldon, J. M., Lovell, R. G.* y *Mathews, K. P. A.*: Manual of Clinical Allergy. W. B. Saunders Co. (Filadelfia, 1953).

Tuft, L.: Clinical Allergy, Lea & Febiger (Filadelfia, 1949).

Vaughan, W. T. y *Black, J. H.*: Practice of Allergy. C. V. Mosby Co. (San Luis, 1948).

Waldbott, G. L.: J. Lab. and Clin. Med. vergal. 21 (1928); Ann. Int. Med., 7:508-517 (Octubre, 1933). — *Waldbott, G. L.* y *Ascher, M. S.*: J. Allergy, 6:93 (Noviembre, 1934). — *Wald-*

bott, G. L. y *Snell, A. D.*: J. Pediat. *6*:229 (1935). — *Waldbott, G. L.*: J.A.M.A., *105*:0571060 (31 Agosto, 1935). *Waldbott, G. L.* y *Ascher, M. S.*: Ann. Int. Med. *9*:1232-1239 (Marzo, 1936). *Waldbott, G. L., Ascher, M. S.* y *Giese, F. W.*: J. Mich. St. Med Soc., *35*:369-374 (1936). — *Waldbott, G. L.*: J. A. M.A., 128:1205-1209 (25 Agosto, 1945); Ann. All., *3*:12-20 (1945). — *Waldbott, G. L., Shea, J. J.* y *Harrington, M. A.*: Ann. Allergy, *6*:572-578 (Septiembre-Octubre (1948). *Waldbott, G. L.*: J. of Allergy, *20*:335-343 (1949). — *Waldbott, G. L., Kaufman, J. M.* y *Merkle, K. J.*: J. of Allergy, *21*:339-343 (1950). — *Waldbott, G. L.*: J. A. M. A., *151*:1389-1400 (1953).

17

El síndrome de Löffler

(A. Sylla)

Albertini, V.: Z. Path. u. Bakt., 17, 1 (1954). — *Ashford, B. K., Peyne, G. C.* y *Peyne, F. K.*: Z. Amer. Med. Assoc., 101, 843 (1933). — *Ayres, W. W.*: Blood, 4, 559 (1949). — *Ayres, W. W.* y *Starkey, N. N.*: Blood, 5, 254 (1950).

Ball, J. D.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Lond. 44, 237 (1950). — *Bardesono, G.*: Die flüchtigen nichttuberkulösen Lungeinfiltrate. Minerva med., T. 10001 (Turín, 1950). — *Bas, H. G.*: New England Z. Med., 240, 505 (1949). — *Baumann, H.*: Schweiz med. Wschr., 326 (1944). — *Bernard, E.* y *Wolff, Ch.*: Z. franc. méd. et Chir. thorac., 9, 136 (1955). — *Birk, W.*: Dtshc. Wschr, 841 (1933). — *Björkman, S. E.*: Acta allergol., 6, 304 (1953). — *Braunsteiner, H., Pakasch, F.* y *Vetter, H.*: Wien. Klin. Wschr, 359 (1951). — *Brill, R., Churg, J.* y *Beaver, P. C.*: Amer. J. Clin. Path., 23, 1208 (1953). — *Broch, O. J.*: Acta med. scand., 113, 311 (Estocolmo, 1943). — *Bromberek-Snek, Sara*: Polski Arch. Med. wewn., 25, 937 (1955). — *Burckhardt, W.* y *Kartagener, M.*: Schweiz. med. Wschr., 556 (1943). — *Busche, H. J.*: Münch. med. Wschr., 90 (1938).

Cardis, F. y *Siegrist, P.*: Re. méd. Suisse rom., 76, 850 (1956). — *Cartwright, George E.*: Amer. J. Med., 6, 259 (1949). — *Chassé, T. A. V.*: Bericht über die bei den Armeereihendurchleuchtungen 1943/44 festgestellten eosinophilen Lungeninfiltrate Vjschr. schweiz, San. Orfi., 23, 3 (1946). — *Crofton, Livingstone, Oswald* y *Robers*: Thorax, 7, 1 (Londres, 1952). — *Cuéllar, A. y Pérez-Tamayo*: Arch. Inst. cardiol., 21, 594 (Méjico, 1951).

Dalton, D. J.: Lancet, II, 607 (1949). — *Díaz-Ribera, R. S., Ramos-Morales, F., García-Palmieri* y *Cintron-Rivera*: Arch. Int. Med., 94, 102 (1954): Ann. Int. Med., 45, 459 (1956). — *Didier, G., Diacono* y *Maurin, P.*: Bull. et Mém. Soc. med. Hôp. París Sér., 4, 72 (1956). — *Drukker, S.*: Nederl. Tijdschr. Geneesk., 94, 1198 (1950). — *Dufourt, A., Despeignes, H.* y *Plauchu, M.*: J. franz. Méd. et Chir. thorac., 10, 510 (1956).

Eichbaum, Koch y *Leag.*: Amer. J. Digest. Dis., 17, 370 (1950). — *Engelbrecht-Holm*: Klin. Wschr., 1605 (1934). — *Essellier, A. A.*: Die eosinophilen Lungeninfiltrate (4.ª Ed.), IV/2, 1443 (Berlín, Göttingen, Heildelberg, 1956). — *Essellier, Jeanneret* y *Marti*: Experientia, XI/10, 392 (1955). — *Essellier* y *Koszewski*: Beitr. klin. Tbk., 106, 10 (1951). — *Essellier, Marti* y *Morand*: Klin. Wschr, 1040 (1946). — *Essellier, Schwarz* y *Horder*: Helvt. med. Acta, 18, 241 (1951). — *Even, Roger*: Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 63, 78 (1947).

Fischer, Bernhard y *Edwin R. Fischer*: Amer. J. med. Sci., 221, 121 (1951). — *Font, J. H.*: Ann. of otol., 56, 804 (1947). — *Frank* y *Paul*: Z. Tropenmed. u. Parasitol., 4, 64 (1952). — *Friedman, E.*: Amer. Rev. Tbc., 72, 833 (1955). — *Friess, Pierou, Mimoun, Julia* y *Segalen*: Algérie. méd., 57, 436 (1953). — *Friess, Pierrou* y *Segalen*: Bull. Soc. Path. exot., 46, 1037 (París, 1953). — *Fülleborn, F.*: Arch. Schiffs-u. Tropenhyg., 18, 26 (1914); 24, 340 (1920).

Gravesen: Bibl. Laeg. 130, 235 (1938). — *Greggersen, H.*: Tbk-arzt., 3, 343 (1949). — *Gross, R., Adorf* y *Preffer*: Klin. Wschr., 347 (1954). — *Gross, R.*: Dtsch. med. Wschr., 507 (1957). — *Gsell, R.*: Schweiz, med. Wschr., 1017 (1936).

Hansen, K.: Allergie (Stuttgart, 1957). — *Harkacy, H.*: Z. Allergy, 23, 104 (1952). — *Heilmeyer* y *Begemann*: Blut u. Blutkrankheiten, (4.ª Ed., tomo II) (1951). — *Henderson, Arthur* y *Carleton B. Peirce*: Amer. J. Roentgenol., 58, 391 (1947). — *Heni, F. Thedering, F.* y *Riethmüller, H. N.*: Dtsch. med. Wschr., 421 (1947). — *Henning, N.* y *Schrieker*: Med. Klin., 1889 (1955). — *Heuner, W.*: Münch. med. Wschr., 2477 (1952). — *Hitch, J. M.*: Arch. of Dermat., 55, 664 (1947). — *Hodes* y *Wood*: Amer. J. Med. Sci., 210, 288 (1945). — *Hoff, H.* y *Paulsen, D.*: Ärztl. Wschr., 601 (1951). — *Hoigné, Grossamnn* y *Storck*: Schweiz. med. Wschr., 85, 578 (1955). — *Hollmann, W.* y *Haberich, M.*: Z. klin. Med., 154, 335 (1957).

Irwin, W.: Ann. Int. Med., 25, 329 (1946).

Jarmon, A. P., Masson, P., Moreau, A, Carrigen y *Cartery*: Bull. e Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, Sér. 4, 72 (1956). — *Jiménez-Díaz, Morales, Pleguezuelo, López, García, Parra* y *Arieta*: Rev. clin. espan., 53, 303 (1954). — *Jorgensen*: Münch. med. Wschr., 1371 (1954).

Kämmerer, H. y *Michel, H.*: Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen (Munich, 1956). — *Kartagener, M.*: Schweiz. med. Wschr., 862 (1942). — *Kattentidt*: Beitr. klin. Tbk., 113, 91 (1955). — *Koino, S.*: Jap. Med. World, 2, 317 (1922). — *Koserow, W.*: Klin. Wschr., 330 (1956). — *Kouwenaar, W.*: Geneesk. Gids., 26, 274 (1948).

Langen, de: Geneesk. Bl. (holl.), 30, 83 (1932). — *Leitner, S. J.*: Über flüchtige Lungeninfiltrate. Z. Tbk., 66, 226 (1932); Erg. Tbk. Forsch., 10, 277 (1941). — *Léon-Kindberg, Adida* y *Rosenthal*: Presse méd., 277 (1940). — *Linneweh, W.*: Zbl. inn. Med., 64 433 (1943). — *Löffler, H., Spengler, G. A., Riva, G., Stucki, P.* y *Mangold, R.*: Schweiz. Med. Wschr., 967 (1956). — *Löffler, W.*: Beitr. klin. Tbk., 79, 368 (1932); Schweiz. med. Wschr., 1069 (1936); Bull. Schweiz. Akad. Med. wiss., 6, Suppl. t. I, 88 (1950); Acta allergol., 6, Suppl.t. 3, 186 (1953). — *Löffle, W. Essellier, de Meyer* y *Morandi*: Schweiz med. Wschr., 777 (1952. — *Löffler, W.* y *Maiyer*: Erg. inn. Med., 63, 195 (1943). — *Löffler, W., Essellier* y *Macedo*: Helvet. med. Acta, 15, 223 (1948). — *Löhr, H.*: Flüchtige Lungeninfiltrate. Z. klin. Med., 137, 297 (1940).

Maximowics, N. H.: Orv. Hètil., 91, 142 (Hungría, 1950). — *Meyenburg, H. v.*: Virchows Arch., 309, 258 (1942); Schweiz. Med. Wschr., (1942); Schweiz. Z. Tbk., 1, 205 (1944/45). — *Mittler, C.*: Epididymitis u. Prostatitis eosinophilica. Inaug. Diss. (Zurich, 1945).—*Müller, R. W.*: Beitr. Klin. Tbk., 92, 254 (1939).

Nagel, O.: Beitr. klin., Tbk., 96, 185 (1941). — *Nasseh Amni* y *Esmat Ibrahim*: Z. Egypt. Méd. Assoc., 39, 7 (1956).

Oba, T.: Taiwan Igakkai Zasshi, 278, 36 (1928). — *Opie, E. L.*: Amer. J. Med. Sci., 127, 477 (1904). — *Otto, J. H.*: Arch. Schiffs-u. Tropenhyg. 41, 481 (1937).

Page, I. A.: Brit. Med. J., 4900, 1334 (1954). — *Pagel, W.*: Pathologie u. Histologie der allergischen Erscheinungen, en *P. Kallós*: Allergielehre (Basilea, 1939). — *Perreau, P., Fresneau, M., Boumard, B.* y *Le Brizant, Y.*: Presse méd., 63, 1454 (1955).

Rackemann, F. M. y *Creene, J. E.*: Trans. Assoc. Amer. Physicians, 54, 112 (1939). — *Redder, F.*: Med. Klin., 229 (1947). — *Rey*, van *W.*: Dtsch. Arch. Klin., 198, 337 (1951). — *Reeder, W. H.* y *Goodrich, B. E.*: Ann. Int. Med. 36, 1217 (1952). — *Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark (Stuttgart, 1949). — *Röstle, R.*: En *Hansen, K.*: Allergie (Stuttgart, 1957). *Roth, Ferdinan*: Frankf. Z. Path., 60, 97 (1949). — *Ruppel, W.* y *Hitzelberger, A.*: Schweiz. Med. Wschr., 926 (1951).

Sante, L. R. y *Wyatt, I. P.*: Amer. J. Roent., 66, 527 (1951). — *Schneider, Louis*: New England Z. Med., 240, 284 (1949). — *Schlecht, H.*: Dtsch. med. Wschr., 189 (1944); Med. Wschr., 5, 555 (1951). — *Siegmund, I.* y *Sylla, A.*: Z. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. Jg., 12, 977 (197). — *Sommer, E.*: Schweiz. Z. Tbk., 11, 34 (1945). — *Speransky, I. I.* y *Kabalkina, G. S.*: Klin. Med. 28, 63 (1950). — *Sylla, A.*: Lungenkrankheiten (Munich-Berlín, 1952); Schnelldesensibilisierung. Allergie u. Asthma, 2, 43 (1956); Almanach f. ärztl. Fortb., 49 (1957); Allergie u Asthma. Erg. Tomo 1, 51 (1957); Klin. Wschr., 311 (1939); Klin. Wschr., 753 (1940); Med. Klin. Tomo 49 (1942).

Trutschel, W.: Münch. med. Wschr., (1945 y 1952). — *Turiaf, J.*: Ann. Méd., 56, 451 (1955). *Turiaf, J., Marland, P.* y *Jeanjeang, Y.*: J. franc. méd. et chir. thorac., 10, 353 (1956).

Vines, R. W. y *Clark, D.*: New England J. Med. 244, 826 (1951). — *Viswanathan, R.*: Indian Med. Gaz., 80, 392 (1945). — *Vogel, H.* y *Minning*: Beitr. Klin. Tbk., 98, 620 (1942); Wurmkrankheiten. Tomos I/II (Berlín, 1952).

Waldbott, G. L.: Acta allergol. Copenh. 7, 156 (1954). — *Walther, G.*: Z. exper. Med., 106, 748 (1939). — *Weingarten, R. J.*: Lancet, 1, 103 (1943). — *Werner, E.*: Der Tbk. Ärzt., 11, Jg., 556. — *Westwood, L. R.* y *Levin, S.*: Tubercle, 32, 98 (1951). — *Wetzel, U.*: Ärztl. Wschr., 1218 (1954). — *William, L., Epstein* y *Albert M. Kligmann*: Z. Amer. Med. Assoc., 162, 95 (1956).

18

La alergia en la tuberculosis

(L. Sayé)

Andenaes: Acta tub. Scan., 19, 211 (1945). — *Aptekmant, J.*: Intradermorreación a la tuberculine. Tesis de Doctorado, pág. 53 (París, 1909). — *Arena, A.*: Comp. Ren. Soc. Biol. (1930). — *Assis, A. de* y *Guedes Pereira*: O. Hospital (Río de Janeiro, Diciembre, 1943). — *Assis, A. de*: O. Hospital (Junio, 1942). — *Assis, A. de* y *Carvalho*: O. Hospital (Agosto, 1942). *Auche* y *Augistron*: Comp. Ren. Soc. Bio., 68, 330 (1910).

Baldwin y *Gardner*: Amer. Rev. Tub., 5, 429 (1921). — *Balteau* y colaboradores: Comp. Ren. Soc. Bio., 130, 1066 (1939). — *Bernard, E., Cros-Decam* y Mme. *Le Joubioux*: Rev. tub., 18, 661 (1954); Pres. M., 65, 1547 (1957). — *Bela Schick*: Amer. Rev. Tub., 74, 290 (1956). —

Birkhaugh, K.: Iatergic. Immunity in experimental tuberculosis. Jhon Griegs Boktryk Bergen (1940). — *Bluhm, I.*: Act. tub. scand. supl., XXI (1949). — *Bouveiron*: Rev. Tub., 13, 603 (1932). — *Bretey, J.*: Rev. tub. 19, 427 (1955). — *Brusq Seys*: Bull. Soc. Patho. Exotique, 46, 81 (1953).

Calmette, A., Breton y *Petit*: Com. Ren. Soc. Bio., 63, 296 (1907). — *Calmette, A.*: Com. Renc. Acad. Sienc., 63, 296 (17 Julio, 1907). — *Calmette, A., Boquet, A.* y *Negre, L.*: L'infection bacillaire et la tuberculose, págs. 683 y 873. Masson et Cie. (París). — *Calmette, A.*: Annal. Institut Pasteur, 49, 239 (1932). — *Canetti, G.* y *Lacaze*: A. Ins. Pasteur, 64, 435 (1940). — *Canetti, G. L.*: Allergie tuberculeuse chez l'homme, pág. 225. Flammarion (París, 1946). — *Citron, K.*: Tubercle, 38, 33 (Londres, 1957) Tubercle, 39, 65 (1958).

Chatas: Tesis de Doctorado (Córdoba-Argentina, 1941). — *Chaussinand, R.*: Prem. Cong. Intern. BCG, pág. 66 (París, 1948); Rev. tub., 21, 503 (1957).

Dassonville: Bull. Acad. Med., 140, 359 (París, 1956). — *Delachaux* y *Bergier*: Schwei. Zeits. f. tuberk., 7, 54 (1950). — *Domingo, P.* y colaboradores: Nuevas aportaciones al estudio del EBCG. Congreso Nac. Tub. (Cuba-La Habana, 1947). — *Domingo, P.*: Revista Cubana de Pediatría, 29 (1957); Las reacciones defensivas del organismo en la tuberculosis. Real Academia de Medicina de Barcelona (Enero, 1958). — *Duprez*: Comp. Rend. Soc. Biologie, 117, 834 (1834). — *Duret, M.* y colaboradores: Rev. tuberculose, 9, 369 (1945).

Escherich (citado por *Bela Schick*).

Felber, J.: Test intradérmique au BCG. Tesis doctoral (Zurich, 1950). — *Fernández, J.*: Rev. Argentina Dermatología, 23, 425 (1939). — *Forgaes, O.* y colaboradores: Lancet, 6961, 188 (1957). — *Foley, H.* y *Parrot, L.*: Arc. Inst. Pasteur, 29, 253 (Algel, 1951); Bull. Acad. Med., 136, 352 (1952); Arch. Inst. Pasteur, 31, 46 (Algel, 1953). — *Fourestier, M.* y Mlle. *De la Torre*: Rev. tub., 8, 65 (1944). — *Fourestier, M.*: Presse Médic. 52 180 (1944). — *Fourestier, Blacque Belair*: Le poumon et le coeur, XIII, 573 (1957). — *Frappier* y *Guy*: I Cong. Intern. du BCG, pág. 108 (París, 1948). — *Frapier, A., Martineau* y *Maria Dobrija*: Annal. Inst. Pasteur, 87, 131 (1954). — *Frappier, A.*: Bull. Union Internt. c. la tuberculose, 27, 117 (1957).

Guerin, C.: Bull. Soc. Med. Veter. 91, 370 375 (1907). — *Gruner* y *Hamburher.*: Wiener Med. Woch. 23, 313 (1910).

Heaf, F. R. G.: Lancet II, 151 (1951). — *Heim, P., Jhon.*: Wiener Med. Woch, 190858, 1831 (1908). — *Holm, J.*: Mass Vaccinations Campaings. Unicef, 24 Rue Borghese (París, 1953). — *Howland*: (citado por *Krause* (1923).

James y *Pepys.*: J. Lancet, 6923, 602 (1956). — *Jenner, E.*: An Inqury into the Causes and Effects of the variola Vaccinae (Londres, 1798).

Krause, A.: Journ. Med. Researc. 30, 1 (1916). — *Krause, A.*: Amer. Rev. Tub. 1, 65 (1917). *Krause, A.* y *Peters, D.*: Amer. Rev. Tub. 4, 551 (1920). — *Krause, A.*: Environnement and Resistance in tuberculosis, pág. 108 Wolliam & Wilkins (1923). — *Koch, R.*: Gesammelte Werke. I Vol, pág. 661, Thième (Stuttgart, 1912). — *Kveim.*: Nor. Med. 9, 169 (1941), refer. *Citron*: Tubercle 38, 33 (1957).

Lafay-Coletsos y cols.: Rev. tub. 17, 882 (1953). — *Laporte.*: Annal. Inst. Pasteur 53, 598 (1934). — *Lemaire, J.*: Recherches sur la cuti-reaction a la tuberculine. Tesis de Doctorado pág. 5 (París, 1909). — *Lind* y *Holm.*: Acta. tub. scand. (1943). — *Lorber. J.*: Arch. Dis. Children, 32, 441 (1957). — *Lurie, M.* y cols.: Journ. of Immunolog. 68, 369 (1952).

Mande, R., Drohuet, T.: Premier Congr. Internt. BCG pág. 118 (París, 1948). — *Mantoux, Ch.*: Comp. Rend. Acad. Scienc 147, 335 (1908). — *Marcia Hall.*: Brith. Medic. Journ. II 158 (1957). — *Massol,*: Soc. Viol. 74, 1260 (París, 1913). — *Michetti* y *Felber.*: Zeitsch f. tub. 12, 41 (1955). — *Moro.*: Much. Med. Woch. 5, 217 (1908).

Negrel y *Bretey.*: Bull. Acad. Med. 120, 224 (París, 1956). — *Neymann* y *Barré.*: Rev. tub. 167 (1943).

Palmer, C. E. y cols.: Public Health Rep. 71, 633 (1956). — *Palmer, C. E.*: Bull. Union Internat. c. la Tub. 27, 105 (1957). — *Pepys, J.*: Amer. Rev. tub. 71, 49 (1955). — *Pirquet, Cl.*: Münch. Med. Woch. 53, 1457 (1906). — *Pirquet, Cl.*: Berl. Klin. Woch. 44, 699 (1907). — *Pirquet, Cl.*: Klinische Studies über Vakzination und Vakzinale Allergie. (Deutike, 1909). — *Pyke, D., Scadding, J.*: British Med. Journ. II, 1126 (1952).

Rich y *Lewis.*: Bull. Jhon Hopkins Hôsp. 50, 115 (1932). — *Rich, A.*: The pathogenesis of tuberculosis. Ch. Thomas edit., pág. 327 (1944). — *Rist. E., Coury, Ch.*: Soc. Etud. Scient. tub. (París, 10 junio 1944). — *Rotschild, H.* y cols.: Bull. Jhon Hopkins hôsp. 34, 54, 232. — *Rosemberg, J.*: contriçao ao estudo da alergia infratuberculínica. Tesis Doctorado, Journal do Brazil (Sao Paulo, 1946). — *Rosemberg, J. Souza N.* y *Aun, J.*: O Hospital (Julio, 1953).

Saenz, A. y *Canetti C.*: Comp. Rend. Soc. Biol. 183, 352 (París, 1940). — *Sayago, G. Arena* y *Degoy, A.*: O Hospital XXI (Enero, 1942). — *Sayé, L.*: La tuberculose chez les sujets apioaremment sains, pág. 228. Masson et Cíe. (París, 1938). — *Sayé, L.*: Doctrina y Práctica de la profilaxis de la tuberculosis. Edit. Sudamericana (Buenos Aires, 1943). — *Sayé, L.*: Trabajos del Servicio de Examen de Colectividades. Dep. Salud Pública (Montevideo,) — *Sayé, L.*: La Presse Médic. 61, 524 (1953). — *Sayé, L.*: Tratamiento y profilasis de la tuberculosis. Salvat Edit. (Barcelona, 1958). — *Seeberg.*: Acta dermat. venerer. 31, 426 (Estocolmo, 1951). — *Seibert, F. B.* y cols.: Amer. Rev. tub. 58, 363 (1948). — *Seibert, F. B.* y cols.: Amer. Rev. tub. 71, 704 (1951). — *Seibert, F. B.* y cols.: Amer. Rev. tub. 73, 547 (1956). — *Slatineau.*: Rev. Med. (Bucarest, Junio, 1907). — *Sones., Israel.*: Annal. Intern Med. 49, 260 (1954). — *Smylia Kostic-Yocsic.*: Rev. franc. Pediatr. 13, 514 (1957). — *Steiner* y *Wignuoli.*: Schweiz. Zeitsc. f. tub. 6, 417 (1953).

Thomassen, O.: Act. tub. scan. 20, 87 (1946).
Utsvedt y *Aanonsen.*: Act. tub. scan. 21, 1 (1949).

Valls. y cols.: Arch. Dermat. sifilogr. 42, 505 (Madrid, 1951).

Wassen.: Beitr. klin tub. 88, 217 (1936). — *Wassen* y *Swedin.*: Bei. klin. tub. 96, 206 (1941). — *Willis, H. S.*: Amer. Rev. tub. 17, 240 (1928).

Yanagisawa y cols.: Japan Jour. of exper. Med. 15, 295 (1937): refer. Zentrabl. Tub. 48 529 (1938).

19

Alergia del sistema cardiovascular

(E. Ask - Upmark)

Han sido consultados varios libros de texto pero la siguiente bibliografía se refiere principalmente a varios artículos especiales. Se debería dar absoluto crédito a los artículos de *Bergmann, G. V.* y *Frey, W.*: *Handbuch der Inneren Medizin*, así como también a varios libros de Cardiología (tales como los de *Friedberg, Luisada, Scherf* y *Boyd, Wood*, etc.) y Alergia (como por ejemplo, los de *Berge* y *Hansen*, etc.).

Ahlstrom, C. G.: Acta Jathol. Microbiol. Scand. Suppl. 29 (1936). — *Ahn, B. von.*: *Acta* Medic. Scandinav., *147*: 101 (1954). — *Ahlstrom, C. G.*: Acta Medic. Scandinav.Suppl. 292 (1954). — *Alvarez, W. C.*: Arch. ónt. Med., *84*, 217 (1949. — *Ask-Upmark, E.*:*Observaciones personales publicadas en* (1934); Svenska Läkartidn., *40*: 637 (1943; Nord. Medicin, *21*, 434 (1944); Schweitz Med. Wochenschr., *78*: 941 (1949); Svenska Läkartidn, 46, 1.556 (1949); Acta Med. Scand., *139*: 1 (1950); Acta Med. Scand., *149*, 161 (1954). — *Ask-Upmark, E.*: y *Frantzell*: Acta Radiolog., *33*: 104 (1950). *Ask* y *Fayers, M.*: Acta Med. Scand., *155*, 275 (1956).

Bickel, G. y *Laserre, R.*: Journal Suisse de Médecine, 87, 5 (1957). — *Bindre, M. J., Gunderson, H. J., Cannon, J.* y *Rosove, L.*: Am. Heart Journal, 40, 940 (1950). — *Biörck, G., Axén, O.* y *Thorson, A.*: Am. Heart Journ. *44*, 143 (1952). — *Bonsdorff, B.* von.: Acta Médica Scand. *100*, 320 (1939). — *Brown, C. E.* y *Mc Namara, D. H.*: Arch. Dermat. Syph. *42* 312 (1940).

Clark, E.: J. Am. Med. Ass. *110*, 1098 (1938). — *Clark, E.* y *Kaplan, B. J.*: Ach. Pathol. *24*: 458. (1937). — *Clüni, V.*: Acta Rheumatol. *8*: 17. (1936). — *Cmunt, E.*: Acta Rheumatol. *8*:15.)1936). — *Colldahl, H.*: Acta Allergol. *V*: 133, 143, 154. (1952). —*Colldahl, H.*: Svenska Läkartidn. *50*:2001. (1953).

Davison, H. M., Thoroughman, J. D. y *Bowcock, H.*: South. Med. Journ. 36:560 (1943).

Dressler, W.: Circulation *12*:697 (1955).

Ernstene, A., Carton y *Kineg, J.*: Arch. Int. Med. *66*:800 (1940). — *Erspamer, V.*: Pharmacol. Rev. *6*:425 (1954).

Falkmer, S.: Gastroenterología *86*:73 (1956). — *Fiedler, A.*: Zentralbl. f. Inn. Med. *21*: 212 (1900).

Gobel, A. J., Hay, D. R. y *Sandler, M.*: Lancet *2*:1016 (1955). — *Gruber, G. B.*: Virschows Arch. *258*:441 (1925). — *Gudzent, F.*: Klin. Wochenschr. *24*:1069 (1926). — *Gudzent, F.*: Deutsch. Med. Wochenschr. *61*:90 (1935).

Harkavy, J.: Internat. Allergiekongress Zürich (1951). — *Hanssen, P.*: Acta Med. Scand. Suppl. 319 (1956). — *Herlitz, G.*: Acta Allergol. II:44 (1949).

Jaffé, R.: Cardiología *10*:402 (1946). — *Joltrain, M. E.*: Bull. et Mém. Soc. Hôp. de París *45*:330 (1921).

Knepper y *Waaler.*: Virschows Arch. *294*:587 (1935). — *Knight, G. F.*: Ann. Allergy *8*: 388 (1950).

Lembeck, F.: Nature *172*:910 (Londres, 1953). — *Lindén, L.*: Svenska Läkartidn. *45*: 51 (1948). — *Lindén, L.*: Svenska Läkartidn. *46*:18 (1949). — *Löffler, W.*: Schweitz. Med. Wochenschr. *24*:2:1179 (1943).

Mac Donald, R.: Am. Journ. Med. *29*:867 (1956). — *Martorell, Otzel, F.* y *Fabre Tersol, J.*: Med. Clin. *2*:26 (1944). — *Masugi.*: Klin. Wochenschr. *14*:373 (1935). — *Masugi.*: Beitr. Pathol. Anat. *96*:391 (1936). — *McGuire, Jhonson* y *cols.*: Circulation *14*:874 (1956). — *Mc Kusick, V. A.*: Bull. Johns Hopk. Hosp. *98*:13 (1956). — *Myhrman, G.*: Nord. Medicin *35*: 1577 (1947). — *Myhrman, G.*: Comunicación personal (1957).

Nekson, R. L.: Am. Heart Journ. *9*:813 (1934). — *Neustadt, D. H.*: Ann. Int. Med. *39*: 126 (1935).

Östenstad, L. F.: Nord. Medicin 47:863 (1950).

Ratzenhofer, M. y *Lembeck, F.*: Ztschr. Krebsforsch. *60*:169 (1954). — *Rich, A. R.*: Bull. Johns Hopk. Hosp. *71*:123 (1942).

Saphir, O. y *Gould, S. G.*: Pathology of the Heart, pág. 808, Thomas (1953). — *Sikl, H.*: Frankf. Zschr. f. Path. 49:283 (1936). — *Spain, D.*: Am. Journ. Med. *19*:366 (1955).

Thorson, A., Biörck, G., Björkman, G. y *Waldenström, J.*: Am. Heart Journ. *47*:795 (1954).

Waldenström, J. y *Ljungberg, E.*: Svenska Läkartidn. *50*:690 (1953). — *Waugh, D.*: Am. Journ. Pathol. *28*:437 (1952). — *Weissbach, H., Waalkes, P.* y *Udenfriend, S.*: Science *125*: 235 (1957). — *Wiener, M.* y *Knights, E. M.*: Am. Heart Journ. *53*:157 (1957). — *Wilson* y *Alexander.*: J. Lab. Clin. Med. *30*:195 (1945). — *Winkel Smith, C. C.*: Experimentelle undersögelser over Eosinofili, Möller og Landschultz (Copenhague, 1939).

20

Alergia urogenital

(A. de la Peña)

Abruster y *Hefke, H. W.*: Amer. J. of Roentgenology. Núm. 6. 915 (1952). — *Adelsberger, L.*: Deutsche med. Wchnschr. 57:585-588 (1931). — *Alix, J.*: Revista Clin. Esp., LXXI: 257-267 (30 noxiembre 1958). — *Alonso Burón, F.*: (*Comunicación personal*) — *Alyet* y *Haienes, C. E.*: J.A.M.A. 25 (1947). — *Allahan, J. D.*: Journ. of Urology. (Abril, 1959). — *Allen, A. C.*: Ed. Interamericana (México 1952). — *Antoine, B.*: La Presse Méd., 61 Núm. 70 (Nov. 1953). — *Antoine, B.* y *Duerot, H.*: J. d'Urologie. T. 60 Núm. 5. 289-329 (1954). — *Archer, V. W.* y *Harris, I. D.*: Amer. J. of Roentgenoloky. 763 (1942). — *Artieda, M. A.*: Boletín Colegio Oficial de Médicos de Madrid. Año III. Núm. 20 (Marzo-Abril 1958). — *Alix, J.*: Revista Clin. Esp., LXXI: 257-267 (30 noviembre 1958).

Bacharach.: Soc. Fr. Phlebologie. 27 (octubre 1950). — *Bell, E. T.*: Lea & Febiger. Edt. (Filadelfia 1946). — *Bernard, Y., Sallés, P., Godet* y *Mazars, G.*: Revue Neurologie. Núms. 1-2 (1946). — *Bohne, A.* y *Dale, R.*: A.M.A. Arch. Surg. 73:927-930 (Dic. 1956). — *Bonnal, J.* y *Santamaría, F.*: S. Radio-electro, núms. 3-4. 136 (1952). — *Bray, G. W.*: Asthmastic Chil Arch. Dis. Child. Vol. 5, 237 (1930). — *Bray, G. W.*: Arch. Dis Child, Vol. 6, 251 (1930). — *Broman, T.* y *Olsson, O.*: Acta Radiológica. Núms. 3-4, 136. Fasc. 4-5 (1950). — *Burkland, Carl. E.*: Urologic and Cutaneuuos Review (Sept. 1947). — *Burkland, Carl. E.*: Urologic and Cutaneuous Review (Mayo 1951). — *Bricker, N. S., Guild, W. R., Reardon, J. B.* y *Merrill, J. P.*: J. Clin. Invest. 35:1364-1380 (Diviembre 1956). — *Bubost, C.*; *Oecónomos, N., Nenna, A.* y *Milliez, P.*: Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de París 67, 1372-1382 (1951).

Camelin, A., Dutel, L. y *Reboul, M.*: J. d'Urolokie. T. 63. Núm. 9. pág. 664 (Agosto-Septiembre 1957). — *Campbell Begg, R.*: Lancet 1:340-341 (13 feb. 1954). — *Cannon, B.* y *Murray, J.*: New England J. of Med. 255:900-904. — *Carr, J. A.*: Brit. J. Urol. XXVIII: 240-242 (Sept. 1956). — *Catell, W.*: Di Stellung des Glomerulum in der Patogenese Kindelicher. Nephropatien (Kiel 1955). — *Cavelti, R. A.* y *Cavelti, E. S.*: Arch. Path. 39, 148 y 40. 103 (1945). — *Coca, A. F.*: Bull New York Acad. Med. vol. 6, 539 (1930). — *Couvelaire, R.* y *Dreyfus, P.*: J. d'Urologie. Tomo 58. Núm. 6 (1952). — *Curdkhardt* y *Kartagener.*: J. Path. Bact. 62:423-430 (citado por *Steeart, Wray* y *Hall*) (1950).

Dales, M. B. y *Wilson, G.*: British Journal of Urology, 28 (1956). — *Davis.*: S. Urolg. 74:747 (1955). — *Davis, D. M.*: Southwest Med. vol 18, pág. 9 (1934). — *Dempster, W.*: Urologia, ann 22 22. frasc. 2. 3.ª serie. ann 2, frasc. 2) pág. 113-126 (20 abril 1955); La Presse Médicale, 64, núm. 6 (21 enero 1956). — *Dempster, W.*: Acta Médica Scandinavica, t. 148 núm. 2 páfs. 91-100 (1954). — *Derot, M., Pignard, P.* y *Dousset, A.*: Journal d'Urologie. Tomo 63, núm. 9 pág. 642. — *Derycke.*: Journal Belge d'Urologie. Núm. 3 (Feb. 1953). — *Dolan, L. P.*:

J.A.M.A. 138 (1940). — *Domeij, Giertz, Olhagen* y *Romanus.*: Acta Chir. Scand. Vol. 115, Fasc. 1-2. — *Donzelot, E., Heim de Balzac, R., Durand, M., Escalle, J. E., Metianu, C.* y *Preaux, L.*: Arch. Med. Coeur et Vaisseaux, núm. 410 (1950). — *Duke,*: Ann. Clin. Med. 1; 117-126 (1922-23). — *Duke, W. W.*: New York J., vol. 114, pág. 505 (1922). — *Duke, W. W.*: J. of Urol. 10-73 (1923).

Eisenstaedt, J. E.: J. Urol., Vol. 65. Núm. 1 (Enero, 1951). — *Eisenstaedt, J. E.*: The J. of Urology, Vol. 65. Núm. 1. págs. 154-159 (Enero, 1951). — *Engel, W. J.* y *MvCormack, L. J.*: J. of Urology, Vol. 79, núm. 2 (Feb. 1958).

Farr, G., y *Kerfak, A.*: A. Am. J. Physiol, 116, 46 (1936).

Galindo Antón, J.: Rev. Cli. Esp. LXVI, pág. 325 (1957). — *Gautot, Emmanuel*: J. Belge de Radiologie XXXIII, 4:280 (1950). — *Gibbon, N.*: British Journal of Urology, 28, 4 (1956). — *Glassy, F. J.* y *Mostofi, F. K.*: Am. J. Clin. Path., 26:1303-1313 (Nov. 1956). — *Govaerts, A.* y *Lambert, P. P.*: J. Urologie. Tomo 63, núm. 3 (Marzo, 1957). — *Gutmann, M. J.*: Med. Welt. 4:730 (1930).

Halpern, B-N.: Gazette Medic. 62:349-352 (1 marzo, 1955). — *Halpern, B-N.*: *Trolliet, I.*, y *Martín, J.*: Acta Allerg, II: 150-184 (1949). — *Hallahan, J. D.*: Journ. of Urology (Abril, 1959). — *Hamburger, J.* y cols.: La Presse Méd., 48:1771-75 (17 Octubre 1959). — *Hand, J. R.*: J. of Urology. Vol. 61, núm. 2 (Febrero, 1949). — *Hand, J. R.*: J. Urol., 61:291-310 (Febrero, 1949). — *Hradec, E.* y *Chytil, M.*: Urol. Intern., 6:135-154 (1958). — *Harrison, F. G.* y *Neander, D. G.*: J. of Urology. Vol. 72, núm. 6 (Diciembre, 1954). — *Hume, David M., Merrill, John P., Micer, Benjamín, F.* y *Thorn, G. W.*: J. Clini. Invest., 34:327-382 (Febrero, 1955).

Kindall, L. L. y *Nickels.*: J. of Urology. Vol. 61. Núm. 2 (Febrero 1949). — *Küss, R., Teinturier, J.* y *Milliez, P.*: Académie de Chirurgie. págs. 755-764 Sesión del 4 de julio, 1951). — *Küss, R.*: Extrait des Entretiens de Bichat. Vol. Chirugie (1952).

Lange, K., Strang, R. y *Slobody, L. B.*: Bull. N. Y. Acad. Med. 30:315 (Abril, 1954). — *Lawler, Richard, H.*: (*Comunicación personal*). (24 marzo, 1951). — *Letterer* y *Seybold.*: *. Hyg. usw, 129, 466 (1949). — *Litzner, S.*: Med. Klin. 32:630 (1936). — *Ljunggren, E., Holm, S., Karth, B.* y *Pompeius, R.*: J. Urol., 82:533-557 (Nov. 1959). — *Losada, M., Chamorro, G., Klinger, J., Zañartu, J.*, y *Donoso, H.*: Rev. Clin. Esp., 67:249 (1957). — *Longcope, W. T.*: J. Exper. Med., 22:793 (1915).

Manwaring W. H. y *Marino, H. D.*: J. Inmunol., 13:69-72 (1927). — *Manwaring, W. H.* y cols.: J. Inmunol. 10:567-574 (1925). — *Masagi, M.* y *Sato, Y.*: Anat. 293, 615 (Experimental glomerulonephritis) (1934). — *Mc. Clelland, J. C.*: The J. of Urology. págs. 97-100. Vol. 51. Núm. 1 (Enero 1944). — *Melicow. M. M.*: J. of Urology. Vol. 65. Núm. 2 (Febrero, 1951). — *Meods, A. M.*: U.C.C. 11 (Noviembre, 1957). — *Merger, R. Levy, J.* y *Crosnier, J.*: J. Urologie, Tomo 62, núm. 9 (Septiembre, 1956). — *Murray, Joseph, E.*: (*Comunicación personal*) (2 enero 1958). — *Murray, G.* y *Holden. R.*: Amer. J. Surg. 87: núm. 4 págs. 5081515 (Abril 1954).

Nesbit, R. M.: J. of Urology (Julio, 1959). — *Nickey, W.* y *Montgomery, P. O. B.*: J. of Urology. Vol. 75 Núm. 4. (Abril, 1956).

Parsat.: Ann. Dermatol. et Syphl. 5 serie, tomo 1 (1910). — *Pasteur, Vallery-Radot* y *Halpern, B-N.*: La Rev. du Practicien, V: 1937-1947 (Julio, 1955). — *Peña, A.*: I. U. C. 23 junio (1945). — *Peña, A.* de la.: La próstata como foco oculto de infección (Tesis doctoral) (Madrid, 1932). — *Peña, A.* y *Oliveros, M.*: Angiolipoma renal del adulto. Urología (20 junio, 1958). — *Peña, A., Gilsanz, V.*, y *Hidalgo, A., Oliveros, M.* y *Lamarche, PH.*: Biopsie renale transcutánee. La Presse Méd. 78:1775-1757 (8 noviembr.e, 1958)

Richards, H. G. H. y *Rubin, J.*: British J. of Urology. Vol. XXX. Núm. 1 (Mar. 1958). — *Richet, C.*: Le Journal Med. Francaise, vol. 19, pág. 180 (1940). — *Richet, C.* y cols.: J. Urologie, Tome 62, núm. 9 (Sept. 1956). — *Russell, M.* y *Firedman, N.*: J. Urol., 79:969-971 (1958). — *Russell* y *Friedman*: J. of Urology. Vol. 79. Núm. 6 (Junio, 1958).

Salen E. B.: J. Acta Med. Scandinavia, vol. 88, pág. 197 (1932). — *Siess, M.*: Virch. Archiv. Tomo 318, págs. 476-502 (1950). — *Speransky, A. R.*: A. Basisfor the Theory of Medicine. International Publishers Co. (1943).

Tanner, F. H. y *McDonald, J. R.*: Arch. Path. 36:358-370 (1943). — *Thompson, G. J.* y *Albers, D. D.*: J. of Urology. Vol. 69. Núm. 4 (Abril 1953).

Valentino, A., Florio, I., y *Peruzzo, L.*: Archivo italiano di Urologia. Vol. 26, fasc. 5 (1953).— *Vaughan. W. T.* y *Hawke.*: J. Allergy. Vol. 21, pág. 25 (1931).

Wahl, R.: J. Urologie, tomo 63, núm. 3 (Marzo 1957). — *Waite Bohne, A.* y *Drew, D. R.*: A.M.A. Arch. Surg. 73:927-930 (Diciembre 1956). — *Winzer, K.*: Arzt. Wochenschrift (Octubre 1954).

21

Enfermedades alérgicas de los órganos digestivos

(N. Henning y F. Scheiffarth)

I. Patología experimental

Afendulis, G. C. y *Gülzow, M.*: Ztschr. ges. exper. Med., *104*, 167 (1938). — *Auer, J.* y *Krueger, H.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., *46*, 74 (1941).

Benstz, W. y *Meyer-Krahmer, H. G.*: Ztschr. f. die ges, exper. Med., 119:76 (1952). — *Besredka, A.* y *Bronfenbrenner*: Ann. Inst. Pasteur, *5*:392 (1911). — *Braunsteiner, H., Fellinger, K.* y *Pakesch, F.*: Ztschr. f. ges. exper. Med., *121*:254 (1953).

Caroli, J. y *Ferroit, J.*: Klin. Wschr.: I. 38, 39 (1931).

Dale, H. H. y *Laidlaw, P. P.*: J. Physiol., *43*:182 (1911).

Eppinger, H.: "Die seröse Entzündung". Springer (Viena, 1935). — *Eppinger, A.* y *Leuchtenberger, R.*: Ztschr. exper. Med. *85*:598 (1932).

Farrerons-Có, F. J. y colab.: Ann. Allergy, *8*:95 (1950). — *Fischler, F.* y *Deneck, K.*: Z. Immunforschung Orig., *20*:501 (1954).

Ganghofner y *Langer, J.*: Münchner Med. Wschr, *1.904*:1.437. — *Gülzow, M.* y *Afendulis, Th.*: Ztschr. f. ges. exper. Med, *104*:465 (1938).

Hajos, K. y *Nemeth, L.*: Ztschr. exper. Med., *45*:513 (1925). — *Heinlein, H.* y *Kastrup, H.*: Ztschr. f. ges. expr. Med., *102*:517 (1938). — *Hartley, G* y *Lushbaugh, G. C.*: Am. Y. Path., *18*, 323 (1923). — *Henningsen, Otto*: Arch. klin. Chir., *202*, 446 (1941).

Joanovicz, G.: Münchner Med. Wschr., *9*:445 (1909).

Kalbfleisch, H. H.: Ärztl. Forschung, *1.948*:169. — *Kallós, P.* y *Kallós, L.-Deffner*: Über allerg. Krankheiten im Sauglings- u. Kindesalter Neod. Probl. d. Paediatrie. S. Karger (Basilea, 1954). — *Klinge, F.*: Der Rheumatismus, in Lubersch Ostertags Erg. d. Path., 27:93 (1933). *Knepper, R.*: Virchows Arch., *296*:364 (1935). — *Koslowski, M.*: Frankf. Ztschr. Pathol., *62*: 184 (1951).

Lambling, A., Hardouin, J. P. S., Bonfils, S., Laumonier, A. R.: Arch. Mal. App. Digestif, *42*:417 (1952). — *Letterer, E.*: Handbuch der Allgem. Pathologie VII-1 (1956). — *Loncope, P.*: Trans. Assoc. Amer. Physicians, *28*:417 (1913).

Maegraith, B. G., Andrews, W. H. H. y *Wengon, G. E. M.*: Lancet, I, 56 (1949). — *Manwarinz, W. H.*: Z. Immunsforschung Orig., *8*:1 (19103. — *Martin, E.* y *Croizat, P.*: C. r. Soc. Biol., *97*:95, 96 (1937). — *Mautner, H.* y *Pick, E. P.*: Münchner Med. Wschr., *1915*:1141. — *Merkel, H.*: Verhdlg. d. Dtsch. Fes. Verd. u. Stoffwechs. Kr., G. Thième Verlag (Stuttgart, 1955). — *Meyer-Krahmer, H. G.*: Ztschr. f. d. ges. Exper. Med. *116*:390 (1950).

Oettel, H.: Ztschr. f. klin. Med., *141*:443 (1942).

Pasteur, Vayer Radot, P., Halpern, B. N. y *Martin, A. J.*: La Presse Méd., *186* (Marzo, 1947). — *Paul, B.* y *Roth, I.*: Orsovil hetil., *77*:54 (1933). — *Pentinalli* (citado por *Schmengler, F.*: Allergie. Thième Verlag (Stuttgart, 1929). — *Pollard, H. M.* y cols.: J. Allergy, *13*: 467 (1941).

Reilly, J.: Le rôle du système nerveux en pathologie rénale. Masson et Cie. (París, 1942).— *Reilly, J.* y *Gördeler, G.*: Ztschr. exp. Med., *4*:1 (1916). — *Ricker, G.* y *Regendanz, P.*: Virchows Arch., *231*:1 (1921). — *La-Roche, G., Richet, Ch., jr.,* y *Saint-Giron, F.*: Cr. r. Soc. Biol., *70*:169 (1922). — *Roth, I.* y *Szauter, B.*: Kin. Wschr., *11*:456 (1932).

Scheiffarth, F. y *Berg, G.*: Klin. Wschr., *1953*:441; Klin. Wschr., *28*:349 (1950). — *Schittenhelm, A.* y *Weichardt, W.*: Münchner Med. Wschr., *1910*:34. — *Simmonds, A.* y *Ransow*: "Die seröse Entzündung". Springer (Viena, 1935). — *Soostmeyer, T.*: Virchows Arch., *306*:554 (1940).

Tschernikow, A. M.: Arch. internat. Pharmacodyn. et de thérap., *53*:1 (1936).

Vaubel, E.: Beitr. path. Anat., *89*:374 (1932).

Walker, C.: Boston Med. J., *1918*:9. — *Walzer, M., Gray, J. Harten, M., Livingstone, S.* y *Grayzel Wätjen, J.*: Verhdlgen Dtsch. path. Ges., *1937*:148.

II. Patogenia

Alstyne, van y *Grant*: J. Metobol. Res., *25*:400 (1911). — *Andresen, A. F. R.*: Gastroenterology, *18*:779 (1951).

Bauer, J.: Berliner Klin. Wschr., *1.905*:711. — *Brown, O. H.*: J. Allergy (Am.), *1*:180 (1930).

Coca, A.: Internat. Arch. Allergy, *1*:173 (1950).

Frazer, A. C.: Acta gastroenterol. Bel., *16*:491 (1953).

Ganghofner y *Langer, J.*: Münchner Med. Wschr., *1904*:1.437. — *Godart, J.* y *Van Leberghe, R.*: Acta gastroenterolog. Bel., *16*:506 (1953). — *Gutmann, R. A.*: Acta gastroenterolog Belg., *16*:543 (1953).

Hafter, E. y *Haemmerli, A.*: Internat. Arch. Allergy, *3*:38 (1952). — *Hanhart, E.*: Internat. Arch. Allerky, 3:68 (Basilea, 1952). — *Hansen, K.*: "Allergie", Georg. Thième, Verlag (Stuttgart, 1957).

Massion, J., Godart, J., Jamar, J., Leonard, P. y *Lerberghe, R. van*: Gastroenterología, *80*: 177 (Basilea, 1953). — *Massion, J.*: Actas de la XVIII Reunión de la Deutsch. Ges. Verd.- u. Stoffwechselkrkh. Bad Homburg (1955).—*Modogliani* y *Benini*: Policlinico, *1914*:51.—*Moro, E.*: Münchner Med. Wschr., *1906*:214.

Quarles van Ufford, W. J.: Acta gastroenterolog. Belg., *16*, 519 (1953.

Rowe, A. H.: Ann. Allergy, *6*:252 (1948).

Salazar-Mallén, M.: I Congreso Internacional de Alergia, *1.951*:924. — *Schloss, O. M.* y *Horthen* y *Meyers*: Amer. J. Dis. chiloer., *11*:342 (1916); *19*:433 (1920); *26*:451 (1923); Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., *23*:176 (1925).

III. Diagnóstico

Afendulis, Th.: Dtsch. med. Wschr., *1.943*:398. — *Afendulis, Th.*: Am. J. Dig. Dis., *15*:90 (1951). — *Andresen, A. F. R.*: Gastroenterology, *23*:20 (1953). — *Andresen, W. A.*: Amer. J. Dig. Dis., *9*:91 (1942).

Bauer, J.: Berliner klin. Wschr., *1906*:711. — *Beck, O.*: Jahrb. f. Kinderch., *117*:140 (1927). — *Berger, W.* y *Lang, E. J.*: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., *42*:367 (1903). — *Bickel, G.*: Arch. Inte. Allergy, *3*:12 (1952). — *Bonadies, A.*: Acta gastroenterol., Belg., *16*:564 (1953). — *Boyden, V. S.*: J. Exper. Med., *93*:107 (1951). — *Buffard, P.* y *Chevalier, R.*: Verhdlg. dtsch. Ges. f. Verd. u. Stoffw., vol. XVIII (Tagung, 1955). — *Buyssens, N.*: Acta gastroenterol. Bel, *16*, 373 (1953).

Cannon, P. R. y *Marshall, C.*: J. Immunol., *38*, 365 (Baltimore, 1940). — *Cavelti, Ph. A.*: J. Immunol., *49*, 365 (Baltimore, 1944). — *Chelia Mc, Th. E.*: Am. J. Med., *1.952*:760. — *Chevalier, R.*: Acta gastroenterol., *16*:515 (1953). — *Chevalier, P.* y *Moutier*, F.: Arch. Mal. Appar. digest, *26*:87 (1926). — *Coca*: I Internat. Allergiekongr. (1951). — *Cooke, R.*: Bull. New York acad. Med., *9*:15 (1953). — *Criep, L. H.; Schepartz, A. J.* y *Engel, M.*: J. Allergy, *24*:158 (1953). — *Crozet, L.*: Les réactions allergiques de l'intestine grele (Niza, 1951).

Duchaine, J.: Acta gastroenterol. belg., *16*:560 (1953). — *Duke, W. W.*: Arch. J. Med., *28*:151 (1921).

Feinberg, S. M.: Ztschr. Kinderh., *70*:419 (1952). — *Frazer, A. C.*: Acta gastroenterolog. Belg., *16*:491 (1953). — *Fries, J. H.*: J. Allergy, *23*:39 (1952). — *Funk*, C.: Die diätetische Behandlung der Allergie (1934).

Gay, J.: Amer. J. digest. Dis. a. Nutr., 3s181 (1936). — *Golden, R.*: Rad. Examin. of the smell Intes. Lippincot (Filadelfia), 1945). — *Grabar, P.*: Bull. Soc. Chim. Biol., *36*:65 (1954). — *Graham, D. T., Wolf, S.* y *Wolf, H. G.*: J. Allergy, *21*:478 (1950). — *Gronemeyer, W.*: Allergie, págs. 763-783. Thième Verlag (1957). — *Gutman, R.*: Presse Méd., *40*:1654 (1932). — *Györgi, P. E., Moro* y *Witebski, E.*: Klin. Wschr., *1.930*:1.012; *1.921*:821.

Hafter, E.: Acta gastroenterol. Belg., *16*:540 (1953). — *Hanhart, E.*: Int. Arch. All., *3*:68 (Basilea, 1952). — *Hansen, K.* y *Simonsen*: Röntgenpraxis, *9*:145 (1937). — *Hansen, K.*: Allergie, Georg Thième Verlag (1957). — *Hansen, K.*: Dtsch. med. Wschr. (Allergiebeilage), *77*:2 (1952). — *Hansen, K.* y *Frenzel*: Congreso Internacional de Alergia (1951). — *Heinkel, K.; Elster, K.* y *Henning*: Dtsch. Arch. f. klin. Med., *202*:6.875 (1956). — *Henning, N.; Heinkel, K.* y *Elster, K.*: Klin. Wschr., *1954*:1088. — *Henning, N.* y *Heink, K.*: Münch. med. Wschr., *1.955*:832. — *Henning, N.* y *Witte, S.*: Atlas der Gastroenterologismhen Cytodiagnostik. Georg Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Hildenbrand, H.*: Röntgenprax., *17*:189 (1948). — *Hoigné, R., Grossmann, Wigand* y *Stock, H.*: Med. Wschr., *85*:578, 1272 (1955).

Kämmerer, H.: Allergische Diathese u. allergische Erkrankunken. Bergmann Verlas (Munich, 1956). — *Kämmerer, H., Steinbacher, E.* y *Neuner, Y.*: Arztl. Forschg., *9*:195, 239 (1955). — *Königstein, H.* y *Urbach, E.*: Arch. Dermat., Tomo 148 (1925). — *Krainick, H. G.* y *Debatin, F.*: Klin. Wschr., *31*:958 (1953).

Lepore, M. J.; Collins, L. C. y *Sherman, W. B.*: New York J. Allergy, *22*:146 (1950). — *Lichstein, J.* y *Benjamin, M.*: Ann. Int. Med., *32*:967 (1950). — *Loveless, M.; Dorfman, R.* y *Downing, L.*: J. Allergy, *9*:321. — *Loveless, M. H.*: Ann. Allerky, *8*:10 (1950). — *Lundbaek, K.*: Bibliot. f. Laeger, *130*:3445 (1938).

Matthes, K.: "Kreislauf untersuchungen an Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden". G. Thième (Stuttgart, 1951). — *Miescher, P.*: Schweiz. med. Wschr., *1953*:216. *Modogliani* y *Benini*: Policlínico, *1.914*:51.. — *Möckel, G.*: Kongress-Verhandlungen f. inn. Med., *60*:746 (1951). — *Moeschlin, S.*: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., *60*:253 (1954). — *Mogena, H.*: Arch. mal. App. Dig., *25*:57 (1935). — *Moro, E.*: Münch. Med. Wschr., *1.906*:214.

Obanza Fernández: Rev. clin. españ., *3*:405, 408 (1941). — *Ouchterlony, O.*: Ark. kem. Mineral. Geol. Ser. Tomo 26, n.° 14 (1948). — *Oudin, J.*: C. r. Acad. Sci., *222*:115 (1946); Ann. Inst. Pasteur, 85, 336 (1953).

Pasteur, Vallery Radot y *Blamoutier, P.*: Bull. Soc. Med. Hôsp. Paris, *43*:527 (1927). — *Paviot, J.* y *Chevalier, R. J.*: J. Méd. Lyon, 31 (1936). — *Pendergrass, E. P.* y cols.: Radiology, *26*, 651 (1936).

Randolph, Th. G.: J. Pedietr., *31*:560 (1947). — *Romatowski, W.*: I Congreso Internacional de Alergia, *1911*:965. — *Rowe, A. H.*: Ann. Int. Med., *17*:83 (1942). — *Rowe, A. H.*: Amer. J. Med. Sci., *183*:529 (1932). — *Rowe, C. W.*: J. Amer. med. Assoc., *97*:1.440 (1931). — *Rowe, A. H.*: J. Allergy, 2:92 (1931); Clinical Allergy, Diets Foods, etc. Lea y Frebiger (Filadelfia, 1937). — *Ruppert, V.*: I Cong. Intern. de Alergia, *1.950*:968.

Sánchez Cuenca: Medicina, *9*:95 (Madrid, 1941). — *Scheiffarth, F.*: Gegenwärtiger Stand der Allergieforschung in Ergebnisse der Med. Grundlagenforschung. Georg Thième Verlag (Stuttgart, 1956). — *Scheiffarth, F., Merck, H.* y *Berg, G.*: Klin. Wschr., *1953*:1047. — *Scheiffarth, F.; Götz, H.* y *Frenger, W.*: Arztl. Wschr., 11, 573 (1956). — *Schleinzer, R.*: Dtsch. Arch. klin. Med., *199*:17 (1951). — *Schloss, O. A.*: Gastroenterology, *13*:4, 311 (1949). — *Schmidt, H.*: Allergie. Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Schwarz, G.*: Dtsch. Arch. klin. Med., *198*:417 (1951). — *Storck, H.*: Internat. Arch. Allergy, *3*:79 (Basilea, 1952). — *Storck, H., Hoigné, R.* y *Koller, F.*: I Cong. Inter. de Alergia, *1951*:739. — *Storn van Leeuwen*: Allerg. Krankheiten (2.ª ed.) Springer-Verlag (Berlín, 1928).

Tallant, E. J., O'Neill, H. A., Urbach, F. y *Proce, A. H.*: Amer. J. Dig. a. Nutrit., *16*: 140 (1949). — *Tetzner, E.*: Allergie, Dtsch. med. Wschr., *1955*:19. — *Tiling, W.*: Ztschr. Kinderh., *67*:261 (1950).

Uhlenhut, P. y *Seifert, W.*: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Tomo III). Gustav Fischer & Urban-Schwarzenberg (Jena, 1927-28). — *Urbach, E.*: Kerne med. Chir. de Meladies du Fric, *11*:97 (1936). — *Urbach, E.* y *Gottlieb, P. H.*: Allergy. Grune y Stratton (Nueva York).

Valléry Pasteur Radot y *Blamoutier, P.*: Bull. Soc. med. Hôp. París. — *Vaughan, J.*: Blood, 8, 1 (1953). — *Vaughan, W. T.*: J. Allergy, *5*:601 (1934). — *Vaughan, W. T.*: South, M. J., *21*:894 (1928). — *Walzer, M. y cols.*: J. Inmunol., *34*:91 (1938). — *Wigand, R.*: Allergie, *1957*: 422.

Zimmer, A.: Gastroenterología, *70*:113 (1945).

IV. Clínica de las enfermedades del tracto digestivo

Adams, H.: Ztschr. Kinderh., *70*:419 (1952). — *Adelsberger, L.* y *Munter, H.*: Med. Klinik, *28*:860 (1932). — *Afendulis, Th.*: Am. J. Dig. Dis., *15*:90 (1951); Dtsch. med Wschr., *1.943*: 398. — *Alexander, H. L.* y *Eyermann, C. H.*: J.A.M.A., *92*, 2.092 (1929). — *Althausen, T. L., Deamer, W. C.* y *Kerr, W. J.*: Ann. Surg., *106*:242 (1937). — *Andersen, D.*: J. Pediatr., *30*:564 (1947). — *Anderson, C. M.* y cols.: Lancet, *1*:836 (1952). — *Andressen, A. F. R.*: Med. J. a. Res., *122*:271 (1925).

Bargen, J. A.: J.A.M.A., *126*, 1.609 (1944). — *Baumel, J.* y *Fasso, E.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:586 (1953). — *Berg, H. H.*: I Congreso Intern. de Alergia, *1.950*:978. — *Bergmann, G. v.*: Dtsch. Med. Wschr., *73*:621 (1948).— *Berger, W.*: Arch. Pediatr., *33*:743 (1916). — *Bernard, A.*: Acta gastroenterolog. Bel., *18*:706 (1955). — *Bisson, C.* y *David, P.*: Union med. du Canada, *73*, 873 (1944(. — *Bockus, H. L.*: J.A.M.A., *127*, 449 (1945). — *Bockus, H. L.*: Gastroenterology III (1949). — *Boller, R.*: "Der Magen und seine Krankheiten", pág. 639. Verlag Urban Schwarzenberg (1954). — *Broide, L.*: Día Médico, *25*:1.540 (1953). — *Brown, O. H.*: J. Allergy, *1*:180 (1930). — *Buffard, P.* y *Chevalier, R.*: XVIII Reunión de la Dtsch. Ges. Inn. Med. (1955). — *Businco, L.*: "L'Appendicite allergique". I Congreso Intern. de Alergia, pág. 977 (1951). — *Buyssens, N.*: Acta gastroenterolog. Belg., *16*:373 (1953).

Clein, N. W.: Ann. Allergy, *3*, 1 (1945). — *Chevalier, P.* y *Moutier, F.*: Arch. Mal. Appar. dig., *26*:87 (1926); Presse méd., 1.801 (1935). — *Clog, L. W.*: Bull. Soc. pédiat. de París, *36*, 354 (1938). — *Cohen, M. B.*: J.A.M.A., *76*, 377 (1921). — *Cooke, R.*: Bull. New York Acad. Med., *9*:15 (1953). — *Crismer, R.* y *Lambermont, J.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:556 (1953). — *Crohn, B. B.*: Staples Press. Cim. London "Regionial Ileitis" (1949). — *Crozet, L.*: Les réactions allergiques de l'intestine grele (Niza, 1951).

Damme van, J., Snoeks, T.: Acta gastroenterol. Belg., *16*:549 (1953). — *Derbes, J. J.* y *Bruno, F. E.*: Surgery, *13*, 450 (1953). — *Deucher, F.*: Zürich Helilitationsschrift. Cebu. Holstein, Rothenburg ob der Tauber (1954). — *Dicke, W. K.*: Ned. tscrh. geneesk., *95*:1 (1950). — *Dicke, W. K.; Weijers van de, H. A.* y *Kamer, J. H.*: Acta paediatr., *42*:34 (1953). — *Diechhoff, J.*: Ztschr. Immunitätsf., *111*, 226 (1954). — *Diethelm, L.* y *Heuck, F.*: Med. Klin., 559 (1953).— *Dittmar, F.*: Dtsch. Med. Wschr., *66*:1.395 (1940). — *Dorst, St.* y *Hopphan, E.*: J. Labor. a. clin. Med., *18*:7 (1932). — *Duchaine, J.*: Acta gastroenterol. belg., *16*:565 (1953). — *Duke, W. W.*: "Asthma, Hayfener, Urticaria a. allied Manifestations of Allergy". Mosby (San Luis, 1926). *Duke, W. W.*: Arch. In. Med., *28*:151 (1921); Arch. In. Med., *32* (1923); J.A.M.A., *84*:736 (1925). — *Dutton, L. O.*: Ann. Allergy, *I*, 17 (1943).

Efron, B. G.: New Orleans M. u. S. J., *84*:540 (1931). — *Ehrenfeld, I. Brown, A*, y *Sturtevant, M.*: J. Allergy., *10*:342 (1939). — *Eyermann, C. H.*: J. Missouri M. A., *24*, 129 (1927). — *Eyermann, C. H.*: Med. Assoc. Missouri-State, 24:129 (1927).

Fanconi, G.: Lehrbuch der Pediatrie,, *Fanconi-Walgren*, Benno Schwabe (Basilea, 1950). Ed. esp. = Tratado de Pediatría (5.ª ed.). Editorial Científico-Médica (Barcelona, 1959). Moderne Probleme der Pädiatrie. S. Karger (Basilea, 1954). — *Feder, J. A.*: Amer. J. dig. Dis., *5*:239 (1938). — *Fedtke, H.* y *Rahn, E.*: Die Medizinische, 1.424 (1952). — *Feinberg, S. M.*: Ztschr. Vdhh., *70*:419 (1952). — *Felci, L.*: Gastriti Mailand (1952). — *Feldmann, M.*: Clin. Roentgenol. of the digest. Tract. Williams and Wilkins (Baltimore, 1948). — *Frank, A.*: Gastroenterología, *80*:9 (1953). — *Frazer, A. C.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:491 (1953). — *Frobenius, M.*: Arch. f. Kinderheilkunde, 136:129 (1949).

Gay, L. P.: J. Amer. Med. Assoc., *106*:969 (1936). — *Gay, L. P.*: J. Missouri M. A., *34*:332 (1937). — *Glanzmann, E.*: Jahrb. f. Kinderhk., *83*:271 (1916). — *Godart, J., van le Berghe R.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:506 (1953). — *Golden, R.*: Radiol. examin. of small intestine. Lippincott (Wiladelfia, 1945). — *Gutmann, M. J.*: Dtsch. med. Wschr., *59*:1.281 (1933). — *Gutmann, M. J.*: Dtsch. med. Wschr., *59*:1.429 (1933). — *Gutmann, R. A.*: Presse méd., *40*:1.654 (1932).

Haas, S. V. y *Haas, M. P.*: Postgrad. Med., 7:239 (1950). — *Hafter, E.*: Internat. Arch. Allergy. Suppl., *3*:38 (1952). — *Hanhart, E.*: I Congreso Intern. de Alergia, *1.951*:398. — *Hanhart, E.*: "Allergie". Georg Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Hansen, K.*: Dsch. Med. Wschr., 72:209 (1947). — *Hansen, K.*: "Allergie". Georg Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Hardy, T. L.* y *Brooke, B. N.*: Ulcerative Colitis. Modern trends in gastroenterology. F. A. Jones, Butterworth (Londres, 1952). — *Hauser* y *Perman.*: (citado por *Hansen*: Allergie (1957). — *Hecht, R.*; *Rappaport, B. Z.* y *Block, L.*: J.A.M.A., *113*:2.410 (1939). — *Hegemann, G.*: Jbl. Chir., *1.949*:719. — *Hellemanns, N.*: Acta med. Scand., *148*:367 (1954). — *Henault, M.*: en *Lebourg* y cols. "Les Stomatites". Masson et Cie. (París, 1946). — *Henning, N.* y *Baumann, W.*: Hdb. d. Inn. Med. vol. III/2, Verdauuungsorgane. Springer-Verlag (Göttingen-Heidelberg, 1953). — *Henning, N.*: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten. Thième Verlag (Stuttgart, 1956). — *Henning, N.* y *Schatzky, R.*: Fortsch. Röstr., *48*:177 (1933). — *Henning, N.*: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., *60*:35 (1954). — *Hollander, L.*: J.A.M.A., *106*:706 (1926). — *Hollander, E.*: Am. J. Med. Sc., *174*:495 (1927). — *Hollander, L.* y *Schwingt, E.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:727 (1953). — *Holsti, G.*: Acta med. Scand., 75:12 (1931). — *Hopkins, J. G.*: New York State J. Med., *38*, 23 (1938). — *Hurst, A.*: Drit. M. J., *1*:768 (1943). — *Hurst, A.*: Clin. J., *59*:277 (1930).

Jaffé, R.: Vorch. Arch., *228*:366 (1920).

Kämmerer, H.: Münch. med. Wschr., *1.920*:375. — *Kämmerer, H.* y *Michel, H.*: Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen. Bergmann Verlag (Munich, 1956). — *Kaijser, R.*: Arch. Klin. Chir., *188*:36 (1937). — *Katsch, G.*: Hand. d. Inn. Med. (3.ª ed.) (Berlín, 1938).— *Kennedy, F.*: Progress in Allergy, *3*:51 (1931). — *Kern, R. A.* y *Stewart, S. G.*: J Allergy, *3*: 51 (1931). — *Kirchmair, W.* y *Schubert, D.*: Wien Klin. Wschr., *67*:558 (1955). — *Kofler, E.*: Wien. Med. Wschr., *104*:473 (1954). — *Konjetzny, G. E.*: "Die Geschwürsbildung im Magen, Duodenum u. Jejunum". Enke Verlag (Stuttgart, 1947). — *Kothe, W.*: Nordwestdeutscher Internistenkon. Hamburgo, 1953. — *Krainick, H. G.* y *Debatin, F.*: Klin. Wschr., *31*:958 (1953). — *Kulenkampf, D.*: Ärzt. Praxis, 7:2 (1955). — *Kulpe, W.*: Dtsch. Ges. Wes. *3*:268 (1948); *4*:184 (1949). — *Kundratitz, K.*: "Allergie". Georg Thième Verlag (Stuttgart).

Latteri, S.: Riv. Pat. sper., *13*:389 (1934). — *Le Cluyse, R.* y *Doguet, R.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:574 (1953). — *Lichstein, J.* y *Benjamin, M.*: Ann. Int. Med., *32*, 967 (1950). — *Lintz, W.*: Gastrointestinal Allergy, *64*:279. M. Times (Nueva Lork, 1936). — *Lundbaek, K.*: Bibliot. f. Laegr., *130*:345 (1938).

Martini, G. A. y *Möckel, G.*: XVII Reunión de la Deutsch. Ges. Verd. u. Stoffwechselkrankheiten, 204 (1955). — *Marx, M.*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., *188*, cuad. 4 (1925). — *Massion, J.*: XVIII Reun. de la Deutsch. Ges. Verd. u Stoffwechsechselkrankheiten, *188* (1955).— *Mc Carthy, M. P.* y *Wiseman, J. R.*: M. Woman's, J.: *44*:335 (1937). — *Mc Intosh*: South.

med. J., *23*:1147 (1930). — *Mc Khana, C. F., Spector, S* y *Meserue, E. R.*: J. Pediat., *22*:362 (1943). — *Moeckel, G.*: Kongressverhandlungen f. Inn. Med., *60*:746 (1954). *Mogena, H.*: Arch. med. App. Dig., *25*:57 (1935). — *Moutier, F.* y *Cornet, A.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:485 (1953).

Nance, F.: Pédiatrie, *9*:21 (Lyon, 1954). — *Neubauer, O.* y *Staeubli, C.*: Münch. Med. Wschr., *1906*:2380. — *Nicolaysen* (citado por *Hansen, K.*: Allergie. Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Nothaas, R.*: Med. Klinik, *1947*:184.

Otell, L. S. y *Coe, F. O.*: Amer. J. Digest. Dis., *2*:117 (1953).

Palmer, E. D.: "The esophagus and its Diseases Hoeber" (1952). — *Patter, W.* y colaboradores: Gastroenterology, *26*:347 (1954). — *Paulley, S. W.*: Gastroenterol., *16*:566 (1950). — *Pendergrass, E. P.* y colaboradores: Radiology, *26*:651 (1936). — *Peyron, M.*: Les lésions et manifestations gastriques d'origine allergique. Tesis (Lyon, 1937). — *Pickert, H.*: XVIII Reunión de la Deutsch. Ges. Verd. u. Stoffwechselkrankheiten, 1. G. Thième Verlag (Stuttgart, 1955). — *Pollard, H. M., Arbor, A.* y *Stuart, G. J.*: J. Allergy, *13*:466 (1941).

Rachet, J., Delarve, J. y *Busson, A.*: Presse méd., *1942* II:663. — *Ratner, B.*: J. Amer. Med. Assoc., *105*:934 (1935). — *Redon, H.*: J. de Chir., *53*:360 (1939). — *Richet, C. R.*: L. anaphylaxie (*Kämmerer*), pág. 440 (París, 1911). — *Ritter, U.*: J. exper. Med., *123*:60 (1954); Dtsch. Med. J., *1954*:526. — *La Roche, G., Richet, Ch.* y *Saint-Girons, F.*: C. r. Soc. Biol., *70*:169 (1911). — *Rössle, R.*: D. med. Wschr., *1946*:48. — *Rominger, E.*: Pediat. Internaz., *3*:1 (1952). — *Rowe, A. H.*: Ann. Int. Med., *17*:83 (1942); J. Amer. Med. Ass., *100*:304 (1933). — *Rowe, C. W.*: Texas J. Med., *50*:88 (1954). — *Row, A. H.* y *Uyeyama, U.*: Gastroenterology, *23*:554 (1953). — *Ruzic, J., Dorsey, J. M., Huber, H. L.* y *Armstrong Jr., S. H.*: J. A. M. A., *149*:534 (1952).

Schäfer, K. H., Lassrich, M. y *Wallis, H.*: Monatsschr. f. Kinderheilk, *103*:127 (Berlín, 1955). — *Schindler, R.*: "Gastrosliopy"; the Endoscopic Study of gastric. Pathology Univ. Chicago Press (1937); "Gastritis" (Nueva York, 1947). — *Schoen, H.*: Frankf. Z. Pathol., *59*:525 (1948). — *Sclafer, J.* y *Busson, A.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:510 (1953). — *Sidi, E.* y *Casalis, F.*: Presse Méd., 730 (1951). — *Siegal, S.*: Ann. Int. Med., *23*:1 (1945). — *Sloan, W. P., Bargen, J. A.* y *Gage, R. P.*: Gastroenterol., *16*:25 (1950). — *Spreng, M.*: "Allergie". Georg Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Stokes, J. H.*: Internat. Clin., *1*:147 (1940). — v. *Strümpell, A.*: Münchner Med. Wschr., *1921*:1133. — *Suermondt, W. F.*: Acta gastroenterol. Belg., *16*:45-56 (1953). — *Swarts, J.* y *Young, J.*: Gastroenterology,, *28*:432 (1955). — *Swinny, B.*: Ann. Allergy, *11*:473 (1953; *14*:3 (1956).

Theron: J. Allergy, *21*:471 (1950).

Urbach, E.: Klin. Wschr., *9*:460 (1930); *9*:508 (1930); *9*:2046 (1930); *10*:534 (1931). — *Urbach, E.* y *Gottlieb, Ph. M.*: Allergy, pág. 665. Grunne y Stratton (Nueva York, 1946).

Vaughan, W. T.: South. M. J., *56*:725 (1930): J. Allergy, *6*:78 (1953); *6*:421 (1935). — *Vejlens, G.*: Acta med. Scandinav. (Supp. 246), *1950*:256.

Warren, S. y *Sommers, S.*: J. Amer. Med. Assoc., *154*:189 (1954). — *Wigand, R.*: Allergie, pág. 422. Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Wise, F.* y *Sulzberger, M. B.*: Yr. Bk Dermat. Syph., *1934*:91. — *Wold, L. E.* y *Baggenstoss, A. H.*: Proc. Staff meet. Mayo Clinic., *24*:29 (1949). — *Wynn, J.*: J. Lab. & Clin. Med., *13*:16 (1927).

V. Clínica de las enfermedades del hígado vesícula biliar y páncreas

Adelsberger, L. y *Munter, H.*: Slg. Abh. Verdgskrkh., *12*:H 5 (1934). — *Alessio, F.*: Hdb. d. In. Med., III/1 (1929). — *Alvarez, W. C.*: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., *9*:680 (1934). — *Andina, F.*: Klin. Wschr., 1937/I. *16*:443 (1937). — *Axenfeld, H.* y *Brass K.*: Frankf. Z. Pathol., *59*:281 (1948).

Bauer, H.: Schweiz. med. Wschr., *1938*:178. — *Beckmann, K.*: Handbuch d. Inneren Med., III/2 (1953). — *Benhamou, E., Albau, A., Zermati, M.* y *Fisenbeth, R.*: Algérie méd., *1947*:611. *Berger, W., Riml, O.* y *Hausbrandt, F.*: Z. klin. Med. *129*:638 (1936). — *Bernard, R., Flandin C.* y *Pasteur Vallery Radot*: Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1072 (1921). — v. *Bergmann, G.*: Klinik der Krankheiten der Leberund Gallenweve. En *H. Schwiegk* y *Jores, A.*: Lehrbuch der inneren Medizin (6.ª y 7.ª ed.), Springer (Berlín-Göttingen-Heidelberg, 1949). — *Bock, H. E.*, v. *Oldershausen, H. F.* y v. *Oldershausen, R.*: Klin. Wschr., *33*:985 (1955). — *Brown, E. A.*: Allergy, 7:51 (1953); J. Am. Med. Ass., *57*:814 (1955). — *Bockus, H. L.*: Gastroenterology, III (1949).

Caroli, J. y *Ferroir, J.*: Bull Soc. Med. Hôp. Paris, 604 (1935). — *Clotten, R.*: Arztl. Wschr., 416 (1951). — *Corelli, F.*: Dtsch. Archiv klin. Med., *185*:600 (1940).

Dellagrammatica, D.: Arch. Mal. App. Digest., *40*:294 (1951).

Eichhoff, W.: Virch. Arch. f. path. Anat., *303*:481 (1939). *Eiselsberg, A. F.*: Klin. Wschr., 1174 (1933).

Feldmann, J.: Ztschr. Rheumaforschung, *5*:10 (1942). — *Ferroboue, L.* y *Jude, A.*: Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 727 (1935). — *Flaudin, C.* y *Vallery-Radot, P.*: Bull. et mém. Soc. med. d. Hôp. de Paris, *45*:1072 (1921). — *Fodor, E.* y *Kunos, S.*: Arch. Verd. Krkh., *51*:347 (1932). *Frimberger, F.*: Med. Welt, 678 (1940). — *Froboese, C.*: Arch. path. Anat., *317*:430 (1949).

Gronemeyer, W.: Arzneimittelallergie *en* "Allergie", pág. 374. Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Graham, E. A., Cole, W. H., Copher, G. H.* y *Moore, S.*: Disennes of the Gallbladder and Bile ducts. Lea y Frebiger (Filadelfia, 1948). — *Gutmann, R. A.*: Presse méd., *40*:1654 (1932).

Harkavy, J.: Allergy, *23*:104 (San Luis, 1952).

Kaether, H.: Dtsch. med. Wschr., *1952*:295. — *Kalk, H.* y *Büchner, F.*: Klin. Wschr., *1947*: 874. — *Katsch, G.*: Dtsch. Med. Wschr., *1932*:836. — *Katsch, G.* y *Gülzow, M.*: "Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse". Handbuch der inneren Medizin, III/2 (1953). — *Klinge, F.*: Der Rheumatismus. Er. d. Allg. Path., *27* (1933). — *Kühn, H. A.*: Beitr. Path. Anat., *109*:589 (1947).

Lichtman, S. S.: Diseases of the Liver and Gallbladder and Dile Ducts (Tomos I y II). Henry Kimpton (Londres, 1953).

Massion, J.: XVIII Reunión de la Deutsch. Ttsch. Ges. g. Verd. u Stoffwechselerkrankungen, 188 (1955); Vhdlg. d. Ges. Inn. Med., XVIII Reunión (1955). — *Meesen, H.* y *Merkel. H. H.*: Beitr. path. Anat. *106*:385 (1942). — *De Muro, P.* y *Ficari, A.*: Gastroenterology, *6*:302 (1946).

Oldershausen, v. *H. F., Oldershausen*, v. *R.* y *Tellez, A.*: Klin. Wschr., *33*:104 (1955). — *Olivier, C. L., Albot, G.* y *Libaude, E. H.*: Presse Méd. *1950*:1066.

Pribram, B. O. C.: Amer. J. digest. Dis. a. Natr., *15*:199 (1948).

Rössle, R.: Virch., Arch., *288*:780 (1933); Die Pathol. Anatomie der allergischen Krankheiten des Menschen, *en* "Allergie", página 1065 y ss. Georg Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Rowe, A. H.*: Clinical Allergy, diets, Foods, etc. Lea y Frebiger (Filadelfia, 1937).

Scheiffarth, F.: Verhdl. d. Dtsch. Ges. Inn. Med., *60*:282 (1955); "Der gegenwärtige Stand der Allergieforschung", *en* d. med. Grundlagenforschung. Thième (Stuttgart, 1956). — *Scheiffarth, F.* y *Berg, G.*: Klin. Wschr., *1950*:349; Klin. Wschr., *1953*:441. — *Schmengler, F. E.*: Dtsch. Med. Wschr., *78*:1539 (1953); Klin. Wschr., *1947*:417. Tomos *24/25*. — *Schmengler, F. E.* y *Ferenbach, H.*: Klin. Wschr., *1939*:198. — *Schmengler, K. F.*: Leber u. Gallenwege *en* "Allergie", pág. 704. Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Schmengler, F. E.*: Ztschr. klind. Med., *138*:455 (1940). — *Siegmund*: Münchner med. Wschr., *89*:463 (1942). — *Stockinger, W.*: Dtsch. med. Wschr., *1947*:476.

Urbach, E. y *Gottlieb, P. H.*: "Allergy". Grune y Stratton (Nueva York, 1946).

Végh, v. *P.*: Klin. Wschr., *16*:19 (1937). — *Vorländer, K. O.*: Z. exper. Med., *118*:352 (1952).—

Walzer, M., Gray, I., Harten, M., Li-Vingstone, S. y *Grayzel, D.*: Gastroenterology, *1*:565 (1943). — *Wigand, R.*: Allergie und tierische Parasiten *en* "Allergie", pág. 422. Thième Verlag (Stuttgart, 1957).

22

Diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria

(O. R. Withers)

Pearson, R. S. B.: The clinical value of skin test in allergic conditions. Practitioner, *170*: 361 (Abril, 1953). — *Peshkin, M. M.*: J. A. M. A., *157*:820 (5 marzo 1955).

Randolph, T. G.: M. Clinics North, America, pág. 245 (Enero 1948). — *Ratner, B.*: Allergy in Relation to Pediatrics. Bruce Publishing, Co. (Saint-Paul, 1951).

Tuft, L. y *Heck, V. M.*: J. Allergy, *25*:340 (Julio 1954).

23

Alergia y reumatismo

K. Fellinger y H. Braunsteiner)

Anderson, Kunkel y *Mc. Carty*: J. Clin. Invest., 27, 425 (1948).

Berger: Allergie (Leipzig, 1940). — *Bieling*: Ref. en el Congreso Int. de Alergia (Zurich, 1951). — *Böm* y *Winblad*: Acta Med. Scand., 132, 466 (1949). — *Braunsteiner, Pärtan* y *Thrumb*: Acta haematol. (*en prensa*). — *Burky*: J. Allergy, 5, 466 (1934).

Cavelti y *Cavelti*: Arch. Pathol., 39, 148, 158, 163 (1945); 44, 1 y 3 (1947); J. Immunol., 49, 365 (1944). *Clawson* y colaboradores: Am. J. Med. Sci., 184, 758 (1932). — *Coburn*: The

Factor of Infection in Rheumatic States (Baltimore, 1931). *Coburn* y *Pauli*: J. Exp. Med., 56, 651 (1932).

Christ: Arb. Paul Ehrlich Inst., 51, 124 (1954). — *Christensen*: J. Clin. Invest., 28, 163 (1949). — *Chvostek*: Wr. klin. Wschr., 8, 469 (1895).

Denson, Olmstead y *Bood*: J. Immunol., 23, 187 (1932). — *Durán-Reynals*: J. Exp. Med., 50, 327 (1929).

Epstein y *Ragan*: Am. J. Med., 20, 487 (1956).

Fellinger y *Schmid*: Klinik und Therapie des chronischen Gelenksrheumatismus (Viena, 1954); Wr. klin. Wschr., 66, 182 (1954). —*Fellinger* y colaboradores:: Acta neuroveget., 8, 372 (1954). — *Fischel*: Am. J. Med., 7, 772 (1949). — *Foz, Batalla* y *Espacio*: Ann. Rheumat. Dis., 14, 313 (1955). — *Friedberger*: Berlin Klin. Wschr., 50, 88 (1913). — *Frion* y *Wenner*: J. Infect. Dis., 84, 240 (1949).

Glynn y *Holborow*: Cit. en la "National Conference on Research and Education in Rheumatic Diseases" (Washington, 1953). — *Gudzeut*: Dtsch. Med. Wschr., 61, 901 (1935).

Hecht, Sulzberger y *Weil*: J. Exp. Med., 78, 59 (1943). — *Heller* y colaboradores: Proc. Soc. Exp. Biol. u Med., 72, 316 (1949); J. Immunol., 69, 27 (1952); J. Immunol., 74, 340 (1955). — *Hench* y *Rosenberg*: Arch. Int. Med., 73, 293 (1944). — *Hiller*: Zahnarztliche Mittelungen, 490 (1954).

Kahlmeter: Ztschr. Rheumaforschg., 4, 457 (1941). — *Klinge*: Klin. Wschr., 9, 586 (1930); Münch. Med. Wschr., 90, 5 (1943); Ztschr. f. Rheumaforschg., 1 (1943).

Lamont-Havers: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 88, 35 (1935). — *Lancefield*: Harvey Lect., 36, 251 (1940). — *Lawrence*: Am. J. Med., 20, 428 (1956). — *Long*: Lancet, 266, 529 (1954).

Mc Carty: Streptococcal Infections (Nueva York, 1954). — *Menzer* (citado por *Klinge*): Klin. Wschr., 13, 588 (1930). — *Miescher*: Erg. Innere Medizin.

Nicholis y *Stainsby*: J. Clin. Inv., 10, 323 (1931).

Packatin y *Berquvist*: Acta Med. Scand., 127, 191 (1947). — *Piquet*: Zur Theorie der Infektionskrankheiten Berinchte Akad. Wiss., 45, 77 (Viena, 1908). — *Plotz* y *Singu*: Proc. Ann. Meed. Ann. Rheumat. Ass. (1956).

Quinn: J. Clin. Invest., 27, 471 (1948).

Rich y *Gregory*: Bull. J. Hopkin's Hôsp., 71, 364 (1942); 72, 65 (1943); 73, 239 (1943). — *Robinson*: Arch. Paediatric., 61, 6 (1944). — *Ropes*: Bull. New England Med. Center, 6, 54 (1944). — *Rose, Ragan, Pearce* y *Lipman*: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 68, 1 (1948).

Schmidt: *en* Allergie (Stuttgart, 1957). — *Schwentker* y *Comploier*: J. Exp. Med., 70, 223 (1939). — *Speiser* y colaboradores: Wr. Ztschr., f. Inn. Med., 38, 72 (1957). — *Steffen*: Klin. Wschr., 33, 496 (1955). — *Svarts* y *Schlossmann*: Ann. Rheum. Dis., 9, 379 (1950); 149, 83 (1954). — *Swift*: Medicine, 19, 417 (1940).

Taran y *Jatlon*: Bull. St. Francis Sanat., 8, 1 (1951). — *Thomas*: Rheumatic Fever (Minneapolis, 1952). — *Thulin*: Nord. Med., 33, 508 (1947). — *Tillet* y *Garner*: J. Exp. Med., 58, 458 (1933). — *Todd*: J. Exp. Med., 48, 439 (1928). — *Traut*: Rheumatic Diseases (S. Luis, 1952). *Turnbull*: J. A. M. A., 82, 1757 (1924).

Vaughan: Proc. Ann. Med. Am. Rheum. Ass. (1955).

Waksmm: Medicine, 28, 143 (1949). — *Wallis*: *Am.* J. Med. Sci., 213, 87 (1947). — *Wannamaker*: Am. J. Med., 10, 673 (1951). — *Weintraub*: Berl. Klin. Wschr., 50, 12 y 81 (1913). — *Westergreen* y *Stawenow*: Acta Med. Scand., supl., 196 (1947). — *Winblad*: Acta Path. u. Microbiol. Scand., supl., 44 (1941).

Ziff, Brown, Badin y *McEwen*: Bull. Rheumat. Dis., 5, 75 (1954).

24

Problemas hematológicos en la alergia

(A. Hittmair)

Achard, Ch. y *Aynaud, M.*: Compt. rd. Soc. Biol., 61 (París, 1909). — *Ackroyd, J. F.*: Clin. Sc., 7, 8, 9 (1949); 10 (1951); Symp. fund. Val. Baldacci (Madrid, 1955). Sang., 26 (1955).— *Adelson, E.* y *Stefanini, M.*: Blood, 7 (1952). — *André, R., Dreyfuss, B.* y *Bessis, N.*: Bull. Soc. Hôp. Paris, 70 (1954); Rev. Haem, 9 (1954). — *Ashby, W.*: J. Exp. Med., 29 (1919); Blood, 3 (1948).

Baumgartner, W.: Helv. med. Act., 19 (1952). — *Beickert-Zacher*: Ztr. Rheuma, 15 (1956).— *Beiglböck, W.*: Ztr. kl. Med., 131 (1937). — *Bergenhem, B.* y *Fahraeus, R.*: Ztr. exp. Med., 97 (1936). — *Bernard, J., Grabar, P., Seligman. M.* y *Badillet, M.*: Bull. Soc. Hôp. Paris, 70 (1954). *Betke, K. Richarz, H., Schubothe, H.* y *Vivell, O.*: Kl. Wchschr., 31 (1953). — *Bjornneboe, M.*

y *Gormsen, H.*: Act. path. microbiol. scand., 20 (1843). — *Bjornnebor, M., Gormsen, H.* y *Lund. quist, F.*: J. Immunol., 55 (1947). — *Bolt, W., Küchenhoff, O.* y *Vogel, Th.*: Dtsch. med. Wchschr., 76 (1951). — *Boorman, Dodd* y *Loutit, J. F.*: Lancet (1946). — *Böttner, H.*: Dtsch. med. Wchschr., 77 (1952). — *Böttner, H.* y *Schlegel, B.*: Kl. Wchschr., 30 (1952). — *Braunsteiner, H., Mannheimer, E.* y *Reimer, E. E.*: Dtsch. Arch. kl. Med., 200 (1953). — *Braunsteiner, H., Pakesch, F.* y *Vetter, H.*: Act. haem, 8 (1952). — *Brüggemann, W.* y *Hahn, F.*: Ärztl. Wchschr., 4 (1949). — *Burnet, F. M.*: Brit. J. Exp. Path., 27 (1946).

Caltabiano, S.: Rass. fisiopat., 28 (1956). — *Calvo, W., Valdés Ruiz, M.* y *Martínez, S.*: Arch. Med. exp., 18 (1956). — *Clark, W. G.* y *Jakobs, E.*: Blood, 5 (1950). — *Coons, A. H., Leduc, E. H.* y *Conolly, J. M.*: Fed. Proc., 12 (1953).

Chapuis, J. P. y *Hemmeler, G.*: Helv. med. Act., 11 (1944). — *Chauffard, Troisier, J.* y *Vincent, C.*: Presse méd., 15 (1907); Sem. méd., 28 (1908).

Dacie, J. V.: Nature, 166 (1950). — *Dacie, J. V.* y *Mollison, P. L.*: Lancet, (1949). — *Dameshek, W.*: Proc. Int. Sec. Haem. (1950); Rev. Haem., 6 (1951); Blood, 7 (1952). — *Dameshek* y colaboradores: Blood, 11 (1956). — *Dameshek, W.* y *Colmes*: J. Cl. Invest., 15 (1936).— *Dameshek, W.* y *Schwartz*: Am. J. med. Sci., 196 (1938). — *Dausset, J.*: Vox. sang., 4 (1954); Immunohaematologie. Flammarion (París, 1956). — *Dausset, J., Bergerot-Blondel,* y *Molin M.*: Vox. sang., 1 (1956). — *Deibel, R.*: Ztr. Kindheilk, 73 (1953). — *Delafontaine, P.* y *Fleuriot, Y.*: 2.° Congr. Transfus. Sang. (Burdeos, 1956). — *Deutsch, L.*: Ann. Inst. Pasteur (1899). — *Diamond, L. K.* y *Denton, R. L.*: J. Lab. Med., 30 (1945). — *Doan, Ch. A.*: J. Am. Med. Ass., 86 (1926). — *Dubois, E. L.* y *Martel*: Ann. Int. Med., 45 (1956). — *Dutton, L. O.*: J. Am. Med. Ass., 111 (1920).

Ehrich, W. S.: Dtsch. Ges. Naturfschg (Friburgo, 1954); Kl. Wchschr. (1955). — *Ehrich, W. S.* y *Harris, T.*: J. exp. Med., 76 (1942). — *Eisler, B.*: Kl. Wchschr. (1937). — *Erslev, A.*: J. Immunol., 67 (1951). — *Esselier, A. F.*: Schweiz. med. Wchschr. (1957). — *Esselier, A. F., Janneret, R. L.* y *Morandi, L.*: Blood, 9 (1954). — *Esselier, A. F.* y *Koszewski, B. J.*: Beitr. Kl. Tuberkul., 106 (1951). — *Esselier, A. F.* y *Morandi, L.*: Min. Med., 154 (1952). — *Evans, R. S.* y *Duane, R. T.*: Blood, 4 (1949). — *Evans, R. S., Takanashi, K. K., Duane, R. T., Payne, R.* y *Liu, C. K.*: Arch. Int. Med., 87 (1951).

Fagraeus, A.: Act. med. scand. 9 (1948); Ess. Akt. (1948). — *Fidler, E.* y *Waters, E. T.*: J. Immum., 52 (1946). — *Fitzgerald, J. D. L.*: J. Allerg., 28 (1957). — *Flückinger, P., Hässig, A.* y *Koller, F.*: Schweiz. med. Wchschr., 83 (1940). — *Francke, E.*: Kl. Wchschr. (1940).

Gaertner, H. Z.: Polsk. Arch. Med., 5 (1955). — *Gelin*: La rate et ses maladies. Masson y Cía. (París, 1952). — *Gennerich, H.*: Inaug. Diss. (Berlín, 1938). — *Gibbons, R. A.* y *Morgan, W. T. J.*: Biochem. J., 57 (1954). — *Graber, P.* y *Eyquem, A.*: Handbuch Immunpatrologie. *Grandjean, L. C.*: Act. med. scand., 131. Supl., 213 (1948).

Hallauer, C.: Handbuch Virusforschg (2.ª edición) (Viena, 1950). — *Harrington, W. J., Hollingsworth, J. W.* y *Moore, C. V.*: J. Lab. Cl. Med., 38 (1951). — *Harrington, W. J.* y *Minnich, V.*: J. Cl. Invest., 30 (1951). — *Harris, J. W.*: J. Lab. Cl. Med., 47 (1956). — *Heilmeyer, L.*: Dtsch. Arch. kl. Med., 179 (1937); Münch. med. Wchschr., 95 (1953). — *Heilmeyer, L.* y *Begemann, H.*: en Handb. d. inn. Med. Springer (1951). — *Heilmeyer, L., Hahn F.* y *Schubothe, H.*: Kl. Wchschr., 25 (1947). — *Hennemann, H. H., Kunz, G.* y *Gillert, K. E.*: Act. haem., 10 (1953). — *Henschen, C.*: Schweiz. Med. Wschr. (1946). — *Hirsch, E. O.* y *Dameshek, W.*: Arch. Int. Med., 88 (1951). — *Hirsch, E. O.* y Gardner, F. H.; J. Cl. Invest., 32 (1953). — *Hirst, K.*: Science, 94 (1941). — *Hirszfeld, L.* y *Dubiski, St.*: Schweiz Ztr. allg. Path., 17 (1954). — *Hittmair, A.*: Kleine Haematologie, Urban und Schwarzenberg (Berlín-Viena, 1949); Forschungen u. Forscher d. Tiroler Ärzteschule (1945/1947); Fol. haem., 70 (1950); Folia Clin. Internacional, 2 (1951). — Proc. Intnat. Soc. Haem., 67 (1951). — Bull. Schweiz. Akad. med. Wissch., 12 (1956). — *Hittmair, A.* y *Auhuber, M.*: Fol. haem., 42 (1930). — *Hoigne, R.*: Bull. Schweig. Akad. med. Wissch., 11 (1955). — *Hoigne, R., Grossmann, W.* y *Storck, H.*: Schweiz. med. Wchschr. (1955). — *Hoigne, R.* y *Hadorn, W.*: Med. Kl. (1957).

Inama, K.: Med. Klinik 1954/36, Bundesarbeitsblatt 1954/12.

Jones, N. C. H., Mollison, P. L. y *Veall, N.*: Brit. J. haem., 3 (1957). — *Jürgens, R.*: V Congreso Europeo de Hematología (Friburgo, 1955). — *Jürgen, R.* y *Seitz, R.*: Nordwestdtsch. Ges. Inn. Med. (1955).

Kärcher: Mat. med., 7 (1955). — *Killmann, S. A.*: Act. haem., 17 (1957). — *Klemperer, P., Gueft, B., Lee, S. L., Leuchtenberger, C.* y *Pollister, K. W.*: Arch. Path., 49 (1950). — *Klemperer, P.* y *Gueft B.*: Ann. Int. Med., 28 (1948). — *Komiya, E.*: V Congreso Europeo de Hematología (Friburgo, 1955). Zentralnervöse Regulation d. Blutbildes. Thième Verlag (Stuttgart, 1956). — *Kopeloff, N.* y *Kopeloff, L. M.*: J. Immun., 40 (1941).

Lannsberger, M.: Ztr. Kindheilk., 39 (1925). — *La Via, M. F., Fitch, F. W., Gundeson, C.* y *Wissler, R. W.*: Congreso Intern. de Hemotología (Boston, 1956). — *Lessmair*: Hippokrates, 24

(1953). — *Lindström, G. A.*: Act. med. scand. Supl., 22 (1927). *Lübbers, P.*: en *Hansen* Allergie. Thième (Stuttgart, 1957). — *Lubinski, H.* y *Goldbloom, A.*: Am. J. Dis. Childr., 72 (1946). — Lucia, S. P.: Dtsch. med. Wchschr
Hematología. Grune & Stratton (Nueva York, 1954). — *Loutit, J. F.*: Med. Press. (1947). — *Loutit, J. F.* y *Mollison, P. L.*: J. Path. Bact., 58 (1946).

Maekaw, M.: Congreso de Alergia (Zurich, 1951). — *Maier, C.*: Schweiz. med. Wchschr., 82 (1952). — *Marchal, G.*: Sem. Hôsp. de Paris (1956). — *Marchand, M., Dubruelle, P.* y *Goudemand, M.*: Arch. mal. profess., 17 (1956). — *Maupin*: V Congreso Europeo de Hematología (Friburgo, 1955). — *Mayr-Moncorps*: citado por *Schliephake*: Ars. med. (1957). — *Miescher, P.*: Schweiz. med. Wchschr. (1942 y 1948); V Congreso Europeo de Hematología (Friburgo, 1955). — *Miescher, P, Cruchaud, S.* y *Hemmeler, G.*: Helv. med. Act. 19 (1952). — *Miescher, P.* y *Miescher, A.*: Schweiz. med. Wchschr. (1952). — *Miescher, P., Streessle, R.* y *Miescher, A.*: Sang., 26 (1955). — *Miescher, P., Streessde, R.* y *Veukom, S.*: Helv. med. Act., 21 (1954). — *Minor, A. H.* y *Burnett, L.*: Blood, 7 (1952). — *Moeschlin, S.*: Schweiz. med. Wchschr (1942 y 1954); Verh. dtsche. Ges. inn. Med., 50 (1954); Act. haem., 18 (1957); Helv. med. Acta, 23 (1956). — *Moeschlin, S.* y *Baguena, R.*: Int. Arch. Allerg., 4 (1953). — *Moeschlin, S.* y *Demiral, B.*: Klin. Wchschr., 30 (1952). — *Moeschlin, S.* y *Moreno, R.*: Klin. Wchschr., 30 (1954). — *Moeschlin, S., Pelaez, J. R.* y *Hugentobler, F.*: Act. haem., 6 (1951). — *Moeschlin, S.* y *Schmid, E.*: Act. haem., 11 (1954). — *Moeschlin, S.* y *Wagner, K.*: Act. haem., 8 (1952); Schweiz. med. Wchschr. (1952). — *Moolten, A. E.* y *Clark, E.*: Trsact. N. Y. Ac. sci., 13 (1952); Arch. int. Med., 89 (1953). — *Möller, M.* y *Weinreich, J.*: Kl. Wchschr. (1954). — *Muratore, F., Cervellera, G.* : *Gardaci, G.*: Act. haem., 10 (1953).

Nakadate, K.: Keio J. Med., 5 (1956). *Neber, J.* y *Dameshek, W.*: Blood, 2 (1947). — *Neumann, H.* y *Kreislin, E.*: Verh. dtsche. Ges. inn. Med., 60 (1954). — *Ninni, M.*: Progr. med., 6 (1950).

Obermayer, F. y *Pick, E. P.*: Wien. kl. Wchschr. (1906). — *Oliva, G.* y *Furbetta, D.*: Boll. soc. Ital. Biol. sper., 19 (1944).

Peshkin, M. M. y *Miller, J. A.*: J. Am. med. Ass., 102 (1934). — *Petrides*: Ergbn. inn. Med., 4 (1953). — *Piorkowsky*: Ther. Gegw., 95 (1956). — *Pruder, E.*: Haemolys. a. Rel. Phen. (Nueva York, 1948). Blood, 6 (1951).

Renn, P.: Beitr. path. Anat., 53 (1912). — *Rocha, M.* y *Silva*: Arch. N. Y. Ac. Sci., 50 (1950). — *Rohr, K.*: Act. haem., 18 (1957).

Saint Paul, M.: V Congreso Europeo de Hematología (Friburgo, 1955). — *Saint Paul, M.* y *Millot, P., Eyquem, A.*: Ann. Inst. Pasteur, 90 (1956). — *Scheiffarth, F.*: en *Bauer*: Ergbn. med. Grundlagenforschg. Thième, Verlag. (Stuttgartt, 1956). — *Schick, B.*: Ann. Allerg., 14 (1656). — *Schlecht, H.*: Med. Montschr., 5 (1951). — *Schleinzer, R.*: Act. Allerg., 7 (1954). — *Schliephake,.*: Ars. med. (1957). — *Schubothe, H.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 58 (1952). — *Schubothe, H.*: en *Miescher-Vordänder.*: Immunopath. (1957). — *Schulten, H.*: Lehrb. d. klin Haematol. Thième, Verlag (Stuttgart, 1953). — *Schürch.*: Ztr. exp. Med., 96 (1935). — *Schwarz, G.*: Dtsch. Arch. kl. Med., 197 (1950 y 1957). — *Seelemann, K.*: Kl. Wchschr., 31 (1953). — *Seligmann, M., Grabar, P.* y *Bernard, J.*: Vox. sang., 4 (1954). — *Selwyn, J. G.* y *Hackett, W. E. R.*: J. Cl. Path., 2 (1949). — *Sevag, M. G.*: Ann. Allerg. 11 y 14 (1956). — *Singer, K.* y *Dameshek, W.*: Ann. Int. Med., 15 (1941). — *Speizer, P.*: Österr. Ztr. Kinderheilk., 6 (1951).— *Stanley.*: Reunión de titulares de Premios Nobel (Lindau, 1957). — *Stefanini, M.* y *Chatterjea, J. B.*: Proc. Soc. exp. Biol., 80 (1952). — *Stefanini, M.* y *Chatterjea, J. B., Adelson, E.* y *Mednikoff J.*: Blood., 8 (1953). — *Stefanini, M.* y *Dameshek, W.*: Lancet (1953). — *Stefanini, M., Plitman, G. J., Dameshek, W., Chatterjea, J. B.* y *Mednckoff*, 78: J. Lab. Cl. Med. 42 (1953). — *Stefanini, M.* y *Silverberg, J. H.*: Am. J. Cl. Path., 21 (1951). — *Straessle, T. W.*: Schweiz. med. Wchschr (1956).

Thomson, O.: Cpt. rd. soc. Biol., 104 (1930). — *Tischendorf, W.*: Dtsch. med. Wchschr., 74 (1949). — *Tischendorf, M., Ecklebe, G.* y *Thofern, E.*: Ztr. exp. Med., 118 (1952). — *Todd, C.* y *White, R. G.*: Proc. Soc. London, 84 (1911). — *Twibbe, E. A., Tullis, J. L.* y *Diamond, L. K.*: N. Y. Ac. Press. (1953).

Urbach.: Kl. Ther, allerg. Krankh. (Viena, 1953).

Vaheri, E.: Act. allerg., 10 (1956). — *Van Loghem, J. J.*: Coloquio sobre Inmunohematología (París, 1955).

Wagley, P. F., Chen, S. C., Gardner, F. H. y *Castle, W. B.*: J. Lab. Cl. Med., 33 (1948). — *Walzer, M.*: J. Allerg., 28 (1957). — *Waters, H. W.*: Am. J. Ozstetr. Gyn, 51 (1946). — *Weigel, H.* y *Bach, H.*: Dtsch. med Wchschr (1956). — *Weinreich, J.*: Kl. Wchschr. (1955). — *Wichels, P.* y *Lampe, W.*: Kl. Wchschr. (1928). — *Widal, F., Abrami, P.* y *Brulé, M.*: Presse méd., 15 (1907); Arch. mal. coeur, 1 (1908). — *Wilson, S. J.* y *Eisemann, G.*: Am. J. Med., 13 (1952). *Wilson, S. J., Eisemann, G.* y *Chance, J. H.*: J. Lab. Cl. Med., 40 (1952). — *Whitby* y

Britton.: Disorders of the Blood. Churchill (1957). — *Wuhrmann* y *Wunderly.*: Bluteiweisskör per des Menschen. Schwabe (Basilea, 1952).

Young, L. E., Platzer, R. E. y *Rafferty, J. A.*: J. Lab. Cl. Med., 32 (1947).

Zinser: citado por *Esselier.*: Schweiz. med. Wehschr (1957).

25

Enfermedades del sistema nervioso y alergia

(H. Kämmerer)

Balzer.: Arch. of Neur., *43* (1940). — *Belak* y cols.: Z. Immun. forsch., *100*, 264 (1941). — *Bodechtel.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., *55* (1949). — *Bogendörfer.*: Arch. exper. Path. u. Pharmakol., *124* y *126* (1927).

Centami.: Riforma med., 371 (1900).

Danielopolu.: Klin. Wschr., 740 (1943), Dtsch. med. Wschr., 529 (1943). — *Diazono.*: Arch. Inst. Pasteur, *22* (1933). — *Doerr.*: Die Immunitätsforschung, vol. VI: Die Anaphylaxie. Springer (Viena, 1950).

Ehrlich.: Klin. Jb. (1897). — *Enenkel.*: Dtsch. med. Wschr., 155 (1955).

Friedberger.: Handbuch v. Kraus-Brugsch, T. 2 (1919); consúltese también el capítulo de *Friedberger* y *Weiffeiler* sobre Anaphylatoxine en Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden de Abderhalder, págs. 1141-1242. — *Fröhlich* y cols.: J. Immunforsch., *20.*, 476 (1940).

Goreczky.: Z. Immun. forsch., *94*, 183 (1938); *101*, 428 (1942). — *Gremels* y *Zinnitz.*: Arch. exper. Path. u. Pharmakol., *188*, 79 (1937).

Heidelberger.: J. of exper. Med., *52*, *58*, *62*, *65*, *71*, J. of Biol. Chem., *144*. — *Heilig* y *Hoff.*: Klin. Wschr., 2057 (1928). — *Heim.*: Ärztliche Forsch., 285 (1947). — *Hess, W. R.*: Verh. detsch. Ges. inn. Med., *55* (1949). — *Höring.*: Ärztl. Forsch. (1948).

Kalbleisch.: Ärztl. Forsch. 169 (1948). — *Kämmerer*, H.: Neue med. Welt 20 (1950). — *Kayserling* y *Mathies.*: Virchows Arch., *295*, 458 (1935). — *Kulenkampff.*: Med. Welt 1030 (1937).

Leupold.: Frankf. Z. Path., *52*, 392 (1938). — *Locker* y *Kölbl.*: Z. exper. Med., *124*, 170 (1954).

Metalnikow y cols.: Presse méd. 1893 (1934). — *Miescher.*: Schweiz. med. Wschr., II 360. Congreso Inter. de Alergia (Zurich, 1951). — *Miller* y *Bale.*: J. of Exper. Med., *99*, 125 (1945). — *Müller, H.*: Mschr. Psychiatr., *58*, 127 (1909).

Nilzen.: Acta allergol., 8, 57. Copenhague (1955). — *Nikolau.*: Soc. de Biol. 133 (1929).

Ostrowska.: Münch. med. Wschd. núm. 34 (1907).

Ricker.: Wissensdhaftliche theoretische Aufsätze für Ärzte (Leipzig 1936) — *Rössle.*: reunión de la path. Ges. Zbl. Path. *33* (Göttingen, 1923).

Schmidt, H.: Z. Immun. forsch., *45*, 496 (1926). — *Speransky.*: Grundlagen einer Theorie der Medizin. Berlín.: Dr. Sänger (1935). — *Steinbäcker.*: Münch. med. Wschd. 1403 (1951). — *Stöhr, Ph.*: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Springer (Berlín, 1928).

Thaddea y *Sturm.*: Zbl. inn. Med., *146* (1939). — *Tiselius* y *Kabat.*: J. of Exper Med., *69*, 119 (1939). — *Tschernikowa.*: Reunión de Alergistas (Dresden, 1955).

Went y *Lissak.*: Z. Immun. forsch., *99*, 215 (1941).

Jaqueca y alergia

Alda.: Brit. Med. J., 567 (1920). — *Assmann.*: Dtsch. med. Wschr., 1275 II (1922).

Balyeat y *Brittain.*: Amer. J. Med. Sci., *180*, 212 (1930). — *Balyeat* y *Rinkel.*: Ann. Int. Med., 5, 713 (1931). — *Binswanger.*: Die Epilepsie. Viena y Leipzig 1931). — *Brown.*: Brit. Med. J., 155 (1925). — *Brühl, Meyer* y *Brühl.*: Z. Neur., *75* (1922). — *Buchanan.*: N. Y. Med. J. 45 Amer. J. Med. Sci. 165 (1921).

Coke, F.: *Asthma. Bristol*: J. Wright & Sons (1923). — *Croftan.*: Int. J. Med., 19 (1912). — *Curschmann.*: Münch. med. Wschr., 195; 51 (1921-1922).

Dalsgaard-Nielsen.: Acta allergol. *1*, 21 (Copenhague, 1951). — *Dieckmann.*: Verh. dtsch Ges. inn. Med., *59* (1953). — *Döllken.*: Münch-med. Wschr, 7 (1928). — *Du Bois-Reymond*: Arch. f. Anat (1860).

Eiselsberg.: Wien. Klin. Wschr., 332 (1932).

Friedberger y *Petow.*: Med. Klinik, T. 39 (1927).

Gaensslen.: Med. Klinik 40 (1921). — *Gerson.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 42 (1930); Wien

klin. Wschr, 744 (1932). — *Glaser.*: Amer. J. Dis. Childr., *88*, 92 (1954). *Gowin.*: J. Allergy 3, 557 (1932).

Hahn y *Stein.*: 12.ª Reunión anual de la Asociación de Neurólogos alemanes (1922). *Haig.*: Harnsäure als ein Faktor beim Entstehen von Krankheiten, traducido por Bircher-Benner) (Berlín, 1902). — *Hajos.*: Wiener klin. Wschr, 421 (1930). — *Hansen.*: Allergie 2.ª ed.). Thième, Verlag (Leipzig, 1943). — *Harkavy.*: Arch. Int. Med., *67*, 709 (1941). — *Hoesch.*: Zbl. inn. Med. 49, 945 (1937). — *Hunt.*: Lancet, 1001 *II* (1930).

Kämmerer.: Münch. med. Wschr., núm. 16 (1925). — *Kennedy.*: Int. Clinic. *3*, 41 (1931). — *Klee* y *Grossmann.*: Münch. med. Wschr., núm. 7 (1925).

Laroche.: Nutrition, *3*, 37 (París, 1933). — *Laudenheimer.*: Thre. Gegenw., 6 (1922). — *Lubbers.*: Nederl. Tidschr. Geneesk., 42 (1921). — *Lührs.*: Dtsch. med. Wschr., 150 (1923).

Miller y *Raulston.*: J. Amer. Med. Assoc., *80* (1923). — *Möbius.*: Nothnagel's Handbuch 12, Parte 3. — *Möbius.*: J. de Physiol *4* (1861). — *Müller O.*: Med. Klinik, 29 (1931).

O'Sullivan.: Endocrinology (Springfield, III), *24*, 414 (1939).

Pagniez, Pasteur Vallery-Radot y *Nast.*: Presse méd., 19 (1919). — *Pasteur Vallery-Radot* y *Blamoutier.*: Les Migraines. Masson et Cíe. (París, 1935). — *Pastrovich.*: Giorn. Psichiatr. clin., 445 (1913). — *Petz.*: Z. Neur. Orig., *12* (1912). — *Philips.*: J. Amer. Med. Assoc., 78 (1923).

Remond y *Rouzand.*: Rev. Med.,97 (1921).

Schlesinger.: Schweiz. med. Wschr., 77 (1923). — *Schultze.*: Erg. inn. Med., *21* (1922). — *Sheldon.*: Amer. J. Med. Sci., *190*, 232 (1935). — *Stemmer.*: Fortschr. Ther., T. 6 (1937). — *Stiefler.*: *Dtsch.* Z. Nervenkrankh., *81* (1924). — *Storm van Leeuwen.*: Allergische Krankheiten. (2.ª ed.) Springer (Berlín, 1928). — *Strümpell.*: Lehrb. d. spez. Therapie u. Pathologie d. inn. Krankheiten. F. C. W. Vogel (Berlín, 1930).

Tigges.: Fortschr. Ther., *10*, 40 (1942).

Ulrich, M.: Mschr. Psychiatr. 31 Erg. H. (1912).

Vaughan.: Practice of Allergy. Mosby (San Luis, 1939). — *Venzmer.*: Med. Welt, 249, 315 (1942) y (1943). — *Villey, Buvat* y *Pochon.*: Revue neur., *70*, 32 (1938).

Widal, Pasteur Vallery-Radot y *Hamburger.*: Les Migraines Massan et Cie. (París, 1935).

Epilepsia y alergia

Allers.: Z-Neur., *4* (1912).

Binswanger.: 6.ª Reunión anual de la Asociación de Neurólogos alemanes (Hamburgo, 1912). *Bolten.*: Nederl. Tidschr. Geneesk. (1913); T. 25 Mschr. Psychiatr. 33 (1913). — *Bumke.*: Genuine Epilepsie. En Krankheiten des Nervensystems. (Parte II). Springer (Berlín, 1939). — *Burr.*: J. Amer. Med. Assoc., *62* (1914).

Coke.: Asthma. Wright & Sons (Bristol, 1923).

Davison.: Congreso Intern. de Alergia (Zurich, 1951). — *Dattner.*: Nervenarzt, *4*, 573 (1931). *De Crinis.*: En Kraus-Brugsch: Spezielle Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten. Urban u. Schwarzenberg (Viena, 1924).

Edgeworth.: Brit. Med. J., 78 II (1920). — *Ely.*: Arch. of Neu., *24*, 943 (1930).

Falkenhain.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., *31* (1914). — *Fischer.*: *En Bauer, Fischer* y *Lenz.*: Menschl. Erblichkeitslehre u. Rassenhygiene. (Munich, 1927). — *Fraenkel.*: Zbl. Gynäk., 37 (1924). — *Frick, E.*: Antritts vorlesnng, Univers. nervenklinik, Müncheu, Deutsch, med. Wschr (1957).

Gelma.: Rev. med., 26 (1913). — *Gordinier.*: Discusión de *Kennedy*: Arch of Neur., *15*, 1 (1926). — *Goudberg.*: Z. Neur., *89* (1924).

Haig.: Harnsäure als Krankheitsfaktor.. (Traducido por Bircher-Benner) (Berlín, 1902). — *Hartmann.*: Verh. dtsch. Nervenärzte. Dtsch. Z. Nervenheilk., 15 (1912). — *Hartmann* y *Di Gaspero.*: Dtsch. Z. Nervenheilk., 15 (1912).

Kauffmann.: Die Epilepsie. Jena: Gustav Fischer. — *Kennedy.*: Arch. of Neur., *15*, 1 (1926). — *Kraus.*: Dtsch-med-Wschr. (1920).

Lennox, O'Connor y *Wright.*: Wrch. of Neur., *11* (1924). — *Lenz.*: *En Bauer, Fischer* y *Lenz.*: Menshl. Erblichkeitslehre u. Rassenhygiene. (Munich, 1927). — *Loewe.*: Z. Neur., 7 73 (1911).

Meyer y *Brühl.*: Z. Neur., *75* (1922).

Oberholzer.: Z. Neur. Orig., *16* (1913). — *Orzechowski.*: Epilepsia, *4* (1913).

Pagniez y *Lieutaud.*: Presse med., 693 (1919). — *Pfeiffer* y *Albrecht.*: Z. Neur., *4*, T. 8 (1912). — *Pfeiffer* y *De Crinis.*: Z. Neur. Orig., *18* (1913).

Rüdin.: Z. Neur., *8* (1924).

Schultz, J. H.: Mschr. Psychiatr., *35* (1914). — *Seegal* y *Loeb.*: J. of exp. Med., *84*, 211 (1946). — *Stauder.*: citado por Bumke. — *Storm van Leeuwen.*: Allergische Krankheiten. (2ª ed.) Springer (Berlín, 1928). — *Strauss.*: En *Salzmann.*: Röntgenbehandlung innerer Krankheiten. Lehmann (Munich, 1923). — *Strehler.*: Schweiz. med. Wschr., 30 (1951).

Tudoren.: Cfl r. Soc. Biol., *87*, 27 (París, 1922).

Walker, V. B.: Acta allergol. *1*, 138 Copenhague (1954). — *Wallis, Mackenzie* y *Nicol.*: Lancet, 204 (1923). — *Wuth.*: Z. Neur. *97*, 172 (1925).

26

La importancia de las reacciones alérgicas en la génesis de las afecciones inflamatorias agudas del sistema nervioso

H. Pette y G. Kersting)

Allegranza, A. y *A. Rovescalli.*: Biologica Latina VI, Supl. II (1953). — *Alvord, E. C.*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., *67*, 459 (1948). — *Alvord, E. C.*: J. of Immun., *61*, 355 (1949). — *Alvord, E. C.* y *L. D. Stevenson.*: Assoc. Res. Nerv. Ment Dis., *28*, 99 (1950).

Bannwarth, A.: Arch. Psychiatr., *115*, 566 (1943); *180*, 531 1948); Ärztl. Wschr., *3*, 581 y 630 (1948). — *Bastiaanse*, van *B., J. Bijl* y *J. Terburgh.*: Bull. de l'acad. de méd. de Paris, *94*, 815 (1925). — *Birk, K.*: Münchn. med. Wschr., *II*, 1142 (1932). — *Borremans.*: Brux. Méd., *11*, 1022 (1931). — *Bogaert*, L. van: Rev. neur., *58*, 1 (1932).

Ferraro, A.: Ponencias del I Congreso Intern. de Neuropatología, Rosenberg y Sellier (Turín). Vol. I, págs. 211 y sigs. (Roma, 1952). — *Ferraro, A.* y *G. A. Jervis.*: Arch .of Neur., *43*, 195 (1940). — *Ferraro, A.* y *C. L. Cazzullo.*: J. of Neuropath., *7*, 235 (1948). — *Ferraro, A.*: y *L. Roizin.*: J. of Neuropath., *13*, 61 (1954). — *Finley, K. H.*: Arch. of Neur., *37*, 1047 (1938). — *Folch, J.* y *M. D. Lees.*: J. of Biol. Chem., *191*, 807 (1951). — *Freund, J.*: Annual Rev. Microbiol., *1*, 291 (1947). — *Freund, J.* y *K. Mc Dermott.*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., *49*, 548 (1942). — *Freund, J. E. R. Stern* y *T. M. Pisani.*: J. of Immunol., *57*, 179 (1947). — *Frick, E.* y *F. Lampl.*: Z. Hyg., *137*, 130 (1953).

Glanzmann, E.: Schweiz. med. Wschr., *57*, 145 (1927) y *59*, 825 (1938). — *Good, R. A.*: J. of Neuropath., *9*, 87 (1950). — *Gozzano, M.*: Mschr. Psychiatr., *120*, 326 (1950).

Halpern, B. N., I. Bertrand y *F. Lhermitte.*: Presse Méd., 648 (1950). — *Haymaker, W.*, y *Kernohan, J. W.*: Medicine, *28*, 59 (1949). — *Heitmann, R.* y *Mannweiler, K.*: III Congreso Europeo. Alergiología. Ret. Comm. Vol. I, 510. (Florencia, 1956). — *Heitmann, R., G. Kersting* y *Pette E.*: Dtsch. Med. Wschr., *82*, 1183 (1957). — *Hurst, E. W.*: J. of Hyg., *32*, 33 (1932).

Jacob, H.: Foftschr. d. Neurol. u. Psychiatr., *24*, 244 (1956); *24*, 651 (1956). — *Jervis, G. A.* y *H. Korprowski.*: J. of Neuropath., *7*, 309 (1948).

Kabat, E. A., A. Wolf, y *A. E. Bezer.*: Science, *104*, 362 (1956); J. of Exper. Med., *85*, 117 (1947); *88*, 417 (1948); *89*, 295 (1949); Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., *28*, 113 (1950). — *Kahle, W.*: Zbl. Neur., *130*, 185 (1954). — *Kersting, G.*: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. *61*, 325 (1955). — *Kersting, G.* y *E. Pette.*: Dtsch. Z. Nervenheilk., *174*, 283 (1956; *176*, 387 (1957). *Krücke, W.*: Mschr. f. Kinderhlk., *100*, 182 (1952). — *Krücke, W.*: En *Lubarsch, O., Henke, F.* y *Rössle, R.*: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Vol. *13*, parte V, pág. 1 y sigs. Springer-Verlag (Berlín, 1955).

Lumsden, C. E.: Brain, *72*, 198 (1949). — *Lumsden, C. E., Kabat, E. A., Wolf A. Y Bezer, A. E.*: J. of Exper. Med., *92*, 253 (1950).

Morgan, J. M.: J. Bacter., *51*, 53 (1946); J. of Exper. Med., *85*, 131 (1947).

Pette, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Thième, Verlag. Leipzig (1942). — *Pette, H.*: Ponencias del I Congreso Intern. de Neuropatología. Rosenberg y Sellier (Turín). Vol. I, págs. 187 y sigs. (Roma, 1952). — *Pette, H.*: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., *55*, 243 (1949). — *Pette, H.*: Münch. med. Wschr., *75*, 207 (1928). — *Pette, H.*: Handb. d. Neurol. *13*, 259 (1936). — *Pette, H.*: Dtsch. med. Wschr., *65*, 487 (1939). — *Pette, H.*: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., *61*, 322 (1955). — *Pette, E.* y *H.*: Klin. Wschr., 713 (1956). — *Pette, H.* y *Kalm, H.*: En Handb. d. inn. Med. (*Mohr-Staehelin*), (4.ª ed.) parte III, Neurologie, págs. 106 y 270. Springer (Berlín, 1953).

Rivers, T. M. y Schwentker, F. F.: J. of Exper. Med., *61*, 689 (1935). — *Rivers, T. M., Sprunt, D.* y *Berry, G. P.*: J. of Exper. Med., *58*, 39 (1933).

Siegert, R.: Mschr. Kinderhlk., *100*, 181 (1952). — *Spatz, H.*: En: Handb. Geisteskrankheiten (Bumke), parte especial tomo *13*, 156 (1930). — *Spielmeyer, W.*: Zschr. f. Hyg. u. Infektionskrkh., *113*, 170 (1931).

Uchimura, Y., Shiraki, H. y Haruhara, Ch.: Psychiatr. jap., *56*, 10 (1955).

Volland, W.: Virch. Arch., *315*, 173 (1948).

Waksman, B. H. y Adams, R. D.: J. of Exper. Med., *102*, 213 (1955); J. Neuropath., *15*, 293 (1956). — *Waksman, B. H., Porter, H., Lees, M. D., Adams, R. D.* y *Folch, J.*: J. of Exper. Med., *100*, 451 (1954). — *Waksman, B. H.* y *Morrison, L. R.*: J. of Immunol., *66*, 421 (1951). — *Wolf, A.*: Ponencias del I Congreso Intern. de Neuropatología Rosenberg y Sellier (Turín). Vol. I, págs. 121 y sigs. (Roma, 1952). — *Wolf, A., Kabat, E. A.* y *Bezer, A. E.*: J. of Neuropath., *6*, 333 (1947); Amer. Neurol. Assoc. Atlantic City (15, 6. 1948).

27

Alergia y Patología de la totalidad

(F. Arasa)

Abramson, H.: Annals of Allergy, 2, 145 (1956); 14, 375 (1956). — *Abramson, H.*: New York State Jour. Med., 56, 3.361 (1956). — *Abramson, H.*: Rev. Argentina Alergia, 5, 181 (1958). *Abramson, H.*: Ann. of Allergy, 17, 576 (1959). — *Ado, A.*: Dtsch. Gesundheiswessen, 1.345 (1952). — *Alexander, H.* y *French*: Psychosom. Med. (Nueva York, 1941). — *Arasa, F.*: Ponencia en las Sociedades de Endocrinología y Psiquiatría (Barcelona, 1948). — *Arasa, F.*: Ensayo de una Teoría Unificada de la Medicina (Barcelona, 1955). — *Arasa, F.*: Folia Clínica Int., 5, 173 (1959). — *Arasa, F.*: Review of Allergy and Appl. Immunology (*en prensa*). — *Arasa, F.*: Folia Clínica Int. (*en prensa*).

Bargmann, W.: Das Zwischenhirn Hipophysensystem (Berlín, 1954). — *Bennet-Kraft* y cols.: Annals of Allergy, 2, 168 (1957). — *Berger, A.*: Premier Congrés Int. d'Allergy (Zurich, 1951). *Bergmann, G. v., Bethe, A.* y cols.: Handbuch der Normalen u. Pathol. Physiol. (Berlín, 1925).— *Bergmann, G. v.*: Funktionelle Pathologie (Berlín, 1936). — *Bergmann, G. v.*: Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft, f. Innere Med., T. 55. — *Bergmam, G. v.*: Folia Clínica Int., 1, 1 (1951). — *Berussien, A.*: Premier Congrés Int. d'Allergy (Zurich, 1951). — *Birkmayer, W.*: Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie (Munich, 1958). — *Bleuler, M.*: Premier Congrés Int. d'Allergy (Zurich, 1951). — *Bohrod, M.*: Precier Congrés Int. d'Allergy (Zurich, 1951). — *Boss, M.*: Psychosomatische Medizin (Berna, 1954). — *Brow, E. A.*: Folia Clínica Int. 8, 281 (1956). — *Brown, E. A.*: Journal Allergy, 28 365 (1957). — *Burden, S.*: Ann. Int. Med., 48, 1.283 (1955). — *Burgi, S.*: Regulations Neurovegetatives (París, 1953). — *Bykoso, K.* y *Kurzin, I.*: Klinische Med., T. XXXII, n.º 9. — *Bykow, K. y Wassjutotschkin, W.*: Phisiologish, Zschr. der UDRRS 5, XV (1954). — *Bykow, K.*: Tag. d. Unionsgessellschaft Phisiol. Biochemiker u. Pharmakologen, 19, V (Kiew, 1055). — *Bykow, K.*: Jour. of Higher Nervous Activity, 5, 449 (1955).

Cabaleiro Goas, M.: Temas psiquiátricos (Madrid, 1959). — *Cocke, R.*: Allergy (Filadelfia, 1947). — *Carboz, R.* y *Droz, G.*: Schweiz. med. Wschr., 1 (1959).

Chester, L.: The Central Nervous System and Behavior (Nueva York, 1958).

Daskalov y *cols.*: Allergie und Asthma, 5, 193 (1959). — *Davison, H.*: Premier Congrés Int. d'Allergy (Zurich, 1951). — *Dumbar, F.* y *cols.*: Psychosomatic Medicine (Nueva York, 1955).

Ederle, W.: Allergy und Nervensystem (Stuttgart, 1947). — *Eppinger, H.*: Permeabilitäts Pathologie (Viena, 1949).

Filipp, G. y *Szentivanyi, A.*: Allergie und Asthmaforschung, T. 1 (Leipzig, 1957). — *French, I.*: Int. Arch. of Allergy and Appl. Immunol., 1, 28 (1950). — *Freud, S.*: Gesammelte Schriften Psychoanalyt. (Viena). — *Fuchs, E.* y *Grouemeyer, W.*: Allergy und Asthma, 3, 361 (1957).

Giocoli, G.: Folia Clínica Int., 3, 123 (1956).

Haisch, E.: Hippokrates, 27, 40 (1957). — *Hajos, K.*: Allergie und Asthmaforschug, T. 1 (Leipzig, 1957). — *Halpin, L.*: Annals of Allerfy, 315 (1957). — *Hansel, F.*: Clinical Allergy (San Luis, 1953). *Hansen, K.*: Schriftenreine f. Ganzheitsmedizin, Tomo 9. — *Hansen, K.*: Allergy (Stuttgart, 1957). — *Hess, W. R.*: Das *wischenhirn (Berna, 1954). — *Hilgard, E.* y *cols.*: Psychoanalysis as Science (Stanford, 1952). — *Hoff, F.*: Klinische Physiologie und Pathologie (Stuttgart, 1950). — *Hoff, H.* y *Spiel, W.*: Med. Klinik., 15, 639 (1956). — *Hollman, W.*: Allergy und Asthma, 3, 359 (1957). — *Hollmann, W.*: Hippokrates, 4, 4 (1957). — *Horley, W.*: The Central Nervous System and Behavior (Nueva York, 1958).

Ingham, H. y *Love, L.*: The Process of Psychotherapy (Nueva York, 1954). — *Iwanow-Smolenski, A.*: Verlag der Akademie der Wissenschaften der UDRRS (Moscú, 1952).

Jacquelin, Roman: Semaine Hôp., 1858 (1950). — *Jores, A.*: Folia Clínica Int., 7, 260 (1958). — *Jores, A.*: Folia Clínica Int., 9, 357 (1958).

Kallós, P.: Fortschritter der Allergielehre (Basilea, 1958). — *Kammerer, H.*: Arbeit und Gesundheit, Cuad. 49 (Stuttgart, 1953). — *Kammerer, H.*: Handbuch der Innere Medizin de G. v. Bergmann, Tomo VI (Berlín, 1954). — *Katsch, G.*: Dtsch. med Wschr., 80 1125 (1955). *Kleinsorge, H.*: Allergie und Asthmaforschunf, Tomo I (Leipzig, 1957). — *Krasushi, I.*: Ucitelskaja gazeta, 2, VIII (1952). — *Kretschmer, E.*: Medizinische Psychologie (Stuttgart, 1956). *Kurzin, I.*: 19 Intern. Phisiol. Congress (Montreal, 1953).

Laín Entralgo, P.: La Historia Clínica (Barcelona, 1956). — *Lashley, K.* y *Wade, M.*: Psychol. Rev., 53, 71 (1946). — *Letterer, E.*: Allergie und Astrhmaforschung, Tomo I (Leipzig, 1957). — *Letterer, E.*: Allergie und Asthma, 12, VI (1959). — *Liddell, H.* y *cols.*: The Central Nervous System and Behavior (Nueva York, 1958). — *López Botet, E.*: IV Congreso Nacional de Alergia (Barcelona, 1956).

Magoun, H. y *cols.*: The Central Nervous System and Behavior (Nueva York, 1958). — *Mark R.*: Klinik und Therapie der Vefetative Dystonie (Viena, 1954). — *Miller, M.*: Int. Arch. Allergy and Appli. Immunol., 1, 40 (1950). — *Miller, H.* y *Baruch, D.*: Premier Congrés Int. d'Allergy (*urich, 1951). — *Miller, H.* y *Baruch, D.*: The Practice of Psychosomatic Medicine (Nueva York, 1956). — *Mitscherlich, A.*: Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft f. Innere Med., 55. — *Mitscherlich, A.*: Premier Congrés International d'Allergy (Zurich, 1951). — *Mohr*: Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft f. Innere Med., Tomo 55.

Noelpp, E.: Helvetica Medica Acta, 18, 142 (1951).

Ortiz de Landazuri, E.: Personalidad Alérgica (Sevilla, 1951).

Parish, F.: Medical Times, 86, 211 (1958). — *Pasteur Vallery-Radot*: Pathologie Médicale (París, 1950). — *Pawlow, I.*: Lectures in conditioned Reflex (Nueva York, 1928). — *Pawlow, I.*: Selected Works (Moscú). — *Peltz, H.*: Medizinische, 41, 1491 (1957). — *Pende, N.*: Patologia Medica Funcionale (Roma, 1949). — *Pende, N.*: Folia Endocrinologica, IX, II (1956). — *Pende, N.*: Folia Clínica Int., 7, 265 (1958). — *Pende, N.*: Folia Clínica Int., 1 1 (1959). — *Pende, N.*: Folia Clínica Int., 7, 255 (1959). — *Petelina, W.*: Setschenow Zschr. Physiol., 38, 5 (1953). *Pette, H.*: Die akut eutzündlichen Erkrankungen des Nervensystem (Leipzig, 1942). — *Prigal, S.*: New York State Jour. of Med., 15, 3316 (1958).

Ricker, G.: Allgemeine Pathophysiologie de *A. Speransky* (Stuttgart, 1948). — *Rössle, R.*: En *Hansen*: Allergie, G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Rost, C. A., Findeisen, D.* y *cols.*: Praktikum der allergischen Krankheiten (Leipzig, 1958). — *Rothman, J.*: Int. Arch. Allergy, 1306 (1951).

— — —

Sankow, L.: Sowjetskaja Pedagogika, 1, 47 (1952). — *Scheiffarth, F.*: Ergebnisse der Medizinischen Grundlagenforschung, Tomo I (Stuttgart, 1956). — *Schemengler, E.*: Asthma Bronchiale (Stuttgart, 1959). — *Schoewel, G.*: Allergy und Asthma, 3, 177 (1957). — *Schultz, I. H.*: Kongres Deutsche Gessellschaft f. In. Med., Tomo 59. — *Schultz, J. H.*: Das Autogene Training (Stuttgart, 1950). — *Schultz, J. H.*: Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie (Munich, 1958). — *Selye, H.*: Dtsch. med. Wschr., 76, 1003 (1951). — *Sepp, J.*: Klinische Med., 7, 12 (1954). — *Sergijewski, M.*: 19 Intern. Phisiol. Congress (Montreal, 1953). — *Shermann, W.* y *Kessler, W.*: Allergy in Pediatric Practice (San Luis, 1957). — *Siebeck, R.*: Medizin in Bewegung. G. Thième (Stuttgart, 1953). *Edición española*: "Medicina en movimiento". XX-554 páginas. Editorial Científico-Médica (Barcelona, 1957). — *Sturm, A.*: Arbeit und Gesundheit, Cuad. 49 (Stuttgart, 1953). — *Sturm, A.*: Folia Clínica Int., 3, 148 (1954). — *Sylla, A.*: Allergie und Asthma, 358, IV (1958). — *Sylla, A.*: Allergie und Asthma, 12, VI (1959). — *Szentivanyi, A.* y *Szekely, J.*: Annals of Allergy, 14, 259 (1956). — *Szentivanyi, A.* y *Szekely, J.*: Allergie und Asthmaforschung, T. 1 (Leipzig, 1957).

Tochtermann, W.: Folia Clínica Int., 8, 346 (1958). — *Tyler Brown, G.*: Medical Progress, 179 (Nueva York, 1957).

Urban, H. y *Sandri, B.*: Folia Clínica Int., 8, 359 (1951).

Vaughan, W.: Practice of Allergy (San Luis, 1948). — *Wazuro, E.* y *Schibanow, A.*: Setschenow Zschr. Physiol., 39, 375 (1953). — *Weis, E.*: Int. Arch. of Allergy and Appl. Immunol., 1, 4 (1950). — *Weiss, E.* y *Englisch, O.*: Medecine Psychosomatique (Neuchatel, 1952). — *Weizsaecker, V. v.*: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Innere Med., Tomo 55. — *Weizsaecker, V. v.*: Pathosophie (Göttingen, 1956). — *Weitbrecht, H.*: Kritik der Psychosomatik (Stuttgart, 1955). — *Winkler, W.*: Zschr. f. Psycho-Somatische Med., 1, 7 (1956), — *Winkler, W.*: Med. Klinik, 14 (1958). — *Withers* y *Hale*: Annals of Allergy, 14, 384 (1956). — *Wittich, F.*: Folia Clínica Int., 7, 236 (1957). — *Woronin, L.*: Acta physiologica polonica, 3, 9, (1952).

Zimmermann: Landarzt, 16, 460 (1957). — *Zina, G.* y *Bonu, G.*: *En* Therapeutique Dermatologique et Allergologique (París, 1957).

28

La alergia en el trópico

(M. Salazar Mallén)

Apley, J. y *Grant, G. H.*: Lancet, 1:81 (1945). — *Augustine, D. L.* y *Lherisson, D.*: A. J. Hyg., 43:38 (1946).

Baker, Julia: Anns. of Allergy., 6:33 (1948). — *Bass, O. M. H.*: A. J. Dis. Child., 62:68 (1941). — *Black, J. H.* y *Braden, H.*: J. of Allergy, 8:39 (1936). — *Blackaller, A.*: Alergia, 2: 148 (1955); 3:63 (1955). — *Blue, J. A.*: J. of Allergy, 17:97 (1946). — *Brown, A., Griffitts, T. H.* y *Duremforth, L. Y.*: South Med. J., 31:590 (1938). — *Brunt, D.*: "Climatología". Ed. Espasa-Calpe (Madrid-Barcelona, 1948).

Cadrecha, A. J. y *Quintero Fossas, J.*: Rev. Med. Ciar. Habana, 44:411 (1939). — *Cadrecha, A. J.* y *Fernández Castro, J.*: J. of Allergy, 26:150 (1955). — *Cabrera, H. F.* y *D'Abrera, V.*: Tr. Royal Soc. Trop. Med. and Hyg., 33:373 (1946). — *Castellani, A.*: J. Trop. Med., 41:98 (1938). — *Coutinho, A.*: Am. Int. Med., 44:80 (1956) (incluye abundante bibliografía). — *Cueva, J.*: Rev. Méd. Hosp. Gral. Med., 13:462 (1950).

Dalrymple, W.: New England J. Med., 252:585 (1955). — *Derbes, V. J.* y *Engelhardt, M.*: Am. J. Med. Soc., 205:675 (1943). — *Durham, O. C.*: J. of Allergy, 12:307 (1940).

Emerson, K.: U. S. Naval Med. Bull., 42:118 (1944). — *Evans, T.* y *Ruiz, A.*: Ann. of Allergy, 13:189 (1955).

Fogel, R. H. y *Huntington, R. W.*: U. S. Naval Med. Bull., 43:263 (1944).

Gay, L. N., Curts, H. y *Norris, T.*: Bull. John Hopkins Hosp., 68:179 (1941). — *González Herrejón*: *En* "Curso de Dermatología Tropical" (México, 1945). — *Grana, P. C.*: Arch. Ophtalmol., 35:421 (1946). — *Greco, J. B.* y *Oliveira Lima, A.*: J. of Allergy, 15:138 (1944).

Harsh, A. F.: V Congreso Intern. de Alergia (Zurich, 1951). — *Hemming, G. R.*: Med. J. Australia, 43:501 (1956). — *Hill, W. R.* y *Rubenstein, A. D.*: J.A.M.A., 138:737 (1948). — *Hodes, P. J.* y *Wood, F. C.*: Brit. Med. J., 1:801 (1947). — *Hsu, H. F.* y *Ameel, D. Fs.* Am. J. Trop. Med. and Hyg., 5:841 (1956). — *Huntington, R., Eichold, S.* y *Scott, O.*: Am. J. Trop. Med., 30:873 (1950). — *Hunter, E. A.*: Brit. Med. J. 1:801 (1947).

Isabella, Concepción: Phillipine J. Soc., 9:509 (1914).

Jackson, W. P. U.: Brit. Med. J., 1.298 (1946). — *Jiménez Díaz, C.*: "El asma y otros estados alérgicos" (España, 1930).

Kahn, D. y *Frezzi, M.*: Alergia, 4:91 (1957). — *Kailin, E., Davidson, A. C.* y *Walzer, M.*: J. of Allergy, 18:373 (1947). — *Kissin, M.* y *Adleman, R.*: Am. J. of Trop. Med., 28:797 (1948).

Mainzer, F.: J. of Allergy, 10:349 (1938). — *Martínez Báez, M.*: Curso de Dermatología Tropical (México, 1945). — *Mazzotti, L.*: Rev. Inst. Sal. Enf. Trop., 13:279 (1953. — *Mojumdar, N. G.*: Calcuta M. J., 41:240 (1944). — *Myers, W. A.*: J. of Allergy,, 27:531 (1956).

Nagaty, H. F., Moawad, M. B. y *Salem, S.*: Am. J. Trop. Med. and Hyg., 6:266 (1957).

O'Conner y *Hulse, C. R.*: J. Pub. Health and Trop. Med., 11:167 (1935). — *Ordman, D.*: South African M. J., 19:142 (1945).

Paulson, G. A.: N. J. Med. Bull., 5:197 (1942). — *Perlingiero, J. G.* y *Gyorgy, P.*: Am. J. Dis. Children, 73:34 (1947).

Quintero Fossas, J.: *En* "Regional Allergy", pág. 135. Thomas (1955).

Rifkin, H. y *Eberhard, T. P.*: Ann. Int. Med., 25:325 (1946). — *Rocha* y *Silva, M.*: *En* "Histamina e Anafilaxia", pág. 221. Edigraf. (Sao Paulo, 1946). — *Rodríguez, B. H.*: Alergia, 5:19 (1937).

Sanjivi, K., Thiruvengadam, K. y *Friedman, H.*: Am. J. Dis. Chest, 28:76 (1955). — *Sams, W. M.*: Arch. Dermatol. and Syphilol., 44:571 (1941). — *Schwartz, L.*: Arch. Dermatol. & Syphilol., 37:631 (1938). — *Silva Lacaz, Ernesto Mendes, R. J. R., Pinto, Cardoso, T.* y *Lucchetti, L.*: Alergia, 3:121 (1956). — *Snow, J. S.* y *Harley, R. D.*: Arch. Dermat. & Syphilol., 49:236 (1944). — *Sulzberger, M. B., Herman, F., Borota, A.* y *Strauss, M. B.*: J. Invest. Dermatol., 21:293 (1953).

Teer Heege, T. H.: Geneesk, Tijdschr. v Nedee-Inde, 81:123 (1941).

Van der Sar A.: Am. Rev. Tuberc., 53:440 (1946). — *Vivó, J. A.*: "Geografía de México". Fondo de Cultura Económica (México, 1949).

Warren, V. G.: Am. J. Hyg., 45:299 (1947). — *Warren, V. G., Warren, J.* y *Hunter, G. W.*: Am. J. Hyg., 43:164 (1946). — *Weingarten, R. J.*: Lancet, 1:103 (1943). — *Wilson, H. T. H.*: Brit. Med. J., 1:877 (1946). — *Wright, D. O.* y *Gold, E. M.*: Arch. Int. Med., 70:303 (1946).

Zarrow, M. y *Rifkin, H.*: Am. J. Hyg. Med. Sciences, 211:97 (1946). *Zinn, N.*: J. of Allergy, 13:387 (1941).

30

La alergia en Dermatología

(F. de Dulanto)

DERMATITIS ATÓPICA

Alvarez Sáinz de Aja, E.: Medicamenta, 36, 301 (1950). — *Aron-Brunetière, R.*: Annales Dermatologie, 83 (1956).

Baer, R. L. y *Witten, V.*: Atopic Dermatitis. Year Book of Dermatology, pág. 144 (1957-58).

Clyman, S. G.: Postgrad. Med., 21, 309 (1957). — *Coca, A. F.*: IX Congreso Intern. Dermatología (Budapest, 1935).

Dulanto, F. de.: Rev. Clin. Española, 57, 19, 1956. — *Dulanto, F. de* y *Sánchez-Muros, J.*: La asociación hidrocortisona-bacitracina-neomicina en terapéutica local. Anales de Medicina y Cirugía, 32, 135 (1956).

Engman, P.: Atopic Dermatitis. Arch. Dermat., 44, 429 (1941) y 46, 337 (1942). — *Eyster, W. H., Roth, J. M.* y *Kierland, R.*: Studies on Peripheral Vascular Response of Patients with Atopic Dermatitis. Journ. Investigat. Dermat., 18, 37 (1952).

Fox, M. J. y *Pica, V. B.*: Treatment of Eczema Vaccinatur by Specific Gamma-globulin. Wisconsin Med. J., 55, 972 (1956).

Galdó Villegas, A.: Eczema infantil. — "Lecciones de Cátedra" (Barcelona, 1957). — *Gans, O.*: Prurigo de Besnier. Actas dermosifiliogr., 47, 543 (1955-56). — *Gaté, J.*: A propos des dermatites atopiques. — Dermatologica, 115, 223 (1957).

Hill, L. W.: Nomenclature, Classification and Pathogenesis of Eczema in Infancy. A.M.A. Arch. Dermat., 66, 212 (1952). — *Hill, L. W.*: Atopic Dermatitis. Journ. Pediatr., 47, 141 (1955). *Horaçek, J.*: Hypogammaglobulinemia in Infantile Eczema. Czekosloc. Dermat., 32, 197 (1957).

Ingram, J. T.: Besnier's Prurigo: An Ectodermal Defect. — Brit. J. Dermat., 67, 43 (1955).

Kalz, F. y *Witkower, E. D.* y colabs.: Studies on Vascular Skin Responses in Atopic Dermatitis: Influence of Psychologic Factors. Journ. Invest. Dermat., 29, 67 (1957). — *Kesten, B. M.*: Eczema Allergic in Infants and Children. Current Therapy. Saunders ed., pág. 420 (1957). *Klücken, N.*: Climatic Effects on Exudative Eczematoid (*Rost*). Hautarzt, 6, 220 (1955). (Ref. Year Book of Dermat., 1955-56.)

Lewis, G.: Dermatología Clínica. Trad. Esp. Profs. *Vilanova* y *Dulan*to. Ed Salvat (1956).— *Lobitz, W.* y *Jillson, O. F.*: Anecdotes of an Agnostic Allergist. A.M.A. Arch. of Dermat., 78, 458 (1958).

Marchionini, A.: Neurodermitis, atopische Dermatitis, und Spätexudatives Ekzematoid. — Fortsch. der Prakt. Dermatologie Springer, ed. 1952. — *Meara, R. H.*: Skin Reactions in Atopic Eczema. — Brit. J. Dermat., 67, 60 (1955).

Obermayer, M. E.: Neurodermatitis. — Current Therapy. Saunders. ed., p. 422 (Filadelfia, 1957). — *Osborne, E. D.* y *Murray, P. F.*: Atopic Dermatitis: Study of its Natural Course and of Wool as Dominant Allergenic Factor. A.M.A. Arch. of Dermat., 68, 619 (1953).

Ray Bettley, F.: Skin Diseases in General Practice. — The Practitioner ed. (Londres, 1949). *Rothman, Sh.*: Physiology and Biochemistry of the Skin. Chicago Univ. Press. (1955).

Shelley, W. B. y *Arthur, R. P.*: The Neurohistology and Neurophysiology of the Itch Sensation in Man. — A.M.A. Arch. of Dermat., 76, 2 (1957). — *Sulzberger, M. B.* y *Baer, R. L.*: Some Common Errorsin Diagnostic and Management of Skin Diseases. Year Book of Dermatology, pág. 7 (1951); Year Book of Dermatology, pág. 135 (1952). — *Sulzberger, M. B.* y *Wolff, J.*: Essentials of Dermatology. — Year Book ed. (Chicago, 1952).

Tuft, L.: Inhalant Allergens in Manafement of Ttopic Dermatitis. AMA Am. J. Dis. Childhood, 89, 210 (1955). — *Tzanck, A.* y *Sidi, E.*: Les Dermatoses Allergiques. Masson ed. París.

Vilanova, X.: La hidrocortisona en terapéutica dermatológica. Med. Clínica, 28, 297 (1957).

Weber, R. G., Kierland, R. y cols.: Further Contr. in Vascular Physiol. of Atopic Dermatitis, Journ. Invest. Dermat., 24, 19 (1955).

URTICARIA

Abramson, H. A. y colaboradores: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38, 65 (1938). *Arjona, E.* y *Ales, J. M.*: Anafilaxia y alergia. III Ponencia. I Congreso Nacional de Alergia (Madrid, 1949). *Adam* y colaboradores: Quart. J. Exp. Phys., 36, 49 (1950).

Bolam, R. M.: Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 4, 388 (1958).

Crow, K. D. y *Wallace, H. I.*: Allergy and the Dermatologist. Practitioner. Vol. 178, número 1068, pág. 680 (1958).

Drill, V. A.: Pharmacology in Medicine. Ed. McGraw-Hill, Book Company, Inc. (1985).

Emmelin, N. y *Feldberg, W.*: J. Phys., 106, 940 (1947).

Flandin, Ch., Poumeau-Delille, G. y *Soulie, P.*: L'urticaire. Nouvelle Pratique Dermatologie, 5, 1-35. Masson et Cie. (París, 1936). — *Frouchtman, R.*: Urticaria y edema angioneurótico. Ed. Paz Montalvo (Madrid, 1953).

Haas, R.: J. Maine Med. Ass., 48, 85 (1957). — *Hansen-Pruss, O. C.*: Allergy, 2, 44 (1949). *Hansen, K.*: Tratado de alergia (Barcelona, 1946).

Jiménez Díaz, C.: El asma y otras enfermedades alérgicas (Madrid, 1932); Algunos problemas de Patología interna (Barcelona, 1944). — *Jiménez Díaz, C.* y *Lorente, L.*: Rev. Clín. Esp., 22, 276 (1946). — *Jiménez Diaz, C.* y *Lahoz, C.* y *F.*: El asma en España. Ponencia (Madrid, 1949).

Katz, G. y *Cohen*: J. A. M. A., 117, 1782 (1941).

Lindemayr, W.: Probleme der cutan-vasculären Allergie, dargestell am Beispiel der Urticaria und der Arzneimittelexantheme. Hautarzt., 9, 467 (1958). — *Lewis, G. M.*: Dermatología Clínica. Salvat Ed., S. A. (Barcelona, 1956).

Marshall, P. B.: J. Phys., 102 (1943).

Nilzen, A.: Acta Dermatológica, 27 suplem., 17 (1947).

Perianes, J., Argona, E y otros: Rev. Clín. Esp., 31, 85 (1948). — *Peters, G. A.* y *Silverman, J. J.*: Arch. Inte. Med., 77, 526 (1946).

Rose, B.: J. Allergy, 12, 327 (1941); J. Clin. Invest., 20, 419 (1941); Proc. First Cl. ACTH., 491 (Toronto, 1950).

Serafini, U.: La pollinosi (Roma, 1950). — *Serafini, U.* y *Giunchi, G.*: Giorn. Clin. Med., 27, 702 (1946). — *Smith, V. M.*: New-England J. Med., 257, 447 (1957).

Torök, L.: Handbuch der Haut und Geschlechkrankheiten, de *Jadassohn*, 6/1, 145. Springer, ed. (Berlín, 1928).

Ungar, G.: Com. R. Soc. Biol. París, 124, 1204 (1947).

Vilanova, X.: Conf. en el curso de "Síndromes febriles" (Barcelona, 1952).

Welch, H.: New York Medical Encyclopedia, Inc., pág. 296 (1957-58).

Zimmerman, M. C.: A.M.A. Arch. of Dermat., 79, 1 (1959).

31

Dermatitis por contacto

(G. L. Waldbott)

Brinton, H. P.: Industrial Med., *13*:514 (1944).

Strauss, H. W.: J. Allergy, *2*:137 (1931). — *Schwartz, L., Tulipan, L.* y *Peck, S. M.*: Occupational Diseases of the Skin, pág. 292. Lea & Febriger (Filadelfia, 1947).

Waldbott, G. L.: Contact. Dermatitis. Charles C. Thomas (Springfield, 1953).

32

La alergia en Oftalmología

(J. Casanovas)

Arjona Trapote: Arch. S. O. H. A., 3, 47 (1943).

Bab: Deutsche Med. Wochenschr., II, 10 (1933).

Casanovas y *Bruix*: Arch. S. O. H. A., 16, 438 (1956). — *Castroviejo* y *Casanovas*: Arch. S. O. H. A., 13, 237 (1953).

Daniel: Semana méd., 185, 3211 (1955). — *Díaz Domínguez*: Arch. S. O. H. A., 3, 251 (1941).

Emmerich, Carter y *Berens*: Amer. J. Ophth., 40, 841 (1955). — *D'Ermo*: Boll. d'Oc., 30, 251 (1951). — *Esteban*: Arch. S. O. H. A., 3, 167 (1943).

François: Ref. Zbl. Ophth., 47, 303 (1942). — *Frouchtman*: Arch. S. O. H. A., 3, 157 (1943).

Hanhart: *En* "Allergie", de *K. Hansen*. Thième Verlag (Stuttgart, 1957). — *Hayashi* (citado por *Löwenstein*). — *Holmberg*: Acta Ophthalmologica, 33, 371 (1955).

Kazlanskas: Kl. Mbl. Aug., 99, 83 (1937). — *Koutseff*: Ann. d'Oc., VI (1935). *Kreibig*: Kl. Mbl. Aug., 122, 719 (1953). — *Krasso*: Experimentelle Studien über den Verlauf der Tuberkulose im Kaninchenauge. Suplemento Z. Aug., n.º 17.

Lagrange y *Delthil*: An. d'Oc. (Diciembre, 1933). — *Leoz*: Arch. S O. H. A., 3, 247 (1943). *Lepri* y *Capalbi*: Arch. Ottalm., 59, 497 (1955). — *Lindner*: Deutsche Ophth. Gesell. (1951). — *Löwenstein, A.*: Allergische Augenerkrankungen. S. Karger (Berlín, 1938).

Maumenee: Amer. J. Ophth., 34 (II), 142 (1951). — *Meller*: Zeitsch f. Aug., 79, 95 (1932); 79, 110 (1932); 48, 5 (1922). — *Müller* y *Maumenee*: Graefes Arch., 152, 1 (1951).

Oroz Zabaleta: Arch. S. O. H. A., 3, 170 (1943).

Peshkin: Am. J. Opth., 15, 576 (1932). — *Pillat*: Wien. klin. Wochenschr., 53, 1005 II (1940).

Quiroga y *Guillot*: Rev. Argent. Dermatosifiliog., 39, 58 (1955).

Rapin (citado por *Hanhart*). — *Reitsch*: Klin. Mbl. Aug., 97, 773 (1936). — *Riehm*: En "Allergie", de *Hansen* y colaboradores. Ed. Thième (Stuttgart, 1957): Klinische Wochenschr., 404 (1954); 737 (1955); Allergie und Auge. Zeitfragen der Augenheilkunde (1938).

Salgado Benavides: Arch. S. O. H. A., 3, 249 (1943). — *Sedan* y *Guillot*: Bull. et Mem. Sôc. Franç. Oph., 68, 317 (1955).

Urbach (citado por *Löwenstein*).

Vilanova: An. de Med. (1957).

Woods: En *Berens* y colaboradores: The Eye and its Diseases. Edit. Saunders (Filadelfia, 1949).

33

La alergia en Cirugía

(P. Piulachs)

Acevedo (citado por *Piulachs*). — *Agerico, B. M.; Sison, S.; Ador, D; Silva, J. A*, y *Chávez, C.*: J. A. M. A., 134, 1007 (1947). — *Althausen, T. L.; Diemer, L*, y *Kehr, W. J.*: Ann. Surg., 24, 106 (1937). — *Alvarez, W. C.*: "Nervousness, Indigestion and Pain". Hoeber Ed. (Nueva York, 1943). — *Arthus, M.*: C. R. Soc. Biol., 55, 1478 (1903).

Babcock, W. W.: Am. J. Surg., 27, 67 (1935). — *Bachman, G. W.* (citado por *Urbach, E.* y *Gottlieb, P. M.*) — *Bacigalupo* (citado por *Piulachs*). — *Ballestero, L. H.*: Semana Médica, 5, 25 (1944). — *Bauer, H.*: Schweiz. med. Wchschr., 68, 178 (1938). — *Bechet, P. E.*: Arch. Dermat. Syph., 29, 529 (1924). — *Benhamou, E.; Thiodet, L, y Casanova, J.*: Paris Méd., 107, 158 (1938). — *Berger H. C.*: M. Clin. North America 7, 1169 (1924). — *Besredka* (citado por *Piulachs*). — *Black, M.*: Rev. Gastroenterol., 8, 17 (1941). — *Blanco* (citado por *Piulachs*). — *Boidin* (citado por *Graña*). — *Borries, G. V. T.*: Otología, 3, 671 (1930). — *Botteri, J. H.* (citado por *Lemaire, G.*): Klin. Wchschr., 8, 836 (1929). — *Bulmer, K.*: Brit. Med. J., 1, 766 (1929).

Calcagno, B.: "Terapéutica biológica de la hidatidosis". Bol. y Trab. de la Acad. Arg. de Cirugía (1939). — *Cameron, J.*: Lancet, 11, 849 (1920). — *Carvalho, O. de*: Rev. Acad. Paul. de Med., 5, 179 (1934); Med. Chir. e Pharm., 87, 313 (1943). — *Cedemark, O.*: Act. Chir. Scand., 77, 447 (1936). — *Coghill, R. D.; Fell, N.; Creighton, M.*, y *Brown, G.*: J. Immunol., 39, 207 (1940). — *Cooke R. A.; Hampton, S. F.; Shermann, W. B.*, y *Stull, A.*: J. A. M. A., 14, 1854 (1940). — *Criep, L. H.*: J. A. M. A., 126, 429 (1944). — *Crohn, B.* y *Shwartzman, G.*: Am. J. Dig. Dis, 4, 705 (1938). — *Crowder, M.*: Arch. Inst. Med., 20, 840 (1920).

Chauffard, L. (citado por *Graña*). — *Chauffard, L.*; *Boidin, L.*, y *Laroches, B.*: Soc. Biol. (13-XI-1909). — *Chifflet, A.*: Bol. de la Soc. de Cir. de Montevideo, 9, 373 (1940).

Davis, H. M.: J. Allergy, 8, 325 (1938). — *De Besche* citado por *Piulachs*). — *Derbes, V. J.* y *Bruno, F. E.*: Surgery, 13, 450 (1933). — *Devé, F.*: Rev. Chir., 1, 153 (1911); L'echinococcose primitive (maladie Hydatidique). Masson et Cie., Ed. (París, 1949). — *Deutsch, L.*: Ztschr. f Hals, Nasen u Hohrenk., 21, 148 (1928). — *Dessy* y *Marota* (citados por *Graña*). — *Doerr, R.*: Arch. f. Derm. u. Syph., 7, 151 (1926); Handbuch der pathologischen Mikroorganismus (3.ª ed.).

Springer, E. (Berlín, 1929). — *Dolan, L. P.*: J. A. M. A., 114, 138 (1940). *Duke, W. W.*: Arch. int. Med., 28, 151 (1921); Ann. Int. Med., 1, 117 (1922); J. A. M. A., 84, 736 (1925); "Allergy". Kimpton, Ed. (Londres, 1927); "Asthma, Hay fever, Urticaria and allied manifestations of Allergy". Mosby (San Luis, 1926). — *Dutton, L. O.*: Ann. Allergy, 1, 17 (1943).

Earle, K. V.: Tr. Roy. Trop. Med. Hyg., 37, 451 (1944). — *Efron, B. G.*: New Orleans M. S. J., 84, 540 (1931). — *Ensor, H.*: Guys's Hosp., Rep., 3, 111 (1904). — *Ehmakowa, No I.*: J. Lepr., 8, 159 (1940). — *Eyermann, C. H.*: J. Missouri M. A., 24, 129 (1927).

Fairley, K. D.: Med. Journ. Australia, 1, 472 (1929). — *Falcón, Y.*: Gazz. d. Osp., 7, 125 (1886). — *Fineman, M.*: Annales Intern. de Médécine, 14, 916 (1940). — *Forster, G. F.*: J. Exper. Med., 4, 903 (1928). — *Foshay, L.*: J. Allergy, 6, 360 (1935). — *French, S. W.* (citado por *Tuft*). — *Fritz, K.*: Buffalo Med. and Surg., 33, 286 (1893).

Gay, L. P.: J. A. M. A., 106, 969 (1936). — *Ghedini* citado por *Varela Fuentes*). — *Glaser, J.*: J. Allergy, 12, 537 (1941); N. Y. State J. Med., 42, 1080 (1942). — *Gold, H.*: J. Lab. Clin. Med., 27, 26 (1941). — *Goldburgh, H. L.* y *Baer, S.*: J. A. M. A., 118, 1051 (1942). — *Gottlieb, P. M.* (citado por *Urbach* y *Gottlieb*). — *Graña, A.*: Arch. de Med. Cirug. y Esp., 24, 471 (1944); Prensa Méd. Arg. (16-IV-1944). — *Gratia, A.* y *Gibson, O.*: Bull. Acad. Roy. de Med. de Belg., 14, 125 (1934). — *Grégoire, R.*: Journ. de Chir., 48, 305 (1936). — *Grégoire, R.* y *Couvelaire, R.*: Apoplexies Viscérales. Masson et Cie., Ed. (París, 1937). — *Griffith, L.*: Brit. Med. Journ., 1, 1470 (1902). — *Gruber, G. B.*: Klin. Wchschr., 4, 1972 (1925).

Habermann (citado por *Urbach* y *Gottlieb*). — *Hahnhart, L.*: Deutsch. med. Wschr., 63, 1763 (1937). — *Hamburger, J.*; *Ombredanne, M.* y *Renard, J. P.*: "Études expérimentales et Thérapeutiques sur l'allergie", en *Pasteur Vallery-Radot.* Ed. L'exp. scient. française (París, 1951). — *Hansen, K.*: Deutsch. med. Wchschr., 67, 197 (1941). — *Harkavy, J.*: Arch. Int. Med., 76, 709 (1941). — *Harkavy, J.* y *Romanoff, A.*: J. Allergy, 10, 566 (1939). — *Henderson, A. T.*: Canada M. A. J., 44, 33 (1941). — *Henry, S. A.*: Am. J. Surg., 54, 118 (1944). — *Hinshaw, H. C.* y *Delfmann, W. H.*: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 20, 313 (1945). — *Hinton, J. W.*: Arch. Surg., 197, 209 (1936). — *Hirshfeld, S.; Hyman, H. T.*, y *Wanger, J. J.*: Arch. Int. Med., 47, 239 (1931). — *Hurst, A.*: Brit. M. J., 1, 768 (1943).

Jauregui, M. A., y *Soto, J. A.*: Alergia hidatídica pulmonar. Rosgal, Ed. (Montevideo, 1941). *Junckeree, J.*: Soc. Belg. Chir., 5, 104 (1935).

Khan, R. L.: Tissue Immunity. Thomas, Ed. (Springfield, 1936). — *Kaijser* (citado por *Kallós*). — *Kallós, P.*: Fortschritte der Allergielehre. Karger, Ed. (Basilea, 1939). — *Kerl, W.* (citado por *Urbach* y *Gottlieb*). — *Killian, H.* y *Weese, H.*: Die Narkose. G. Thième, Ed. Stuttgart, 1954). — *Kline, B. S.* y *Young, A. M.*: (citados por *Tuft*). — *Koang, N. K.* y *Spriet, R.*: "Péritonite allergique", en Études Cliniques, expérimentales et thérapeutiques sur l'allergie. *Pasteur Valery-Radot.* Ed. L'expan. scientif. franç. (París, 1951). — *Kojis, F. G.*: Am. J. Diseases Child., 64, 313 (1942). — *Kondoleon* (citado por *Piulachs*). — *Kraisl, C. J.*; *Kesten, B. M.*, y *Cimiotti, J. G.*: Surg. Gyn. Obst., 14, 628 (1938). — *Kreiger* (citado por *Piulachs*).

Landsteiner, K. y *Wiener, A. S.*: Proc. Soc. Esp. Biol. Med., 43, 223 (1940). — *Lehner, E.*: J. A. M. A., 101, 1255 (1933). — *Lemaire, G.*: Arch. Inst. de la Hidat., 289, 1936 (1934). — *Levine, P.; Vogel, P.; Katzin, E. M.*, y *Burnham, L.*: Science, 94, 371 (1941). — *Lewis, T.*: Heart, 11, 209 (1924). — *Lintz, W.*: N. York Med. a. Surg. J., 25, 868 (1935). — *Long, A. P.*: Am. J. Publ. Health, 33, 53 (1943). — *Lozano, R.*: Estampas de Equinococosis. Ed. Científico-Médica (Barcelona, 1933). — *Luridiana* (citado por *Lozano*).

Mann, E. (citado por *Killian* y *Weese*). — *Michaelidos* (citado por *Piulachs*). — *Mollow, W.*: II Cong. Int. Med. Tyg. Trop, pág. 649 (El Cairo, 1928). — *More* y colaboradores: En *Tuft.* — *Morenas, L.*: Lyon Méd., 145, 405 (1930). — *Musger, F.* (citado por *Urbach* y *Gottlieb*). — *Mussio-Fournier, J. C.; Seoane, J. C.; Rocca, C.*, y *Berganticci, F.*: Arch. ed. Chir. dell'app. resp., 7, 296 (1932).

Naterman, H. L. y *Robins, S. A.*: Am. J. Roentgenol., 48, 766 (1942).

Osler, W.: Am. J. M. Sc., 127, 751 (1904).

Paltrinieri (citado por *Urbach* y *Gottlieb*). — *Paul, J. R.* y *Bunnell, W.*: Am. Journ. Med. Surg., 90, 183 (1932). — *Paviot, J.* y *Chevalier, R.*: J. de Méd. de Lyon, 17, 31 (1936). — *Phocas* (citado por *Piulachs*). — *Pendergrass, E. P.; Chambedin, G. W.; Godfrey, E. W.*, y *Burdik, E. D.*: Am. J. Roentgen., 48, 741 (1942). — *Pickerell, K. L.* y *Clay, R. C.*: Surgery, 15, 333 (1944). — *Piulachs, P.*: "Síntesis Médica". Capítulo Cirugía General. Ed. Wassermann (Barcelona, 1941); Act. Inst. Policl. Barcelona, 10, 71 (1956); "Riesgo Operatorio y Alergia". Ponencia al Congreso Internacional de Cirugía (Copenhague, 1955). — *Piulachs, P.* y *Noguć, R.*: Penencia al I Congreso de la Soc. de Cirugía del Med. Latino (Barcelona, mayo de 1953). — *Pohlmann, R.*: Physik Zentralblat, 40, 159 (1939); Forsch. u. Fortschr., 15, 187 (1939); Dtsch. med. Wchschr., 65, 251 (1939). — *Prausnitz, C.* y *Küstner, H.*: Zbl. Bakt., 86, 160 (1927).

Quill, M.: J. A. M. A., 12, 854 (1937).

Ratner, B.: *J. A. M. A.*, 127, 696 (1945): (citado por *Tuft*). — *Ratner, B.* y *Gruehl, H. L.*: Arch. Path., 8, 635 (1929). — *Reingold, J. M.* y *Webb, F. R.*: J. A. M. A., 130, 491 (1946). — *Rich, A. R.*: Bull. John Hopkins Hosp., 71, 123 (1942); Proc. Inst. Med. Chicago, 15, 270 (1945). — *Richet, Ch.*: Zent. H., 65, 197 (1940). — *Richter, W.* y *Parow, J.* (citado por *Pohlmann*). — *Ricochon, J.*: Sém. Méd., 365 (1895). — *Rinkel, H. G.* (citado por *Surinyac*). — *Rivero Arrarte, P.*: Día Médico, 83, 214 (1940); Patología Digestiva, en *Varela Fuentes, B.* Espasa-Calpe, Ed. (Buenos Aires, 1943). — *Robins, S. A.*: Am. J. Roentgenol., 48, 766 (1942). *Rocha e Silva, M.*: J. A. M. A., 129, 473 (1945); Arch. de Inst. Biolog., 12, 155 (1948). — *Roden, S.*: Nord. Med. Tidskr., 13, 592 (1937). — *Rowe, A. H.*: Food Allergy. Lea & Febiger, Ed. (Filadelfia, 1931); Elimination Diets and Patient's Allergies. Lea & Febiger, Ed. (Filadelfia, 1941). — *Roy, L.*: Méd. Rec. New York, 66, 42 (1894). — *Rubin, M. I.*: Am. J. Sc., 200, 385 (1940).

Sanarelli, G.: Press. Méd., 24, 505 (1916): J. A. M. A., 107, 1825 (1936). — *Schlessinger, J.*: Wien. klin. Wchschr., 14, 335 (1898). — *Schober, G.*: Schweiz. med. Wchschr., 55, 349 (1925). *Schroeder* (citado por *Graña*). — *Shwartzman, G.*: The J. of Exp. Med., 48, 247 (1928). — *Sidi, E.* y *Morrill-Dobkevitch, J.*: "Études Cliniques Expérimentales et Thérapeutiques sur l'allergie". *Pasteur Vallery-Radot.* Ed. L'Exp. Sc. Franç. (París, 1951). — *Siegsal, S.*: Ann. Int. Med., 1, 23 (1945). — *Sison, A. B.* y *Silva, S. A.*: J. A. M. A., 134, 1007 (1947). — *Smith, L.*: Med. News, 54, 320 (1899). — *Stiles, M. H.*: J. Allergy, 12, 507 (1941). — *Strubing, M.*: Ztschr. f. klin. Med., 9, 381 (1885). — *Surinyac, R.*: Comunicación al Congreso Nacional de Patología Digestiva (Barcelona, 1933); Ponencia al III Congreso Nacional de Alergia (Sevilla, 1951).

Thomas, J. W. y *Wofford, C. P.*: Am. J. Dig. Dis. and Nutrition, 8, 311 (1941). — *Tuft, L.*: J. Allergy, 6, 25 (1934); "Clinical Allergy". Lea & Febiger, Ed. (Filadelfia, 1949).

Urbach, E. y Gottlieb, P. M.: "Allergy". Grune & Stratton, Ed. (Nueva York, 1943). — *Urbach, E.* y *Fasal, P.*: Wiener klin. Wchschr., 55, 1069 (1933).

Vaccaro, H. y *Cabezas, J. V.*: Rev. de Med. de Chile, 750 (1942). — *Vanni, V.*: C. R. Soc. Biol., 129, 1052 (1938). — *Varela Fuentes, B.; Recarte, P. P.*, y *Graña, A.*: "Alergia en la Práctica Clínica". Espasa-Calpe, Ed. (Montevideo, 1946). — *Varela Fuentes, B.; Viana, C.*, y *Canzani, R.*: "Quiste hemático de la cabeza del páncreas, consecutivo a una pancreatitis aguda". Espasa-Calpe, Ed. (Buenos Aires-Madrid, 1943). — *Vaughan, W. T.*: "Practice of Allergy". Mosby, Ed. (San Luis, 1939). — *Voss, E. A.* y *Hund, O.*: Zschr. f. Innforsch., 94, 281 (1938).

Waldbott, G. L.: J. A. M. A., 98, 446 (1932). — *Weiss, R. S.* (citado por *Urbach* y *Gottlieb*). — *Whittingham, H. E.*: Brit J. M., 1, 292 (1940). — *Wiener, A. S.*: Am. J. Clin. Path., 15, 106 (1945). — *Wilson, K. S.* y *Alexander, H. L.*: J. L. & Clin. Med., 30, 195 (1945). — *Wise, F.* y *Sulzberger, M. B.*: Yr. Bk. Dermat. Syph., 91 (1934).

Yarian, R.: Med. News. London, 69, 238 (1896).

34

Las alergias profesionales

(H. Michel)

Cuadro de pruebas

Arnoldsson, H.: Acta allerg., *8*, 4, 369 (Copenhague, 1950).

Bernhardt, H. J.: A. M. A. Arch. Dermat., *76*, 1, 13 (1947).

Carrié, C.: Praktischer Leitfaden der beruflichen Hautkrankheiten. Thième, Verlag (Stuttgart, 1951).

Esteves, J. y *Neves de Almeida, F.*: Gaz. méd. Portug., 2, 131 (1949).

Fleck, M.: Dermat. Wschr., *132*, 988 (1955).

Güttich, W.; Weik, J., y *Wentz, D.*: Klin. Wschr., *1950*, 1/2, 25.

Hoschek, R.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., *60*, 812 (1954). — *Hunter, D.* y colaboradores: Bri. J. Industr., Med., 2, 2, 95 (1945).

Kämmerer, H. y *Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrangungen (3.ª edición). J. F. Bergmann (Munich, 1956). — *Koch, F.* y *Hussong, J.*: Z. Hautkrkh., *19*, 170 (1955). *Krüger, H.* y *Dorn, H.*: Z. Hautkrkh., *20*, 307 (1956).

O'Donovan, W. J. y *Klorfajn, I.*: Lancet, *1946/II*, 444.

Rostenberg, A., Jr., y *Perkins, A. J.*: J. Allergy, *22*, 5, 466 (1951).

Sawicky, H. H.: *Pascher, F.*: *Frank, L.*, y *Rosenberg B.*: J. invest. Derm., *15*, 339 (1950). *Schmidt, W.*: *Münch. med. Wschr.*, 1721 y 1798 (1951). — *Schreiner, K.* y *Carrié, C.*: Prü- und Grenzkonzentrationstabellen. En *Hansen*: *Allergie* (3.ª edición). George Thième (Stuttgart, 1957). *Schroeder, K. H.*: Berufsdermatosen, *3*, 170 (1955). — *Scott, R. A.*: Brit. med. J., *1947/I*, 110. *Sheldon, J. M.*; *Lovell, R. G.*, y *Mathews, K. P.*: A manual of clinical Allergy. W. B. Saunders Company (Filadelfia y Londres, 1953). — *Straube, G.*: Münch. med. Wschr., *19*, 745 (1932.

Teleky, L. y *Zitzke, E.*: Arch. Gewerbepath., *3*, 1 (1932).

Urbach, E. y *Gottlier, P. M.*: Allergy. Grune & Stratton (Nueva York, 1946).

Welch, H. y *Rostenberg, Jr., A.*: J. Amer. Med. Assoc., *126*, 10 (1944). — *Wrong, N. M.*; *Smith, R. C.*; *Hudson, A. L.*, y *Hair, H. Ch.*: Canad. Med. Ass. J., *64*, 395 (1951).

Zina, G.: Minerva dermt., *31*, 405 (Turín, 1956). — *Zitzke, E.*: Dtsch. med. Wschr., *71*, 642 (1934).

I. Introducción

Gardiner, H. G.: Ann. Allergy, *10*, 732 (1952).

Hansen, K.: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957).

Kämmerer, H. y *Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Editorial J. F. Bergman, Munich, 1956).

II. Alergias profesionales del tracto respiratorio

1. Vías respiratorias superiores

Ancona: Policlínico, seg. med., *1923*, 2.

Baage, K.: Klin. Wschr., *12*, 792 (1933).

Diederichs, W. y *Lübbers, P.*: Zbl. Arbeitsmed., *5*, 189 (1955). — *Dishoeck, H. A. E.*, van, y *Hansen, K.*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Dishoeck, H. A. E.*, van, y *Roux, D. J.*: Nederl. Tijdschr. Geneesk., *1940*, 2320; resumen en alemán, 2326.

Eigler, G.: Vortrag auf dem Allergie-Symposion Dresden (28 y 29 agosto 1957).

Figueroa Taboada, M. de: Brit. med. J., *4895*, 437 (1954). — *Findeisen, W.*: Pflügers Arch., *236*, 367 (1935); citado por *Junge, Ch.*: Medlzinische, 33, 34, 1069 (1952).

Harris, J.: Allergy, *10*, 433 (1939). — *Hlavacek, V.*: Acta otolaryng., *26*, 358 (Estocolmo, 1938). — *Högger, D.*: Z. Unfallmed. u. Berufskrkh., *40*, 4 (Zurich, 1947). — *Hollmann, W.*: Allergie u. Asthma, *1*, 1/2, 44 (1955).

Kämmerer, H.: Allergene der Luft. Organismus und Umwelt, *3199*, 165. — *Kämmerer, H.* y *Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Edit. J. F. Bergmann, Munich, 1956). — *Klunker, W.*: Schweiz. med. Wschr., *87*, 24, 714-719 (1957).

Lehmann, G.: Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für die Staubkrankheiten (Berlín, 1938).

Mancioli, G.: Rass. med. industr., *23*, 7 (1954). — *Marchand, M.* y *Croisier, J.*: Arch. mal. profess., méd., *15*, 4, 259 (1954).

Pestalozzi, C. y *Schnyder, U. W.*: Schweiz, med. Woschr., 496 (1955). — *Pestalozzi C.*: Acta med. scand., *80*, 310 (1933). En *Hansen, K.*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957)

Salén, E. B. y *Juhlin-Dannfelt, C.*: Acta med. scand., *86*, 505 (Estocolmo, 1935). — *Schwartz, M.*: J. Allergy, *18*, 5, 341 (1947): Acta allergol. Suppl. 2 (Copenhague, 1952).

Vogel: Protokoll des Symposions über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main, 21 y 22 agosto 1954).

Werner, G. Ch. H.: Arch. mal. profess méd., *16*, 27 (1955).

2. Vías respiratorias inferiores

Albrecht, J. y *Hoschek, R.*: *Polygraph, 6*, 19-20 (1953). — *Antona, G.*: Policlínico, 1.452 (1922). — *Antweiler, H.* y *Hirsch, E.*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg, *14*, 678 (1956). — *Arndt, F.* y *Amende.*: Z. angew. Chemie, *43*, 444 (1930).

Baader, E. W.: Arch. Gewerbepath., *13*, 419 (1955). — *Baader, E. W.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main 21, 22-8-54). — *Bahn, K.*: Klin. Wschr., 1963 (1928). — *Barsotti, M.* y *Parmeggiani, L.*: Med. Lav., *46*, 677 (1955). — *Barsotti, M.*, *Parmeggiani.* y *Sassi, C.*: Med. Lav., *42*, 49 (1951). — *Bassi, D.* y *Berto, W.*: Policlínico (sez. prat.), 417 (1951). — *Berg, V.*: *bl Arbeitsmed. u. Arbeitsschuts, *2*, 5, 132 (1952). — *Bergmann, A.*: Schweiz. med. Wschr., 987 (1934). — *Bohner, C. B.* y cols.: J. Allergy, *12*, 290 (1941). — *Braun, W.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfut a. Main 21, 22-8-54). —

Broch, C.: Nord. Med., *41*, 996 (1949). — *Bruusgaard, A.*: Nord. hyg. Tidskr., 310 (1952). *Bullen, S. S.*: J. Allergy, *5*, 484 (1934).

Card. W. J.: Lancet, II, 1347 (1935). — *Charpin, J.* y *Oarropoulo, A.*: Sem. Hop., 2841 (1956). — *Chasse, T. A. V.*: Vjschr. schweiz. San. offiz., *23*, 3 (1946). — *Cirla, P.*: Quad. Allerg. *1*, 97 (1935). — *Cohen, A. C.* y *Glinsky, G. C.*: J. Allergy, *22*, 63 (1951). — *Coulson, E. J. Spies, J. R.* y *Stevens, H.*: J. Allergy, *21*, 545 (1950). — *Curschmann, H.*: Münch. med. Wschr. 195 (1921).

Dawson y *Garbade.*: J. of Pharmacol., *39*, 417 (1930). — *Dhers, L. Roche* y *Tolot, F.* Arch. mal. profess. méd., *10*, 26 (1949). — *Diederichs, W.* y *Lübbers, P.*: Zbl. Arbeitsmed. *5*, 189 (1955). — *Diederichs, W.*: Protokoll des Symposions über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main, 21, 22-8-54). — *Donnat, L.*: La Med. d. trav., fasc. II (1944). — *Duke W. W.*: J. Allergy, *6*, 568 (1935). — *Duke, W. W.*: J. Allergy, *5*, 300 (1934).

Ehrecke, K. H.: Fortschr. Röntgenstr., *74*, 408 (1951). — *Ehrlicher, H.*: Zbl. Arbeitsmed., *6*, 138 (1956). — *Erdmann* y *Vahlen.*: Arch. exper. Path. Pharmak., *33*, (1905). — *Essellier A. F.*: Handbuch der Inneren Medizin. Tomo IV, pág. 21. Edit. Springer. — *Evang, K.*: Nord. hyg. Tidskr., 3 (1938).

Feinberg, S. M.: J. inn. Med. Assoc., *105*, 7, 505 (1935). — *Feinberg* y *Watrous, R. M.*: J. Allergy, *16*, 209 (1945). — *Figley, K. D.* y *Elrod, R. H.*: J. Amer. Med. Ass., *90*, 79 (1928). — *Figley, K. D.* y *Elrod, R. H.*: J. Amer. Med. Ass., *114*, 9, 747 (1940). — *Figley, K. D.* y *Rawling, F. F. A.*: J. Allergy, *21*, 545 (1950). — *Filipo, D.*: Rass. med. industr., 2 (1934). — *Fowler, P. B. S.*: Lancet, II, 755 (1952). — *Freeman.*: citado por *Storck, H.*: Schweiz. med. Wschr., 616 (1955). — *Freitag.*: Z. Gewerbehyg. u. Unfallverhütung, *1*, 13 (1935). — *Friebel, H.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, Bad Lippspringe, 24, 11.55 — *Friebel, H.* y *Lüchtrath, H.*: Arch. exper. Path. u. Pharm.: *227*, 93 (1955). — *Friedberg, K. D.* y *Lendle, L.*: Beitr. Silikoseforsch., Cuad. 41, 1-17 (1956). — *Fuchs, E.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main 21, 22-8-54). — *Fuchs, E., Gronemeyer, W.* y *Mevenkamp, H.*: Dtsch. med. Wschr., Allergiebeilage, 17 (1955). — *Fuchs, S.* y *Valade, P.*: Arch. mal. prof. méd., *12*, 191 (1951).

Gade, K.: Münch. med. Wschr., 1144 (1921). — *Ganz, H.* y *Mager, E.*: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *4*, 42 (1954). — *Genkin, S.*: Z. Gewerbehyg. u. Unfallverhütung, *37*, 137 (1931). — *Gerdon, C.*: Zbl. Gewerbehyg., *8*, 183 y 201 (1920). — *Gilbert-Dreyfus, Zarachovitch* y *Herrault, A.*: Bull. Soc. méd. Hôp. París, *63*, 19 (1947). — *Gilday, F. J.*: Delaware, M. J., *28*, 110 (1956). — *Goebel, H.*: Dis. inaug. (Tübingen, 1951). — *Grianti, V.* y *Bartalini, G.*: Rass. Med. Industr., 257 (Turín, 1953). — *Gronemeyer, W.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, Bad Lippspringe, 24-11-55. — *Gronemeyer, W.*: En *Hansen, K.*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart 1957).

Habeeb, W. J.: Ohio State M. J., *41*, 1101 (1945). — *Halpern, B. N.* y *Modot, U. P.*: Sem. Hôp., 1921 (1955). — *Halpin, L. J.*: Ann. Allergy, *13*, 5516 (1955). — *Hanhart*: citado por *Urbach* y *Gottlieb.*: Allergy. Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946). — *Hansen, K.*: Allergie. Edit. G. Thième, (Stuttgart, 1957). — *Hansen, K.*: Münch. med. Wschr., 760 (1953). — *Hansen, K.*: Allergie u. Asthma, 1, 5, 278 (1955). — *Hansen, K.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten. (Frankfurt a. Main, 21, 22-8-54). — *Hasche-Klünder, R.*: Dtsch. med. Wschr,. *66*, 51 (1940). — *Herms, J.*: Klin. Wschr., *11*, 777 (1932). — *Herzog, H.* y *Pletscher, A.*: Schweiz. med. Wschr., *85*, 477 (1955). — *Holtzmann.*: Zbl. Gewerbehyg, N. F., *17*, 221 (1941). — *Hoschek, R.*: Arch. Gewerbepath., *14*, 58 (1955). — *Hoschek, R.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., *60*, 812 (1954). — *Hoschek, R.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54). — *Humperdinck, K.*: Med. Klin., 525 (1951). — *Humperdinck, K.*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg, *9*, 559 (1939). — *Hunter, O., Milton, R.* y *Perry, K. M. A.*: Brit. J. Industr. Med., *2*, 295 (1945).

Jamin.: Sitzungsber. Phys. med. Soz. Erlangen, *73* (1942). — *Jiménez-Díaz.*: citado por *Urbach* y *Gottlieb.*: Allergy. Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946). — *Jordi, A.*: Helvet. med. Acta, *16*, 335 (1949). — *Jordi, A.*: Schweiz. med. Wschr., 1117 (1951).

Kammerer, H. y *Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Edit. Bergmann, J. F. (Munich, 1956). — *Kastle, K.*: citado por *Worth* y *Schiller.*: Die Pneumokoniosen. Edit. Staufen (1954). — *Kaiser, W.* y *Morgenstern, A.*: Z. inn. Med., *10*, 6, 301 (1955). — *Kallós, P.* y *Kallós-Deffner, L.*: Antibiótica et Chemotherapia, Fortschritte. (Tomo 3.º). Edit. Karger, S. (Basilea (Suiza) y Nueva York, 1956). — *Karasek* y *Karacek.*: citado por *Massmann* y *Opitz.*: Zbl. Arbeits med. u. Arbeitsschutz, *4*, 1, 1 (1954). — *Kartagener, M.*: Handbuch der Inneren Medizin 4.ª edición. Tomo IV, pág. 2. Edit. Springer. — *Kern, R. A.*: J. of Allergy, *10*, 164 (1939). — *Kirschenheuter, F.*: Med. Klin., *47*, 903 (1952). — *Klinker, W.*: Schweiz. med. Wschr., *87*, 24, 714-719 (1957). — *Koch, W.*: Frankf. Z. Path., *60*, 58 (1949). — *Koelsch, F.*: Lehrbuch der Gewerbehygiene, (vol. I). Edit. Enke, F. (Stuttgart). —

Koelsch, F. y *Lederer, E.*: Arch. Gewerbepath. *4*, 617 (1933). *Koetzing, K.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54).

Lederer, E.: Tagungsbericht der Staatl. Gewerbeärzte de Mayo (1950); citado por Poly graph *6*, H. 19-20 (1953). — *Lent, H.*: Beitr. Silikoseforsch., buad. 10, 1. *Lermer, K.*: Industr. Med. a. Surg., *24*, 454 (1955). — *Linko, E.*: Ann. med. int. Fenn., *36*, 98 (1947). *Löwen.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, (Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54).

Manfredi, M. S.: Sett. méd., *37*, 193 (1949). — *Marconi, F., Sanson, L.* y *Coli, S.*: Accad. med. Génova *66*, 158 (1951). — *Massmann, W.* y *Opitz, H.*: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *4*, 1, 1 (1954). — *Mayer, R. L.*: Arch. f. Dermat., *156*, 331 (1928). — *Mendes* y *Cintra*: J. Allergy, 253 (1954). — *Menschick, H.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, (Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54). — *Menschiek, H.*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., *13*, 454 (1955). — *Meyer, S. N.*: Nord. hyg. Tidskr., *20*, 329 (1939). — *Miskolozy, V.*: Népegészségügy, *31*, 253 (1950). — *Moebest, H.*: Z. Hautkrkh., *28*, 12, 356 (1955). — *Mukossejewa, O. M.*: Tr. gosud. Inst. Usovers. Vrac. Lenin, Kazan, *4*, 160 (1935).

Noetzel.: Symposion über allergische Gewerbekrangheiten, Bad Lippspringe (1955).

Oettl.: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *5*, 129 (1955). — *Ordman, D.*: S. Afr. Med. J., 737 (1947). — *Ordman, D.*: Ann. Allergy, *7*, 493 (1949). — *Osgood, H.*: J. Allergy, *16*, 245 (1945).

Pantrizel, R. y *Lopes, G.*: Acta allerg., 7, 346 (Copenhague, 1954). — *Parrisius, W.*: Beitr. Silikoseforsch., Cuad. 4, 15. — *Peshkin.*: citado por *Urbach* y *Gottlieb.*: Allergy. Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946). — *Pestalozzi, C.* y *Schneyder, U. W.*: Schweiz. med. Wschr., 496 (1955). — *Pletscher, A., Uebelin, F.* y *Buess, H.*: Z. Unfallmed. u. Berufskrankh., *47*, 163 (1954).

Reinl, W.: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *5*, 2, 33 (1955). — *Reinl, W.*: Zbl. Arbeitsmed., *3*, 103 (1953). — Bundesarbeitsblatt, 421 (1953). — *Reiss, F., Gahwyler, M.* y *Lustig, B.*: J. of Allergy, *28*, 134 (1957). — *Rich.*: citado por *Urbach* y *Gottlieb.*: Allergy Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946). — *Riedl, L.*: Cas. lek cesk., 1236 (1939). — *Rinkel, H. J., Randolph, Th. G.* y *Zeller, M.*: Food Allergy. Edit. Ch. C. Thomas Springfield (Illinois, 1951).— *Roberts, A. E.*: Arch. Industr. Hyg., *4*, 6, 549 (1951); *8*, 4, 340 (1953). — *Roelsen.*: Citado por *Trautmann*, Beitr. Silikoseforsch., Cuad. 4, 15. — *Romanoff, A.*: J. Allergy, *10*, 166 (1939). — *Rosberg, M.*: Acta med. scand., *126*, 185 (Estocolmo, 1946). — *Roth, O.*: Schweiz. med. Wschr., 593 (1937).

Shilkret, H. H. y *Schwartz, F.*: J. Allergy, *14*, 538 (1943). — *Shronts, J. F.*: Industr. Med. Surg., *21*, 399 (1952). — *Sjöberg, S. G.*: Acta med. scand., *154*, 381 (Estocolmo, 1956). — *Sonck, C. A.*: Acta allerg. (Kbh.), *1*, 191 (Copenhague, 1948). — *Sjöberg, S. C.*: Acta allerg. (Kbh.) *4*, 4, 357 (Copenhague, 1951). — *Schneider, H.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54). — *Schürmann, D.*: Dtsch. med. Wschr., *45*, 1661 (1955). — *Schürmann, D.*: Zbl. Arbeitsmed., *4*, 42 (1954). — *Schwabe, W.*: Dis. Inaug. (Munich, 1935). — *Schwarz, O.* y *Beintker.*: Reichsarb. Bl. *21* (N. F.) III 408 (1941). — *Schwenkenbecher, A.*: Z. physik. Ther., *37*, 181 (1929). — *Sterling, A.*: Arch. of Pediatr., *70*, 141 (1953). — *Sticker.*: Citado por *Urbach* y *Gottlieb.*: Allergy. Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946).— *Stienen, H.*: Arch. Gewerbepath., 11, 143 (1941). — *Straube, G.*: Münch. med. Wschr., 745 (1932).

Tedeschi.: Riforma med., 48 (1921). — *Tempski, J.* y *Olszewska.*: Przegl. dermat., *6*, 29 (1956). — *Thomas, J. W.* y *Wicksten, V. P.*: *Ann.* Allergy, 2, 396 (1944). — *Trautmann, H.*: Beitr. Silikoseforsch., Cuad. 4, 15.

Valander, A.: Nord. Med., 44, 1315 (1950). — *Vallery-Radot, P.*: Bull. acad. méd. París IIIs., *115*, 773 (1936). — *Vallery-Radot, P.* y *Blamoutier, P.*: Presse méd., *1941* II, 1254.. — *Vaughan, W. T.*: Practice of allergy (1939). — *Volini, J. F., Schlaes, W. H.* y *Felsenfeld, O.*: J. Amer. Med. Ass., *143*, 794 (1950).

Walker.: Citado por *Urbach* y *Gottlieb.*: *Allergy.* Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946). — *Weaver, N. K.*: Ann. Allergy, *12*, 575 (1954). — *Weiner, A.*: J. of Allergy, *28*, 325 (1957). — *Wende.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten (Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54). — *Werner, G. Ch. H.*: Arch. mal. profess. méd., *16*, 27 (1955). — *Weston, C. G.*: J. Allergy, 2, 37 (1930). — *Wiesinger, A.*: Fortschr. Ther., *12*, 653 (1936). — *Wittich, F. W.*: Arch. Industr. Hyg., 2, 329 (1950). — *Woodbury, J. W.*: Industr. Med. Surg., *25*, 540 (1956). — *Wyers, H.*: Acta allerg., *7*, 353 (Copenhague, 1954).

Zeller.: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, 5, 129 (1955).

3. *Afecciones parenquimatosas*

Agate, J. N.: Lancet, *6527*, 530 (1948). — *Arlidge.*: (Citado por *Baader*).

Baader, E. W.: Dtsch. med. Wschr., 1211 (1949). — *Beintker.*: (Citado por *Baader*). — *Bohnenkamp, H.*: Münch. med. Wschr., 479 (1951), 564 (1953).

Casteldon y *Hamilton-Paterson.*: Acta allerg., 7, 353 (Copenhague, 1954). — *Cayton, H. R., Furness* y *Maitland, H. B.*: *Brit.* J. Industr. Med., *9*, 186 (1952). — *Curtis, G. H.*: Arch. of Dermat., *64*, 4, 470 (1951).

Dehrnehl, C. U.: Ann. Allergy, *7*, 3, 401 (1949).

Eisenbud.: Citado por *Baader.*: Gewerbekrankheiten, (4.ª edición.). Edit. Urban & Schwarzenberg (1954).

Frouchtman, R.: *IV* Congreso Intern. del Tórax (Colonia, 1956). — *Fuller, C. J.*: Thorax *8*, 1, 59 (1953). — *Furness, G.* y *Maitland, H. B.*: Brit. J. Industr. Med., *8*, 138 (1951); *9*, 138 (1952).

Gärtner, H.: Münch. med. Wschr., 969 (1950). — *Garrière, G.*: Arch. mal. profess. méd., *9*, 304 (1948).

Hoffmann, W.: Schweiz. med. Wschr., 988 (1946).

Israel, B. E.: Gig. Truda i. t. d., *15*, 6, 37 (1937).

Johnstone, R. T.: Occupational medicine and industrial hygiene (San Luis, 1948).

Koelsch, F.: Lehrbuch der Arbeitsmedizin (vol. II). Edit. Enke, F. (Stuttgart).

Mc Cord: J. Industr. Med., *20*, 7 (1951).

Nardi, J. M. y cols.: Arch. Industr. Hyg., *8*, 1, 1 (1953).

Ordstrand, H. S. van.: Ann. int. Med., *35*, 6, 1203 (1951).

Prausnitz, C.: Spec. Rep. Ser. med. Res. Corm. 212 (Londres, 1936).

Royston.: Brit. med. J., *4614*, 1030 (1949).

Schilling, R. S. F.: Brit. med. Bull., 7, 52 (1950). — *Schilling, R. S. F.*: Lancet, *271*, 6937 y 6938 (1956). — *Sodermann.*: Citado por *Baader.*: Dtsch. med. Wschr. 1211 (1949). — *Studdert, T. C.*: Brit. med. J., 1305 (1953).

Unger, L.: Postgrad. Med., *3*, (1948).

Verhaeghe, A.: Sté. méd. du nord (25 enero 1950).

Wegmann, T.: Handbuch der Inneren Medizin. (Tomo IV), parte 3.ª (4.ª edición). Edit. Springer. — *Werner, G. Ch. H.*: Arch. mal.profess. méd., *16*, 27 (1955).

Zettergren, L.: Acta med. Upsaliensis, *55* (1950).

4. *Medicina de seguros*

Kämmerer, H.: Arbeit und Gesundheit, Sozialmed. Schriftenreihe aus dem Bundesarbeitsministeriur, *49*, S. 41 (1953).

Sturm, A.: Hefte zur Unfallheilkunde, *47*, 134-145 (1954).

III. Alergias cutáneas

1. *Urticaria*

Berger, W.: Citado por *Hansen.*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Brnobic, A.*: Med. Glasnig, *9*, 435 (1955).

Carrié, C.: Allergie u. Astma, *1*, 1/2, 69 (1955). — *Castberg, Th.* y *Srenson, C. M.*: Acta allerg., *1*, 283 (Copenhague, 1948). — *Cohen, A. C.* y *Glinsky, G. C.*: J. Allergy, *22*, 1, 63 (1951).

Grimm.: Citado por *Hansen.*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957).

Heintz, R.: Med. Klin., *43*, 706 (1948).

Jordi, A.: Schweiz. med. Wschr., 1117 (1951).

McInnis, K. B.: Ann. Allergy, 5, 102 (1947). — *Morris, E. G.*: Arch. Ind. Health, *13*, 480 (1956).

Niesner, G.: Z. f. Haut u. Geschl., vol. IV, 383 (1948).

Pirilä, V.: Acta allerg., *7*, 397 (Copenhague, 1954).

Roberts, E. A.: Arch. Industr. Hyg., *8*, 1, 340 (1953).

Urbach, E. y *Gottliebbss, P. M.*: Allergy. Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946).

2. *Edema de Quincke*

Fuchs, F.: Dtsch. Gesd. wer., *32*, 979 (1954).

Kaiser, W. y *Morgenstern, A.*: Dtsch. med. Wschr., 586 (1956).

Wilkinson, M. C.: Brit. med. J., *2629*, 707 (1949).

3. *Dermatosis profesionales*

Ackermann, W.: Zbl. Chir., *77*, 1227 (1952). — *Aldrige W. N.* y cols.: Brit. J. Exper. Path., *30*, 375. — *Amrein, H. P.* y *Miescher, G.*: Z. Unfallmed. Berufskrankn., *48*, 2, 140 (1955). — *Arutjunow, W. J.*: Gig. truda i.t.b., *13*, n.º 6, 61 (1935).

Bandmann, H. J.: Hautarzt, *7*, 419 (1956). — *Barsotti, M.* y cols.: Med. Lav., *42*, 49 (1951). *Barthelemy, M. R.*: Número especial de Journées inter. de traumatologie et des ma. profess., 25 (Lieja, 27 junio 1939). — *Baumgartner, O.*: Schweiz. med. Wschr, 1093 (1953). — *Bayer, E.*: Arch. f. Dermat, *2*, 142 (1942). — *Baccareda, A.* y *Palminter, G.*: Aarch. mal. profess. méd., *16*, 4 (1955); Bull. Soc. frç. Dermat., *62*, 2 (1955). — *Behdejet, H.*: Bull. Soc. frç. dermat. syph., *40*, 787 (1933). — *Bencke, M.* y *Obermayer, M. E.*: J. Investigat. Dermat., *11*, 253 (1948). — *Bergmann, A.*: Schweiz. med. Wschr., 987 (1934). — *Bering, F.* y *Zitzke, E.*: Die beruflichen Hautkrankheiten. Ed. L. Voss (Leipzig, 1935). — *Berke, M.* y *Obermeyer, M. E.*: J. Investigat. Dermat., 11, 253 (1948). — *Bernhardt, H. J.*: A.M.A. Arch. Dermat., *76*, 1, 13 (1957). — *Birminghan, D. J.* y cols.: Arch. Industr. Hyg., *3*, 1, 57 (1951). — *Blumenthal* y *Jaffe*: Dermat. Wschr., 1668 (1930). — *Bockendahl, H.*: Dermat. Wschr, 987 (1954). — *Bonnevie, P.*: Ätiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten (Copenhague, y Leipzig, 1939).. — *Bonnevie, P.*: Acta allerg., *1*, 40 (Copenhague, 1948). — *Bonnevie, P.* y *Genner, V.*: Medizinische Welt, *10*, 311 (1936). — *Borelli, S.*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg, *14*, 686 (1956). — *Burckhardt, W.*: Arch. f. Dermat., *177*, 79 (1938). — *Burckhardt, W.*: Schweiz. med. Wschr., 83 (1939).

Carrié, C.: Dermat. Wschr., 1027 (1950). — *Carrié, C.*: Praktischer Leitfaden der beruflichen Hautkrankheiten. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1951). — *Carrié, C.* y *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Carrié, C.*: Aellgie u. Asthma, *1*, 291 (1955). — *Carrié, C.* y *Schümmer, H.*: Dtsch. med. Wschr., Allergiebeilage, n.º 2, 27 (1953). — *Carrié, C.* y *Stelzer, E.*: Dtsch. med. Wschr., 80, Allergiebeilage n.º 1, 1 (1955). — *Carrié, C.* y *Decken, U.* v. d.: Dtsch. med. Wschr., 80, Allergiebeilage n.º 2 (1955). — *Carrié, C.* y *Neuhaus, H.*: Hautarzt, *3*, 416 (1952). — *Castelain, P. Y.*:Bull. Soc. frç. dermat. syph., *63*, 123 (1956). — *Child, G. P.* y *Clancy, C.*: Federat Proc., *12*, 311 (1953). — *Coulant, P.* y *López, G.*: Bull. Soc. frç. Dermat., *63*, 80 (1956). — *Cooksen, J. S.* y *Lawton, A.*: Brit. med. J., *4832* (1953). — *Cranch, A. G.*: En *Shedon* y cols.: A manual of clinical allergy. Edit. W. B. Saunders Company (Filadelfia-Londres, 1953). — *Crofton, S.*: Brit med. J., 1014 (1953). — *Cruickshank, D. N. O.* y *Squire, J. R.*: Brit. J. Industr. Med., *6*, 164 (1949). — *Curtis, G. H.*: Arch. of Dermat., *64*, 4, 470 (1951).

Dees, S. C. y *Simmons, E. C.*: Citado por *Sarre* y *Rother* en *Hansen*: Allergie, Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Dishoeck, H. A. E. van* y *Roux, D. J.*: Nederl. Tijdschr. Geneesk., 2320 (1940). — *Dufour, R.*: Praxis, *37*, 427 (Berna, 1948).

Emric, H.: Med. Wschr., *8*, 247 (1954). — *Engelbrecht, H.*: Hautarzt, *3*, 543 (1952). — *Engelhardt, W. E.* y *Mayer, R. L.*: Arch. Gewerbepath., *2*, 140 (1931). — *Engelhardt, W. E.* y *Meerkamp, W.*: Dermat. Wschr., *1936*, I, 254. — *Engebrigsten, J. K.*: Acta dermato-vener., *32*, 462 (Estocolmo, 1952). — *Epstein, St.*: J. Investigat. Dermat., *25*, 269 (1955). — *Epstein, F. W.*: Ohio State Med., *46*, 659 (1950). — *Epstein, F. W.*: J. Allergy, *19* 5, 333 (1948). — *Estel, R.* Medizinische, 1515 (1954). — *Etter, R. L.*: J. Allergy, *22*, 6, 86 (1951).

Figley, K. D.: J. Amer. med. Ass., *114*, 9, 747 (1940). — *Findeisen, D. G. R.*: Allergie u. Asthma, *1*, 3, 117 (1955). — *Fisher, A. A.*, *Franks, A.* y *Glick, H.*: J. Allergy, *28*, 84 (1957). — *Frey, E.*: Dermatologica, *105*, 244 (1952). — *Fuss, S.*: Sitzungsbericht über den VIII Kongress für Unfallmedizin und Berufskrankheiten, pág. 1.197. Edit. G. Thième (Leipzig, 1948).

Gasser, E.: Schweiz. med. Wschr., 448 (1953). — *Gerauera.*: Z. Hautkrkh., *17*, 4, 97 (1954). *Goskel, W.*: Berufsdermatosen, *1*, 9 (1955). — *Goldman, L.* y *Feldman, M.*: J. Amer. Med. Ass., *138*, 640 (1948). — *Goldsmith, N. R.*: Arch. Dermat. Syph., *62*, 695 (1950). — *Goodman, H.*: Arch Derm. Syph., *54*, 206 (1946). — *Griggs, J. F.*: Ann. Allergy, *7*, 350 (1949).

Hajós, Bernward y *Mohrmann*: Citados por *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Hall, A. F.*: J. Amer. Med. Ass, *125*, 179 (1944). — *Hansen, K.*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Heintz, R.*: Med. Klin., 706 (1948). — *Henry, S. A.*: Brit. J. Der-

mat., *50*, 342 (1938). *Hilt, G.*: Dermatologica, *109*, 113 (1954). *Hilt, G.* y *Milfort, J.*: Bull. Soc. frç. dermat. syph., *61*, 391 (1954). — *Hjorth, N.* y *Brodthagen, H.*: Acta dermat.-vener., *36*, 244 (Estocolmo, 1956). — *Höfs, W.*: Berufsdermatosen, *4*, 137 (1956). *Howding, G.* y *Utue, L.*: Nord. med., *54*, 1750 (1955). — *Högger, D.*: Z. Unfallmed. u. Berufskrkh., *40*, 4 (1947). — *Hoffmann*: Citado por *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Hoschek, R.*: Südd. Möbel- u. Bauschreiner, *50*, 197 (1950).

Jahrmärker, H.: Ärztl. Wschr., 873 (1955). — *Jaeger, H.* y *Pellon, E.*: Dermatologica, *100*, 207 (1950). — *Johnson, J. R.*: En *Sheldon* y cols.: A manual of clinical allergy. Edit. W. B. Saunders Company (Filadelfia y Londres, 1953). — *Jordon, J. W.*: Arch. of Dermat. Syphr., 62, 671 (1950). — *Jullien, G.* y cols.: Presse méd., 619 (1951).

Kämmerer, H. y *Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Edit. J. F. Bergmann (Munich, 1956). — *Kallós, P.* y *Kallós-Deffner, L.*: Antibiotica et Chemotherapia, Fortschritte, Tomo III. Edit. S. Karger (Basilea-Nueva York, 1956). — *Kersten, E.* y *Zschunke, E.*: Dtsch. Gesd. wes., *5*, 194 (1955). — *Kiefer, T.*: Z. Hautkrkh., *4*, 1/2, 177 (1948). — *Kilpinen, O.*: Acta dermato-vener., *27*, 216 (Estocolmo, 1947). — *Klauder, J. V.* y *Kimmich, J. M.*: Arch. of Dermat., *74*, 149 (1956). — *Kleine-Natrop, H. E.*: Berufsdermatosen., *4*, 269 (1956).— *Koehler*: Ärztl. Prax., *7*, 38, 4. — *Koelsch, F.*: Münch. med. Wschr., 674 (1955). — *Korting, G. W.* y *Wiehl, R.*: Z. Hautkrkh., *14*, 280 (1953). — *Kroepfli, P.* y *Schuppli, R.*: Dermatologica, 110, 1 (Basilea, 1955). — *Krüger, H.* y *Dorn, H.*: Z. Hautkrkh., *20*, 307 (1956).

Lane, C. G. y *Luikart, R.*: J. Amer. med. Ass., 717 (1951). — *Langelez, A.*: Arch. Industr. Hyg., *2*, 1, 104 (1950).— *Lejhancova, G.*: Pracovni lek., *2*, 73 (1950).— *Levin, S. J.* y *Moss, S. S.*: Arch. of Dermat., *59*, 663 (1949). — *Lewis, G. M.* y *Savicky, H. H.*: J. Amer. Med. Ass., *157*, 11, 909 (1955). — *Lewith*: Citado por *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Linser, K.*: Allergie u. Asthma, *1*, 296 (1955). — *Lockey, S. D.*: J. of Allergy, *15*, 188 (1944). *Löffler, W.* y *Moron, D. L.*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., *13*, 476 (1955). — *Lynch, J. M.*: Industr. Med., *18*, 9, 394 (1949).

Malette, F. S. y *Haam, E. V.*: Arch. Industr. Hyg., *5*, 4, 311 (1952). — *Marcussen, P. V.*: Acta dermato-vener., *29*, 411 (Estocolmo, 1949). — *Marquardt, F.*: Med. Welt., 1317 (1939). — *Massmann, W.* y *Opitz, H.*: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *4*, 1, 1 (1954). — *Massmann, W.* y *Zschunke, E.*: Arch. f. Dermat., *197*, 496 (1954). — *MacKinley, C. S.*: En *Sheldon* y cols.: A manual of clinical allergy. Edit. W. B. Saunders Company (Filadelfia y Londres, 1953). — *Mejer, F.*: Wien. klin. Wschr., 702 (1949). — *Memmesheimer, A. M.*: Ärztl. Wschr., 985 (1950). — *Meneghini, C. L.*: G. ital. Derm. e Sil., *93*, 303 (1952). — *Miescher, G., Amrein, H. P.* y *Leder, M.*: Schweiz. med. Wschr., 265 (1955). — *Mitchell, H. S.*: J. Allergy, *1*, 71 (1951). *Morgan, J. K.*: Brit. J. Dermat., *65*, 84 (1953). — *Morris, G. E.*: New England J. Med., *246*, 366 (1952). — *Morris, G. E.*: Arch. Industr. Hyg., *5*, 1, 37 (1952). — *Morris, G. E.*: Arch. Industr. Hyg., *7*, 5, 411 (1953). — *Morris-Owen, R. M.*: Brit. Med. J., *4968*, 654 (1956).

Natzel, R.: Med. Klin., 426 (1954). — *Niessner, G.*: Z. Hautkrkh., *4*, 383 (1948). — *Nikoloushi, W.*: Dtsch. med. Wscher., *1954*, 1633 (1954). — *Noussiton, F. M.* y *Cordero, A. A.*: Pressa méd. argent., 1052 (1951). — *Nun, M.*: Arch. mal. profess. méd., *12*, 187 (1951).

Oberste-Lehn, H.: Dermat. Wschr., 712 (1953). — O'Donovan; Citado por*Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *O'Driscoll, B. J.*: Brit. Med. J., *4937*, 473 (1955). — *Orland, F. J.*: Arch. of Industr. Hyg., *4*, 6, 591 (1951).

Peck y cols.: Arch. of Dermat., *49*, 266 (1944). — *Perdrup, A.*: Nord. Med., *54*, 1887 (1955). — *Pirilä, V.* y *Kilpio, O.*: Acta dermato-vener., *29*, 550 (Estocolmo, 1949). — *Pirilä, V.*: Acta allerg., *8*, 62 (Copenhague, 1955). — *Pirilä, V.*: Acta allerg., *3*, 4, 319 (Copenhague, 1950). — *Pirilä, V.* y *Filiö O.*: Ann. Med. Helsinki, 38, 38 (1949). — *Pirilä V.*: Acta dermato-vener., *31*, 630 (Estocolmo, 1951). — *Pirquet, V.*: (Citado por *Sonck.*) — *Plüss, J.*: Z. Unfallmed. Berufskrankh., 47, 2, 83 (1954). — *Polunim, I.*: Brit. J. Dermat., *63*, 441 (1951). — *Polemann, G.* y *Scholl, L.*: Med. Klin., *50*, 241 (1955). — *Poppe*: Dtsch. Tierärztebl., 4/5 (1956).

Rajka, G.: Berufsdermatosen, *4*, 261 (1956). — *Rajka, G.* y *Vincze, E.*: Berufsdermatosen, *4* 124 (1956). — *Ramos, M. J.* y *Silva*: Citado por *Charpy*: Le mécanisme physiopathologique de l'eczéma. Edit. Masson (Paris, 1954). — *Reinl, W.*: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz., *3*, 103 (1953). — *Rejsek, K.*: Arch. med. Rada, *3*, 209 (Belgrado, 1948). — *Riedel, H.*: Klin. Wschr., 159 (1940). — *Roberts, E.*: Arch. Industr. Hyg., *8*, 4, 340 (1953). — *Röckel, H.* y *Sixt, J.*: Dermat. Wschr., *120*, 396 (1954). — *Roederer, J.* y *Hilt, G.*: Bull. Soc. frç. Dermat., *62*, 194 (1955). — *Rosen, F. L.*: J. Amer. Med. Assoc., *137*, 13, 1123 (1948). — *Rost, G. A.*: Allergie und Praxis. Edit. Springer (Berlín-Göttingen, Heidelberg, 1950). — *Rostenberg, A.*, Jr. y *Perkins, A. J.*: J. Allergy, 22, 5, 466 (1951).

Salén, E. B. y *Juhlin-Dannfelt, C.*: Acta med. scand., *86*, 505 (Estocolmo, 1935). — *Samitz, M. H.*: Arch. Industr. Health., *14*, 269 (1956). — *Smitz, M. H.*: Arch. Industr. Med., *17*, 9,

941 (1948); *19*, 1, 35 (1950). - *Samitz, M. H.* y *Mori, P.*: Industr. Med., *19*, 4, 198 (1950). *Samitz, M. H., Mori, P.* y *Long, Ch. F.*: Industr. Med., *18*, 10, 434 (1949). *Sandler, A.*: Brit. J. Tbc., *41*, 231 (1955). — *Santalov, N.*: Sov. Vestn. venerol. dermat., *9*, 450 (1931). - *Sassi, C.*: Med. Lav., *47*, 314 (1956). — *Seeberg, G.*: Acta dermato-vener., *24*, 317 (Estocolmo, 943). — *Serafini, U* y *Maffei, R.*: Fol. allerg. (ital.), *1*, 105 (1954). — *Seville, R. H.*: Brit. J. Dermat., *68*, 332 (1956). — *Sézary*: Presse méd., 1071 (1937). — *Sidi, E., Longueville, R.* y *Breitman, G.*: J. Med. cosmetique, 279 (1956). — *Sidi, E.* y *Hincky, M.*: Presse méd., *63*, 1305 1954). — *Silber, D.*: Dtsch. Mschr. Zahnheilk, *46*, 339 (1928). — *Simon, S. W.*: J. Allergy, *20*, 56 (1949). — *Skog, E.* y *Thyresson, N.*: Svenska Läkartidn., *1952*, 2345 (1952). — *Slater, E. V.* y cols.: Ann. Allergy, *6*, 594 (1949). — *Sneddon, I. B.*: Brit. med. J., *4928*, 1448 (1955). — *Sörra, J.*: Chirurg., *19*, 5, 240 (1948). — *Sonck, C. E.*: Acta Allerg. (Kbh.), *4*, 4, 241 (Copenhague, 1951). — *Sonneck, H. J.*: Berufsdermatosen, *4*, 166 (1956). — *Spier, H. W.* y *Sixt, J.*: Hautarzt, 6, 152 (1955). — *Spier, H. W.* y *Natzel, R.*: Arch. f. Dermat., *193*, 537 (1952). — *Spier, H. W., Natzel, R.* y *Pascher, G.*: Arch. Gewerbepath. u, Gewerbehyg., *14*, 373 (1956). — *Solowjewa, L. W.*: Hyg. Sanitätswes., *9*, 28 (1953). — *Schader, E.* y *Rösgen, W.*: Münch. med. Wschr., 1239 (1939). — *Schäfer, K. H.* y *Oppermann, E.*: Dtsch. med. Wschr., 1491 (1949). — *Schirren, C. G.* y *Bandmann, E.*: Münch. med. Wschr., 159 (1956). — *Schittenhelm, A.* y *Stocknger, W.*: Z. exper. Med., *45*, 58 (1925). — *Schmidt, W.*: Münch. med. Wschr., 1721 y 1797 1951). — *Schneider, H.*: Symposion uber allergische Gewerbekrankheiten. (Frankfurt a Main 21 y 22-8-54). — *Schreiner, K.* y *Carrié, C.*: En *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Schreus, H. Th.* y *Bürk, H.*: Arch. Gewerbepath., *12*, 218 (1944). — *Schroeder, K. H.*: Berufsdermatosen, *3*, 170 (1955); *4*, 157 (1956). — *Schürmann, D.*: Symposion fü allergische Gewerbekrankheiten, Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54. — *Schulz, K. H.*: Med. Klin., *51*, 1850 (1956). — *Schuppli, R.*: Dermatologica, 7 (Basilea, 1955). — *Schwartz, L.*: Quad. Allergy, *6*, 34 (1940). — *Schwartz, L.*: En *Sheldon* y cols.: A manual of clinical allergy. Edit. W. B. Saunders Company (Filadelfia y Londres, 1953). — *Schwartz, L.* y cols.: J. Allergy., *16*, 1, 51 (1945). *Schwartz, C.*: Amer J. Public. Health., *26*, 286 (1936). — *Schwarzkopf, K.*: Z. Hautkrkh., *19*, 2, 37 (1955). — *Starck, V.*: Svenska Läkartidn, 1657 (1949). — *Starobinski, A.*: Rev. frç. dermat., 3, 12, 618 (1927). — *Strauss, M. J.*: J. Investigat. Dermat., *8*, 403 (1947). — *Streich*: Citado por *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957). — *Stühmer, A.*: Sitzungsbericht über den VIII Kongress für Unfallmedizin und Berufskrankheiten, pág. 1.203. Edit. G. Thième Leipzig, 1948). — *Sturm, A.*: Hefte zur Unfallheilkunde, *47*, 134 (1954).

Teleky, L. y *Zitzke, E.*: Arch. Gewerbepath., *3*, 1 (1932). — *Tempski, J.* y *Olszewska, Z.*: Przegl. dermat., *6*, 29 (1956). — *Tenchio, F.*: Dermatologica, *97*, 1/3, 72 (1948). — *Tourraine, A.*: Bull. Soc. frç. dermat. syph., 1697 (1936). — *Toyama*: Citado por *Hansen*: Allergie. Edit. G. Thième (Stuttgart, 1957).

Urbach, E. y *Gottlieb, P. M.*: Allergy. Edit. Grune & Stratton (Nueva York, 1946). — *Urbach, E.* y *Wiethe, C.*: Münch. med. Wschr., 2030 (1931). — *Urchs, O.*: Berufliche Hautkrankheiten, Ursachen und Verhütung. Editio Cantor (Aulendorf, 1953). — *Utz, F.*: Arch. Gewerbepath., *9*, 607 (1939).

Vero y *Genovese*: Arch. Dermat. Syph., 43, 257 (1941). — *Verrey, F.*: Streptomycin und Tuberkulose. Edit. Benno Schwabe (Basilea, 1948). — *Vonkennel, J.*: Neue Med. Welt, *1*, 31 (1951).

Waldbott, G. L.: Industr. Med., *20*, 10, 431 (1951). — *Weber, L. F.*: Arch. Dermat. Syph., 57, 388 (1953). — *Weirich, E. G.*: Dtsch. med. Wschr., 82, 1011 (1957). — *Welcker, A.*: Zbl. Arbeitsmed., 96 (1955). — *Welcker, A.*: Dermat. Wschr., *132*, 871 (1955). — *Wells, G. C.*: Brit. J. Dermat., *68*, 237 (1956). — *Wende*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, Frankfurt a. Main, 21 y 22-8-54. — *Wendlberger, J.* y *Fröhlich, F.*: Arch. f. Hyg., *138*, 430 (1954).— *Wenzel*: Zbl. Gewerbehyg., *25*, N. F. *15*, 9, 217 (1938). — *Wilkinson, M. C.*: Brit. med. J., *2629*, 707 (1949). — *Wiswell, J. G.* y cols.: J. Allergy, *19*, 6, 396 (1948). — *Wolankowski, J.*: Schweiz. med. Wschr., *1954*, 979. — *Wyers, H.*: Acta allerg., *7*, 353 (Copenhague, 1954).

Zingsheim, M.: Med. Klin., 883 (1953). — *Zündel, W.* y *Jentsch, J.*: Arch. f. Dermat., *178*, 469 (1938).

4. Alergia física

Althoff, H. y *Heide, J. F. v. d.*: *Arch*, Gewerbepath. u. Gewerbehyg., *15*, EFA (1954).

Baader, E. W.: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, Frankfurt a. Main, 21 a 22-8-54.

Luce, F.: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., *8*, 206 (1937).

Mathoy, E.: Ann. Allergy, *8*, 373 (1950). — *Moritz, W.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., *60*, 825 (1954).

5. Cuestiones periciales

Buckup, H.: Hautarzt, *4*, 349 (1953).

Carrié, C.: Dermat. Wschr., 1027 (1950). — *Carrié, C.*: Die Medizinische, 647 (195)2.

Hopf, G.: Med. Welt, 1526 (1938).

Nikolowki, W.: Dtsch. med. Wschr., 1633 (1954).

Rost, G. A.: Allergie u. Asthma, *1*, 1/2, 2 (1955).

Salén, E. B. y *Huhlin — Dannfelt, C.*: Acta med. scand., *86*, 505 (Estocolmo, 1935).

Schreus, H. Th y *Prippe*: 8 Internat Kongress für Unfallmedizin, II, 1235 (1938).

IV. ALERGIAS PROFESIONALES

V. PROFILAXIS Y MEDIDAS PREVENTIVAS

Berg, V.: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *2*, 5, 132 (1952). — *Börgermann*: Dis. Inaug. (1936), Hautklinik Düsseldorf. — *Burian, K.*: Wschr. Ohrenheilk, *84*, 261 (1950).

Ceresa, C.: Med. Lav., *39*, 162 (1948). — *Carrié, C.* y *Stelzer, E.*: Berufsdermatosen, *4*, 101 (1956). — *Carrié, C.*: Symposion über allergische Gewerbekrankheiten, Fraukfurt a. Main, 21 y 22-8-54. — *Carrié, C.*: Allergie u. Asthma, *1*, 291 (1955). — *Castberg, T.* y *Sorenson, C.*: Acta allerg., *1*, 283 (Copenhague, 1948). — *Curschmann, H.*: Münch. med. Wschr., 195 (1921).

Friebel, H.: Med. Klin., 287 (1950).

Hoschek, R.: Arch. Gewerbepath., *14*, 58 (1955).

Jullien, G. u. a.: Arch. mal. profess. méd., *12*, 5, 578 (1951).

Lachnit, V.: Wien. klin. Wschr., 289 (1955); 821 (1955).

Reinl, W.: Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz, *3*, 103 (1953).

Sylla, A.: Allergie u. Asthma, *1*, 309 (1955).

Indice alfabético de materias

A

Abedul, 368
Abeja, 139
Aberraciones psíquicas, 654
Abrina, 111
Acacia, 134
— de olor, 371
Ácaros, 137
— de la harina, 863
Accidentes alérgicos postoperatorios, 849
— transfusionales, 620
Acción anafilactoide, 61
Acederas, 370
Aceite de algodón, 327
— — almendras amargas, 134
— — bergamota, 134
— — cacahuete, 327
— — caracolí, 430
— — cáscara de la naranja, 327
— — casia, 134
— — cedro, 134
— — coco, 134
— — corteza de limón, 902
— — chaulmogra, 433
— — hígado de bacalao, 327, 434
— — junquillo, 134
— — laurel, 134
— — lavanda ,134
— — lima, 134
— — limón, 134
— — lirio de Florencia, 134
— — mostaza, 64
— — naranja, 134
— — nardo, 134
— — néroli, 134
— — oliva, 335
— — quenopodio, 430
— — ricino, 133, 134, 903
— — semillas de algodón, 141
— — — — lino, 134
— — soja, 327
— — tangarina, 134
— — terpentina, 64
— mineral, 434
Aceites, 137, 327
— cortados, 899
— esenciales, 134
Acetanilidina, 644
Acetato de amilo, 134
— — butilo, 134
— — celulosa, 137
— — etilo, 134
Acetilcolina, 59, 185, 712, 714, 721, 763
Acetileno, 868
Ácido acetilsalicílico, 136, 335
— araquidónico, 763
— benzoico, 134
— brómico, 133
— carbólico, 134
— fólico, 647
— ftálico, 870
— isonicotínico, 579
— linoleico, 763
— linolénico, 763
— maleico, 134
— micólico, 455
— nicotínico, 740, 751
— orto-toluidil-n-etilcrotónico, 765
— oxálico, 134
— para-aminosalicílico, 435, 579
— pirogálico, 134
— salicílico, 134, 137, 775, 801
— tioglicólico, 889
Ácidos grasos insaturados, 763
Acné por alquitrán, 900
Acroleína, 867
ACTH, 136, 158, 210, 292, 320, 390, 412, 420, 421, 429, 430-433, 444, 448, 550, 576, 636, 640, 647, 733, 764, 781, 802, 830, 856
Adenitis mesentérica aguda inespecífica, 834
Adenopatías generalizadas, 432
Adrenalina, 64, 195, 249, 292, 328, 334, 339, 342, 412, 418, 550, 650, 712, 740, 746, 751, 754, 764, 781, 827, 836, 849, 856
Aerosoles, 306
Afección de Neal, 883
Aglutinación, 66, 71
Aglutininas, 350, 540, 624, 630
— y antígenos en el semen y alergia, 540
— — — — la sangre y alergia, 540
Agranulocitosis, 643
— anafiláctica, 644
Agua oxigenada, 872
Aire complementario total, 401
— corriente, 401
— de reserva, 401
— residual, 401
— suplementario, 401
Álamo chopo, 368
Alcanfor polivinílico, 134

Alcohol, 771, 910
— etílico, 418, 775
— metílico, 910
— polivinílico, 134
Aldehidos, 134
Aldosterona, 159, 161
Alercur, 198
Alérgenos, 43, 117, 181
—. Clasificación, 119
—. Eliminación, 277, 279
— alimentarios. Eliminación, 281
— de día, 121
— — fin de semana, 121
— — inhalación, 120
— — —. Eliminación, 279
— — inyección, 120
— — noche, 121
— del aire, 860
— en las intervenciones quirúrgicas, 842
— estacionales, 121
— físicos, 113, 121
— incidentales, 121
— permanentes, 121
— por contacto, 120
— que penetran por vía oral, 120
— tuberculínicos bacilares, 452, 453
Alergia, 41, 43, 84, 93, 617
—. Historia, 1
— y constitución, 211
— — factor neural, 711
— — herencia, 211
— — infección, 350
— — jaqueca, 653
— — medicina psicosomática, 699
— — psique, 344
— — raza, 724
— — reumatismo, 601
— — sistema nervioso, 649
— — — — central, 342
— — trastorno de la permeabilidad capilar, 721
— abdominal, 833
— —. Cirugía, 833
— al catgut, 846
— — humo del tabaco, 902
— — jarabe de maíz, 327
— — persulfato amónico, 904
— — tabaco, 867
— a la estreptomicina, 907
— — — gelatina, 326
— — — harina, 904
— — — ipecacuana, 880
— — — leche, 325
— — — naranja, 325
— — — presión y roce, 838
— — — seda, 866
— — — soja, 326
— — — tuberculina, 470
— — las vacunas por virus, 328
— — los aceites, 327
— — — azúcares malteados, 327
— — — cereales, 326
— — — huevos, 324
Alergia a los productos de espolvoreamiento a presión, 871
— — — rayos X y gamma, 841
— alimentaria, 27, 230, 321, 585, 591 598
— —. Aspectos psicosomáticos, 598
— —. Características clínicas, 591
— —. Historia, 27
— — en la infancia, 321
— anafiláctica, 237
— bacilar, 460
— congénita, 586
— cutánea, 13
— — genuina al aluminio, 896
— cutáneopalpebral, 806
— disregulativa, 96, 713
— en el lactante, 313
— — — niño, 313
— — la ascaridiasis, 856
— — — tuberculosis, 451
— — los indígenas americanos, 724
— — — negros, 724
— física, 35, 736, 740, 837, 912
— —. Historia, 35
— fotocombinativa, 911
— genuina a la harina, 903
— granulomatosa, 237
— hemorrágica, 96
— hidatídica, 853
— indirecta al calor, 840
— infantil, 313
— —. Tratamiento, 315
— infecciosa local, 359
— medicamentosa, 230
— meteorológica, 842
— nasal, 735
— — física, 740
— necrotizante, 237
— nutritiva, 27
— ocular, 803
— polínica, 222
— por mordedura de insectos, 857
— — polvo de maderas autóctonas, 865
— — — — — exóticas, 865
— — presión y movimiento, 838
— — rickettsias, 328
— — trigo, 862
— — ultrasonidos, 839
— postoperatoria, 854
— tropical, 723-733
— —. Factores climáticos, 724
— —. Hongos atmosféricos alergénicos, 728
— —. Parasitosis, 729
— —. Pólenes alergénicos, 725
— —. Reacciones cutáneas, 733
— tuberculínica, 238, 602
— vera, 722
Alergias profesionales, 859
— — del tracto respiratorio, 860
Alergización, 351
—. Fases, 352
— combinada cromo-níquel, 895

Alergoconiosis, 882
Alforfón, 112
Algarrobo, 371
Algodón, 132
Alilamina, 249
Alimentos, 128
— y alergia, 842
Aliso, 368
Alizarina, 134
Almendras, 131
Almidón, 133
Alquitrán, 900
— de hulla, 765, 801
Alternaria, 373, 374
Altramuces, 111
Alucinaciones acústicas, 654
— ópticas, 654
Aluminio, 874
Amarantáceas, 370
Ambrosía, 21, 340, 370, 786
Amida del ácido isonicotínico, 435
Amidol, 134
Aminoácidos, 420
Aminas-biógenas, 65
Aminas tóxicas, 55
Aminofilina, 136, 412, 418
Aminopirina, 108, 135
Amytal, 335
Anacoresis, 819
Anafilactógeno, 43, 117
Anafilaxia, 41, 42, 84, 93, 617
—. Historia, 8
— enmascarada, 99
— experimental. Capacidad de desensibilización, 53
— —. Características, 52
— —. Transmisión pasiva, 52
— heteróloga pasiva, 80
— homóloga pasiva, 80
— inversa, 81
— pasiva, 80
— —. Historia, 5
— — heteróloga, 6
— potencial, 99
— que se ha convertido en experimental, 49
Anafilotoxina, 55
Analgésicos, 774
Anemias hemolíticas, 915
— —. Cuadros clínicos, 630
Anergia, 93, 617
— alérgica, 182
Anestésicos generales, 846
— locales, 845, 906
Angina de pecho, 656
— — — precipitada por fumar tabaco, 486
— del tabaco, 486
Angioneurosis, 24
Anhídrido maleico, 134
Anilina. Colorantes, 134
Animales, 126, 137
Anquilostomiasis, 429
Antazolina, 639
Antergán, 198/199
Antialérgenos, 85
Antianafilaxia, 98, 652
Antibiosis, 454
Antobióticos, 137, 579, 745, 763, 802, 879 887, 888, 906
— y acciones renotóxicas en alergia, 545
Anticiclones, 303
Anticuerpos, 52, 95, 117, 352
—. Formación, 623
—. —. Origen, 623
— alérgicos, 83, 350
— anafilácticos, 70, 71, 80, 83, 350
— antiorgánicos, 80
— atópicos, 83
— autoorgánicos, 78
— bivalentes, 71
— bloqueantes, 85
— completos, 72, 87
— «grandes», 74
— incompletos, 71, 87
— — bloqueantes, 84
— inmunizantes, 86
— libres, 80
— orgánicos, 77
— — heterólogos, 78
— — homólogos, 78
— «pequeños», 74
— sesiles, 5, 73
— univalente, 71
Antiestafilosina, 611
Antiestreptolisina, 499, 609
Antiestreptoquinasa, 610
Antifermentos, 350
Antifibrinolisina, 610
Antígeno, 41, 44, 117, 618
—. Competencia, 118
— bacteriano, 143
— circulante, 804
— común, 409
— de Forsmann, 46
— en la poliartritis aguda, 608
— heterogenético, 46
— mielínico, 675
Antígeno-anticuerpo, 10
Antihialuronidasa, 610
Antihistamínicos, 135, 195, 292, 320, 335, 339, 387, 412, 419, 550, 607, 740, 745, 754, 763, 764, 774, 781, 802, 830, 856
— Acciones secundarias, 207
—. Dosis activas, 198/199
Antipirina, 108, 644
Antisépticos, 134
Antistina, 198/199
Antitoxinas, 350, 624
Apendicitis aguda, 576
Apio, 903
Apoplejía del testículo y alergia, 837
— hemorrágica del intestino y alergia, 835
— — — páncreas y alergia, 836
— serosa del intestino y alergia, 835
— — — páncreas y alergia, 836

Apoplejías viscerales y alergia, 834
Apresolina, 135
Arbol del cielo, 371
Arcaína, 195
Arce, 369
Arce ornamental, 371
Arginina, 195
Arnica, 134
Arsenicales pentavalentes, 733
— trivalentes, 733
Arsénico, 134, 435, 604
Arsfenamina, 639, 644
Arsphenazid, 440
Artemisa, 370
Arteritis alérgica, 245
— de la temporal, 250
— hiperérgica, 248
Artritis postdisentería, 606
Artropatías de las brucelosis, 606
— — — enfermedades tíficas, 606
— por alérgenos exógenos, 604
Arroz, 130, 326
Ascaridiasis y alergia, 856
Áscaris lumbricoides, 258, 427
Asma. Ataque grave. Tratamiento, 334
—. Cardiopatías, 405
—. Cigarrillos para el, 418
—. Complicaciones. Tabla, 398
—. Tiroides, 405
— . Tuberculosis, 404
— alérgica, 391
— atópica, 391
— bronquial, 224, 255, 391, 479, 658
— — y corazón, 479
— del heno, 18
— — molinero de trigo, 864
— de la hierba, 18
— — de los mineros, 403
— — — panaderos, 864
— — — soldadores, 868
— -eczema-fiebre del heno, 755, 756, 758
— infantil. Tratamiento, 331
— inspiratoria, 49
— intestinal, 575
— polínica, 384
— por aceite de creosota, 869
— — alquitrán, 869
— — asfalto, 869
— — cáñamo y lino, 866
— — polvo de habas, 865
— — — — semillas de ricino, 865
— — vapores de azufre, 868
— premenstrual, 395
— profesional por pelos, 865
— — — plumas, 865
Aspasán, 200
Aspergillius, 373, 374
Aspirina, 339, 774, 880
Aster, 370, 382
Asthma-prurigo, 31
AT 10, 658, 662
Ataque asmático grave. Tratamiento, 334
Atarácticos, 763, 665, 773
A.T.B., 452
Atebrina, 136, 639
Atelectasia lobular, 398
— lobulillar, 398
Atofán, 644
Atopeno, 42, 117
Atopia, 42, 83, 84, 105, 755, 756
Atopic dermatitis, 31
Atopígeno, 105
Atoxil, 47
Atrofia senil genital, 770
— vulvar primitiva, 770
Atropina, 339, 342
Áureomicina, 802
Autoanticuerpos, 77, 611, 618
Autoeczematización, 772
Autograma urticárico, 36
Autohemoterapia, 387, 830
Autovacunas, 450
Avellanero, 369
Avellano, 367
Avena, 130, 800
Aves, 130
Avil, 198/199
Avispas, 140
Azúcar, 905
Azúcares malteados, 327
Azufre, 899
Azul de metileno, 108
Azulene, 180

B

Bacitracina, 764, 775, 802, 823
Bacterias, 121, 143
Bacteriotropinas, 350
Bagassosis, 885
Bálsamo del Canadá, 134
Banocide, 432
Barbitúricos, 135, 420, 579, 644, 763, 802
Barnices, 137
Basidiomicetos, 374
Bebidas alcohólicas, 132
Belladona, 342
Benacticina, 774
Benadril, 198/199, 339, 626
Bencedrina, 195, 626
Benceno, 141
Benzoato de bencilo, 134
— sódico de cafeína, 418
Benzocaína, 775
Benzoína, 134
Bergamota, 134
Berilio, 885, 897
Betanaftol, 134
Betula, 369
Bismuto, 644
Blanqueadores, 134, 138
Blind headache, 26
Botrytis, 373, 374
Brea mineral, 775
Brezo, 368, 369
Bristamina, 198

Bromuros, 342, 771
Broncodilatación, 417
Broncografía, 402
Broncoscopia, 336
Broncostenosis, 398
Bronquiectasia, 397, 398, 402
Bronquitis. Silicosis, 878
— eosinófila, 445
Brucelosis y alergia, 355
Buclicina, 198
Buey, 130
Bulbos, 138
Butazolidina, 626
Byssinosis, 882

C

Caballos, 127, 130
Cabello, 138
Cabra, 127
Cabras de angora, 127
Cacao, 132
Café, 132
Cafergot, 663
Calcificaciones urogenitales y alergia, 511
Calcio, 550, 607
— -bromuros-aneurina, 763
Camello, 127
Camomila, 134, 880
Cantáridas, 134
Cantaridina, 64
Caña, 368
Capacidad vital, 401
— — cronometrada, 401
Capuchas protectoras de los ojos, 917
Caracoles, 130
Cardiopatías. Asma, 405
Carex, 368, 370
Carvacrol, 134
Casuarina, 372
Catarata dermatógena, 821
— — de Andogsky, 759
— juvenil, 755
Catárticos, 413
Catarralis, 147
Catarro de Bostock, 9
Catarro estival, 19
— — idiosincrásico, 19
— intestinal eosinófilo, 29
— mucoso gonorreico y alergia, 360
— otoñal, 21
Caucho, 133
Cavidad bucal y alergia, 567
Caza, 130
Cebada, 130, 326, 327
Cebollas, 131
Cedro de Texas, 367
Cedrús, 368
Cefalea histamínica, 177
— urinógena, 654
Celiaquía, 574
Célula-lupus eritematoso, 261
Células cebadas de Ehrlich, 777
— de Anitschkow, 243
— gigantes de Paltauf-Sternberg, 244
— tíficas, 260
Cemento, 137
Centeno, 130, 326
Cera de abejas, 133, 134
Ceras, 134
Cerdo, 127, 130
Cereales, 130, 137, 326
Cerveza, 132
Cianosis, 393
Ciclones, 303
Ciclopropano, 846
Cigarrillos para el asma, 418
Cipreses, 367, 368
Cirugía y alergia, 825
Cisteína, 195
Cistitis intersticial y alergia, 524
Citología nasal, 336
Citral, 134
Citrato de metilpiperacina, 430, 431
Cladosporium, 373
Clima, 293, 309
Clistina, 198
Cloramfenicol, 135, 644
Cloramina T, 881
Cloretona, 845
Clorocarvacrol, 134
Clorociclicín, 198/199
Cloromicetina, 639
Clorotén, 198/199
Clorotimol, 134
Clorpromazina, 135, 203/204, 644, 773, 911
Cloruro amónico, 418, 750
— de bario, 656
— — etilo, 431
— — tetraetilamonio, 639
— potásico, 750
Clortrimetón, 198/199, 740
CO_2, 412, 420
Coagulación sanguínea, 66
Co-anafilaxia, 28
Cobayas, 127
Cocaína, 746, 771, 845
Codeína, 774
Col, 131
Cola desecada, 137
Colas, 138
Colágeno, 266
Colagenosis, 482
Colastromina, 266
Cólera-tifus febril y alergia, 360
Colecistopatía alérgica, 582, 827
Colesterina, 46
Cólico en la infancia, 340
— mucoso, 261
Colina, 64, 187, 656
Colinesterasa, 60, 187, 651
Colitis mucosa, 575
— ulcerosa, 575
Coloidoclasia, 16, 59
Colorantes, 137
— de anilinas, 133

Competencia cuantitativa, 118
Complejo simpatía-antipatía, 5
— tuberculínico sensibilizante, 453
Compuestos yodados, 844
Conejo, 127
Conejos de angora, 127
Confavalina, 110
Confusión mental, 654
Congestina, 27
Coniferina, 112
Conjuntiva y alergia, 809
Conjuntivitis alérgica, 804
— atropínica, 807, 811
— del heno, 809
— flictenular, 811, 812
— folicular, 813
— primaveral, 383, 809-811
— —. Forma bulbar, 811
— —. — — atípica, 811
— —. — tarsal, 811
— —. — — atípica, 811
Consuetudinización, 114
Constitución, 214
Contebén, 626
Contrashock, 156
Convulsiones en los niños, 398
Copal, 134
Copyronil, 740
Cordero, 130
Coriza, 15, 383, 394
Córnea y alergia, 813
Corticoides, 733
Córticosteroides, 763, 765, 781
Córticosterona, 159
Córticotrofina hipofisaria, 774
Cortisol, 159, 161
Cortisona, 158, 210, 292, 320, 390, 412, 420, 429, 430, 432, 433, 448, 576, 640, 745, 754, 802, 836, 856.
Coryza spasmodique, 16
Coscoja, 371
Cosméticos, 133
Cosmos, 370, 382
Cosquilleo, 769
Covatín, 198, 774
Cremas, 134
Cresol, 134
Crin de caballo, 126
Criptoaglutinoides, 89, 630
Crisantemos, 340, 786
Crisis asmáticas. Tratamiento, 334
— coloidoclásicas, 10
— hemoclásica, 10, 623, 667
Cristales de Charcot-Leyden, 238, 255, 392, 400, 438
Cristalino y alergia, 819
Cromo, 872, 892
Crush Syndrom, 513
Crusta lactea, 30
Crustáceos, 130
Cuadros abdominales alérgicos, 825
Cuero, 132, 133, 138
Cuerpo de reacción, 71
Cuerpos de Aschoff, 482
Cuti-BCG, Técnica, 473
Cutirreacción. Lectura, 472
—. Técnica, 472
Cyamasa, 110

CH

Chalación, 808
Champú, 134
Chenopodiáceas, 370
Chenopodium, 389
Chinches, 139
Chocolate, 132, 905
Choncholina, 879
Chopo, 371
Chortashma, 19
Chortopyretos, 19

D

D.D.T., 141, 644, 881, 888
Decaprín, 198'199
Dedos en palillo de tambor, 400
Defensa. Mecanismos, 349
Degeneración quística del pulmón, 398
Demerol, 335
Depilatorios, 134
Derivado de proteína purificada, 451
Dermatitis, 770
— atópica, 329, 755, 756, 770
— —. Dermatitis por contacto. Diagnóstico diferencial, 786
— — infantil, 762
— — precoz, 756, 760
— — tardía, 756, 758, 761
— herpetiforme, 787
— por ananás, 902
— — canela, 903
— — contacto, 783
— — —. Dermatitis atópica. Diagnóstico diferencial, 786
— — metol, 896
— — serrín, 901
— — zanahorias, 903
— Redfeed, 906
— seborreica, 787
— seborroide de Moro, 756
— venenata, 31, 330
Dermatosis, 770
— profesionales alérgicas, 889
Dermografismo, 36, 780
— blanco, 756, 759
Dermorreacciones, 12
Desensibilización, 86, 88
Desinfectantes, 138
Desmodur, 898
— H, 898
Desnutrición y alergia, 843
Desodorantes, 134
Desoxicórticosterona, 249
Dexametasona, 774, 775, 781

Dextrimaltosa, 327
Diabetes, 771
Diaminoxidasa, 64, 175
Diamox, 639, 644
«Diario» de contactos, 789
Diátesis alérgica, 42, 99
— del enfermo de la fiebre del heno, 20
— exudativa, 31
— — de Czerny, 755, 810
— hemicránea, 654
Dibromofluoresceína, 133
1,2-dicholetil-metiléter, 868
Dicumarol, 639
Dieta de eliminación, 27, 408, 595
— — exclusión, 282
— — prueba, 408, 595
— desnaturalizada, 321
— hipoalérgica desnaturalizada por el calor, 322
Difantoína, 135, 137
Difenhidramina, 774
Difenil-hidantoína-dilantina, 249
Difteria y alergia, 360
Digital, 880
Digitoxina, 64, 639
Dihidroergotamina, 662
Dinitrofenol, 644
Diparcol, 200, 203/204, 204
Disarmonía pulmonar, 716
Disbasia angioscleróticа, 656
Disentería bacilar y alergia, 360
Disipal, 198
Disnea, 393
Disoria, 25
Disquinesia de loe conductos biliares, 492
Distoma del hígado, 433
Diyodoquina, 764
DOCA, 158, 161
Dolor abdominal alérgico, 341, 826

E

Echinococus cysticus, 429
Ectodermosis pluriorificialis, 812
Eczema alérgico, 787
— atópico, 329, 785
— atropínico, 807, 811
— autolítico de Withfield, 772
— de primavera de los veterinarios, 911
— — lavado de los cirujanos, 910
— del caucho, 898
— de la seda, 902
— — los cerveceros, 903
— — — leñadores, 900
— — — molineros, 903
— — — ordeñadores, 905
— — — panaderos, 903
— degenerativo, 889
— endógeno. Historia, 30
— flexural, 756
Eczema, 31
— flexurarum, 31
— infantil, 329, 755, 756
— —. Tratamiento, 329
— numular, 785
— palpebral alérgico, 807
— — por el esparadrapo, 807, 811
— por ácido crómico, 890
— — — sulfúrico, 891
— — cemento, 893
— — contacto, 770
— — cromo, 893
— — guantes de goma, 910
— — hipersensibilidad, 889
— — loción, 894
— — madera, 900
— — maderas exóticas, 900
— — receptividad, 889
— — trementina, 890
— vaccinatum, 758
— «verdadero» del lactante, 756
Eczematoide exudativo, 889
— — precoz de Rost, 756
— — tardío, 758, 889
— precoz y tardío, 755
Edema alérgico, 806, 811
— angioneurótico, 25, 658, 751
— cutáneo circunscrito agudo, 23
— de Quincke, 806, 809, 888
— — —. Historia, 23
— palpebral, 809
Efedrina, 195, 418, 741
Electrocortina, 159
Eliminación de alérgenos, 277, 279
Eliminadores de gérmenes, 347
Emenin, 662
Eméticos, 413
Encefalitis, 263, 264, 354, 674
— y alergia, 354
— alérgica experimental, 674
— parainfecciosas, 265
Encéfalomielitis y alergia, 354
— alérgica, 238, 265
— de demedulación, 671
— parainfecciosas, 671
— perivenosas, 673
— postvacunales, 671
— serogenéticas, 671
Encefalopatía, 264
Encina, 370
Endarteritis obliterante, 250
Endivias, 131
Endocarditis, 482
— parietal con eosinofilia, 483
— verrugosa, 243
Enebros, 367
Energía de adaptación, 157
Enfermedad alérgica, 43, 266
— de células cebadas, 35
— — Duhring-Brocq, 770
— — Hodgkin, 771
— — Katayama, 734
— — Kussmaul y Meier, 485
— — La Peyronie, 542

Enfermedad de Reiter, 523
— — Schoenlein-Henoch, 831
— — Siegal-Cattan-Mamou, 481
— — Still, 615
— — Werlhof, 636
— — Winiwarter-Buerger, 493
— del colágeno, 266
— — suero. Historia, 38
— — —. Participación articular, 603
— de la grosella espinosa, 36
— — los trilladores, 885
— hemolítica del recién nacido, 621
— infecciosa, 347, 349
— — alergizante, 352
— — no alergizante, 352
— sérica, 38, 181, 230, 237
— «sin pulso», 493
Enfermedades atópicas, 586
— cutáneas alérgicas, 232
— de adaptación, 156
Enfisema, 402
— mediastínico, 398
— pulmonar, 393
— subcutáneo, 398
Enteramina, 65, 189
Enteritis alérgica aguda, 573
— anafiláctica, 551
— necroticans, 574
— regional terminal, 574
— seudomembranosa, 29
Enteropatía alérgica, 825, 834
Eosinofilia, 238, 623, 852
—. Historia, 8
— alérgica, 622
— de Curschmann, 400
— hemática. Infiltrados sucesivos fugaces de los pulmones, 257
— infiltrativa, 425
— tropical, 440, 729, 732
— —. Síndrome de Löffler, 732
Eosinófilos, 9, 92, 255, 350, 392, 400
Epidermofitosis, 330
Epididimitis granulomatosa y alergia, 539
— inespecífica y alergia, 536
Epilepsia y alergia, 663
— — jaqueca, 665
— genuina, 663
— provocada, 663
— sintomática, 663
Epinyktis, 32
Episcleritis, 811, 816
— periódica fugaz, 816
«Equivalente jaqueca», 487
Equivalente ventilatorio, 401
Erisipela y alergia, 355
— de la costa, 733
Eritrodermia atópica de Hill, 757
Eros, 1
Erupción varioliforme de Kaposi, 330, 757
Erupciones medicamentosas, 770
Escarificación, 379
Escarificaciones epidérmicas, 271
Escarlatina y alergia, 359
Escherichia coli, 433
Escileno, 141
Esclera, 816
Escleritis, 811, 816
Esclerodermia, 263
Esclerosis múltiple, 264, 688
Escotoma centelleante, 654
Escrofulosis, 810
Esencia de angélica, 134
— — jacinto, 134
— — jazmín, 134
— — toronjil, 134
— — trébol, 134
Esencias, 138
Eserina, 187
Esmalte para las uñas, 134
Esófago y alergia, 568
Espacio muerto, 401
— perjudicial, 401
Espasmolíticos, 209
Especias, 132
Espinacas, 131
Espirales de Curschmann, 255, 400
Esporas, 373
Essera, 32
Estado alérgico, 43
Estados crepusculares, 655
Estafilococos, 145, 147, 433
Estafiloquinasa, 67
Estómago y alergia, 569
Estergum, 134
Esteroides, 802
Esteroides sexuales, 159
Estertores, 393
Estreptococos, 147
— viridans, 433
Estreptodornasa, 67
Estreptolisina O, 609
— S, 609
Estreptomicina, 135, 138, 240, 604, 639, 644, 823, 843, 880, 888, 906,
Estreptoquinasa, 67, 610
Estrófulo, 777
Estrógenos, 774, 775
Etanolaminas, 134
Éter, 846
— en aceite, 335
— glicol, 134
Eufilina, 880
Eugenol, 134
Exantema de los veterinarios, 911
— por pirazol, 902
Excoriaciones, 773
Exina, 366
Extracto de mohos, 123
— polínico, 387
— tiroideo, 763
Extractos alergénicos. Preparación,
— de lóbulo posterior de hipófisis,
Extrasístoles, 488

F

Factor citotropo antitrombocítico, 635
— de Hargrave-Haserick, 615
— encefalitógeno, 674, 691
— promotor de leucocitos, 60
— Rhesus, 621
Fagopirismo, 112
Faloidina, 112
Familial nonreaginic food-allergy. Sintomatología, 113
Favismo, 110
Fenacetina, 108, 639, 644
Fenergán, 135, 197, 198/199, 203/204, 740
Fenilbutazona, 135, 639, 644
Fenilo, 134
Fenindiona, 644
Fenobarbital, 335, 339, 342, 639
Fenol, 775
— ortofenílico, 134
Fenolformaldehido, 137
Fenómeno de Arthus, 10, 58, 89, 94, 452, 602
— — Auer, 827
— — Sanarelli-Schwartzman, 96, 566, 827, 834
— — Theobald-Smith, 10
Fenómenos de interferencia de naturaleza compleja, 43
Fenotiazina. Derivados, 203/204
Fermentos proteolíticos, 59
Fertilizantes, 137
Fibras nerviosas, 766
Fibrilación auricular, 488
Fibrina, 66
Fibrinólisis, 66
Fibrinolisina, 67
Fibroína, 867
Fibrosis pulmonar, 398
Fibrositis plástica de los cuerpos cavernosos, 542
Fiebre de porcelana, 33
— del heno, 16, 222, 735, 744
— — —. Historia, 17
— — — en el niño. Tratamiento, 336
— — rastrillo, 866
— — trigo, 885
— de la harina, 885
— — las rosas, 15, 17
— — los hilanderos, 883
— otoñal, 21
— reumática, 482, 607
— tifoidea, 259, 355
Fiebres criptogenéticas y alergia, 544
Filariosis, 431
Filaxia, 41
Fisostigmina, 187
Focos. Eliminación, 283
Forma, 1
Formaldehído, 134, 137
Formalina, 899, 901
Forunculosis, 773
Fósforo, 899
Fotofobia, 809
Flebitis hepática, 581
Fludocortisona, 765, 775
Flutter auricular, 488
Fractura espontánea de las costillas, 398
Fragmentos de shock, 43, 602
Fresas, 131
Fresno, 369, 370
Fruta, 131
Ftalato dibutilo, 134
— dietílico, 134
Fuadina, 430, 431, 733
Fuel-oil, 141
Fusarium, 374

G

Gafas protectoras, 917
Gallinas, 128
Gammaglobulina, 417, 764
Gansos, 128
Garbanzos, 110
Gastrina, 178
Gastritis aftosa, 570
— eosinófila, 570
Gastropatía alérgica, 569, 825, 826
Gatos, 127
Geraniol, 134
Germanina, 66
Giant urticaria, 25
Ginergeno, 662
Girasol, 370, 382
Goma, 132, 137
— acacia, 137
— arábica, 141
— karaya, 134, 899
— tragacanto, 133, 141
— e infarto cardíaco, 489
Gota, 615
Gladiolos, 371
Glicocola, 140
Glioclaudium, 373
Glomérulonefritis y alergia, 251, 497
— aguda y corazón, 479
— focal necrotizante, 252
Glucocorticoides, 159
Glucohormonas, 159
Gluconato cálcico, 662, 830
Glucosa, 141, 334, 420
Glutininas, 630
Grama, 368
Gramíneas, 381, 388
Graminol, 22
Gran crisis anafiláctica alimentaria, 29
Granulocitopenias, 643
Granulocitos, 9
Granuloma epididimario y alergia, 538
— espermático y alergia, 536
— gástrico nodular eosinófilo, 570
— renal y alergia, 505
— telangiectásico ureteral inespecífico y alergia, 521
— ureteral y alergia, 521

Granulomatosis de Wegener, 254
— prostática alérgica, 532
Guantes protectores, 917
Guisantes, 111

H

Habas, 110
— de jequirity, 111
Halazón, 881
Haptenos, 46, 119
—. División, 48
— de Landsteiner, 48
Harina, 137, 138
Hay-asthma, 18
Hay-fever, 18
Helio, 420
Helminsthosporium, 374
Helmintos, 580
Hematodermia, 760, 770
Hemicránea, 26, 227, 653
Hemoaglutininas, 609
Hemoclasia, 59
Hemofilus influenza, 147
Hemoglobinuria a frigore, 633
— paroxística nocturna, 503, 633
Hemólisis esplenógena, 628
— medicamentosa, 626
Hemorragias digestivas y alergia, 828
Hemosiderosis pulmonar esencial, 258
Henna, 134
Heparina, 59, 193, 639
Hepatitis alérgica primaria, 579
— como reacción alérgico-alimentaria, 578
— — — — — infecciosa, 580
— — — — — medicamentosa, 579
Hernias del hiato esofágico, 492
Herpes vesiculoso diseminado, 757
— zoster ótico, 747
Heteroalergia hemorrágica, 97
Heteronefrotoxinas, 501
Hetramina, 198/199
Hetrazan, 431, 432
Hexaclorociclohexano, 644, 910
Hexilresorcina, 137, 430
Hialinosis amiloidea, 237, 239
Hialuro dinasa, 454, 544, 610
Hibernón, 200
Hidantoína, 135, 639, 644
Hidartrosis intermitente, 605
Hidatidosis, 853
— renal y alergia, 512
Hidrato de coral, 134, 335, 419, 763
Hidrazida del ácido isonicotínico, 909
Hidrocele idiopático y alergia, 541
Hidrocortisona, 159, 420, 764, 765, 774, 802, 813, 823
Hidrógeno, 899
Hidropesía endolinfática, 746
Hidrorrea, 15
Hidroxizina, 774
Hielo, 844
Hígado y alergia, 553, 577
— como órgano de shock, 54
Higos, 903
Higroma prepatelar, 25
Hipereosinofilia idiopática, 729
Hiperergia, 617
Hiperexcitabilidad prurígena, 769
Hiperplasia linfoide, 398
Hipersensibilidad, 452
— al calor, 839
— — frío, 840
— — salvarsán, 880
— a la luz solar, 841
— prurígena, 767
— térmica por contacto, 839
Hipertrofia pilórica con infiltración eosinófila, 570
Hiposensibilización, 88, 277, 283, 415
—. Tratamiento a través de todo el año, 287
—. — perenne, 287
—. — preestacional, 285
—. — rápido, 284
Hipotiroidismo, 739
«Histacon», 662
Histamina, 59, 62, 173, 292, 495, 656, 662, 663, 715, 750, 753, 777, 836, 838, 839
—. Actividad biológica, 62
—. Liberación, 179
— y sustancias H, 36
Histaminasa, 60, 64, 175, 292
Histidina, 62, 174, 195
Histión, 95, 495
Histonas, 45, 55
Historia de la alergia, 1
Hojas de nogal, 134
Homotransplante renal y alergia, 513, 515
Hongos, 131, 356, 373, 577
— ustilaginiáceos, 863
Hormodendrum, 373
Hormona del crecimiento, 160
— hística, 173
Hormonas proteínicas, 159
— salinas, 159
Hortalizas, 131
Huevo, 129, 142, 324
Humedad atmosférica, 296
Hydroa aestivale, 37
Hydrops articulorum intermittens, 25
— *genuintermittens*, 24

I

Ictericia, 771
— salvarsánica, 579
Icterógeno, 111
Idioblapsis, 496
—. Sintomatología, 113
Idiopatías, 106
Idiosincrasia, 3
—. Definición, 101, 110

Idiosincrasia alérgica, 107
— isotóxica, 865
— medicamentosa. Historia, 37
— — isotóxica, 107
Idiosistasia, 3
Idiotipias, 106
Ihlang-ihlang, 134
Ilvin, 201
Imidazol, 174
Impetiginización, 758
Impétigo contagioso, 330
Índice de velocidad del aire, 401
— leucopénico, 10, 623
Índigo, 134
Induratio brunea, 258
Infancia. Cólico, 340
Infarto cardíaco y gota, 489
— de miocardio y síndrome del dedo-mano-hombro, 490
— renal y alergia, 513
Infección. Reacción, 348
— y alergia, 350
— tuberculosa y alergia, 356
Infecciones piógenas, 330
Infiltración granulomatosa idiopática, 532
Infiltrado eosinófilo extrapulmonar, 447
— pulmonar eosinófilo, 438, 439, 445
— — —. Tratamiento, 448
— — — fugaz, 425
Infiltrados-ARD, 436
— pulmonares medicamentosos, 434
— sucesivos fugaces de los pulmones con eosinofilia hemática, 257
Inflamación alérgica, 58, 90, 95
— amigdalar y alergia, 359
— hiperérgica, 58, 93
— hiperérgico-anafiláctica, 95
— normal, 95
— parapática, 96
— pática, 95
INH, 240
Inmunidad, 99, 617
— inmediata, 168
— retardada, 168
Inmunización, 86
Inmunoagranulocitosis, 184
Inmunoglobulina específica, 764
Inmunorreacciones leucopénicas alérgicas, 643
Inmunotrombopenia, 634
Insecticidas, 141, 888
Insectos, 139
Insulina, 639
Intestino delgado y alergia, 571
— grueso y alergia, 575
Intina, 366
Intoxicación hidatídica postoperatoria, 855
Ionización, 301
Iontoforesis histamínica, 839
Ipecacuana, 137, 334, 418, 880
Iritis superficial difusa, 817
Isoalergia, 690
Isoanticuerpos completos, 89
Isoautoanticuerpos, 618
Isocianatos, 872
Isopropil adrenalina, 413

J

Jalea de petróleo, 133
Jaqueca, 227
—. Alergia, 653
—. Arteriosclerosis, 656
—. Asma y estados afines, 659
—. Cambios climáticos, 661
—. Edema cerebral, 656
—. Epilepsia, 654, 665
—. Estados alérgico-exudativos, 661
—. — vasoneuróticos, 661
—. Gota, 654
—. Insuficiencia hepatorrenal, 658
—. Leyes de Mendel, 655
—. Menstruación, 657
—. Paratiroides, 658
—. Tiroides, 658
— abdominal, 661, 825
— alérgica. Historia, 26
— infantil, 658
Jarabe de maíz, 141, 327
Jasiae sintética, 134

K

Kapok, 126
Knemos, 32
Knidos, 32
Knidosis, 32
Kraurosis de Darier, 770

L

L-aglutininas, 608
Laberintectomía, 751
Lactante. Alergia, 313
Lactoalbúmina, 325
Lactoglobulina, 325
Lactumen, 30
Lagrimeo, 809
Lamblias, 580
Lana, 126, 132, 133, 138
Lanolina, 133, 134
Lápiz para labios, 133
Largactil, 773
Latón, 896
Latirismo, 111
Laurel, 134
Lavado bronscoscópico, 419
Lecitina, 179
Leche, 128, 129, 142, 325
— desnaturalizada, 325
Lechuga, 131
«Lengua alérgica», 568

Lentisco, 371
Lepra y alergia, 357
Lepromina, 469
Leptospirosis y alergia, 355
Lesión pulmonar por caña de azúcar, 885
Leucemias, 915
Leucocitosis, 623
Leucoencefalitis diseminada, 264
Leuconenia alérgica, 643
Leucoplasia, 770
Leucosis, 771
Leucotaxina, 60
Licopodio, 880, 910
Licores, 132
Lichenoides pruriens, 31
Limonene, 134
Limones, 131
Linadril, 200
Linalol, 134
Linaza, 131
Linfocitos, 350
Linitis plástica, 570
Lino, 132
Lipoides, 46
Liquen atrófico, 770
— escleroso, 770
— plano, 770
Liquenificación, 772
— verrugosa y vegetante, 772
«Liquor carbonis detergens», 801
Lirio de Florencia, 133
Lisinas, 350, 624
Lisolecitina, 179
Litiasis renal y alergia, 511
Lociones para el cabello, 134
Logos, 1
Lonchocarpus, 141
LPF, 60
Luminal, 655, 662, 774
Lúpulo, 903
Lupus eritematoso y alergia, 507, 615
— — diseminado, 261
Lupus-nefritis, 262
Luvistin, 200
Lymphangiectasia submucosa percurrens, 25

LL

Llantén, 370

M

Madera del Brasil, 134
Maderas exóticas, 137
Magnesia usta, 875
Maíz, 130, 326, 368
«Maladie du greffon», 815
Malta, 327
Mango índico, 112
Manifestaciones alérgicas del tubo gastrointestinal. Historia, 29
Manteca de cacao, 133, 134, 844
Manzanas, 131
Manzanilla, 800
Margaritas, 370, 389
Mariposas, 140
Máscara protectora, 917
Mastocitos, 777
Materiales sintéticos, 867
Mecanismos de defensa, 349
Medicamentos y alergia, 135, 843
Medio ambiente, 333
Medionecrosis idiopática de la aorta, 252
— — quística de la aorta, 253
Megrim, 26
Melón, 131
Meningitis alérgica, 343
— aséptica, 343
— de la enfermedad del suero, 342
— serosa, 343
Meningoencefalitis isoalérgica, 265
Mentol, 775
Mercurial, 368
Mercurio, 135, 604, 873, 896
—. Compuestos, 134
—. Sales, 134
Meruliur lagrymans, 375
Mesantoína, 626, 639
Mesones, 299
Metacolágeno, 266
Metacortín, 754
Metacresol amílico, 134
Metalergia, 94
Metales, 132, 872
— ligeros, 896
Metil-etil-cetona, 134
Metil-heptin-carbonato, 134
Metilprednisolona, 763
Método de Hansel, 336
Métodos de desensibilización, 276
— — eliminación, 276
— diagnósticos. Historia, 10
— por contacto, 275
Micosis fungoide, 771
Miel, 327
Mielitis, 264
Migranina, 108
Migranoide ocular, 822
Migraña, v. Jaqueca
Mimosa, 368
Mineralcorticoides, 159
Miocarditis de Fiedler, 240
— idiopática, 481
— intersticial aguda, 240
Miocitos, 243
Miraguano, 123
Moho blanco, 863
Mohos, 124, 137, 138
«Molluscum contagiosum», 330
Moniliasis, 330
Monocaína, 910
Monocitos, 350

Monos, 127
Morbus porcinus, 33
Morera, 369, 370
Morfina, 180, 335
Morfolinas, 134
Mosca arenaria, 140
Mosquitos, 139
Mostaza, 132
Mucor, 373
Mucunaina, 768
Muermo y alergia, 360
Muerte anafiláctica, 237
«Muerte tímica», 393
Myanesín, 626

N

Nácar, 879
Naranjas, 131, 325
Necrosina, 60
Necrosis cortical bilateral de las embarazadas y alergia, 519
Nefritis alérgica necrotizante, 504
— crónica, 771
— experimentales y alergia, 500
— intersticiales y alergia, 498
Nefrona distal y alergia, 503
— —. Alteraciones, 503
Nefrosis y alergia, 503
Nefrotoxialerginas, 500
Neikos, 1
Nematodos, 580
Nembutal, 335
Neo-antergán, 198/199
Neoarsenamina, 440
Neo-hetramina, 198/199
Neomercazol, 644
Neomicina, 764, 775, 802
Neosinefrina, 339, 740, 741
Neostibosán, 644
Neotebén, 639
Nervio óptico y alergia, 822
Nettle-rash, 34
Neumococos, 147
Neumoconiosis y alergia, 403, 876
Neumonía y alergia, 355, 396
— lobular, 255
Neumonías anafilácticas, 436
Neumonitis, 396
Neumotórax espontáneo, 398
Neuritis, 264
— periférica, 343
Neuroalergia, 263
Neurodermite, 31
Neurodermitis, 772
— circunscrita, 760
— diseminada, 329, 755, 756, 758
Neurosis acetilcolínica, 715
Neutrofilia, 623
Neutrófilos, 350
Nicotina, 656
Niesekrampf, 16
Niño. Alergia, 313
—. Dolor abdominal por alergia, 341
—. Fiebre del heno. Tratamiento, 336
Nitrato de plata, 801
Nitrocelulosa, 134
Nitroglicerina, 663
Nobezine, 432
Nódulos de Aschoff, 242, 607
Nogal, 369
Noradrenalina, 712, 764
Normergia, 93
Nous, 1
Novaldín, 644
Novocaína, 137, 644, 764, 774, 845, 856, 879, 910
Número, 1
Nylon, 132, 901

O

O-aglutinación, 608
Oclusión intestinal alérgica, 827, 834
Oftalmía facogenética, 821
— nudosa, 813
— simpática, 818
— — en sarcomas uveales necróticos, 819
Oftalmorreacción, 805
Olíbano, 134
Olivo, 370, 389
Olmo, 368, 369
Omeril, 198
Ondas electromagnéticas, 298
Ondulación. Preparados para, 134
Opacificación de injertos corneales, 816
Operación de Dandy, 751
— — Day, 751
Opérculo, 366
Opsoninas, 350, 624
Órbita y alergia, 809
Órganos de shock, 53
— — —. Hígado, 54
Oro, 435, 626, 639, 644, 896
Orquitis granulomatosa indeterminada y alergia, 537
Ovejas, 127
Oxicianato, 910
Óxido de magnesio, 133
Oxígeno, 412, 420, 550, 764
Oxígenoterapia, 335
Oxiuros, 577

P

Padisal, 203/204
Padutina, 662
Paja, 126
Pájaros, 127
Palomas, 128
Paludismo, 580
Pancitopenia, 636
Páncreas y alergia, 554, 577

Pancreatitis alérgica, 582
Pantocaína, 910
Papaína, 880
Papaverina, 774
Papel, 137
— carbón, 137
Papilitis necrótica y alergia, 519
Parafenilendiamina, 134
Parafina líquida, 133
Paralergia, 28, 93, 722
Parálisis, 654
— de Landry, 264
Paraproteínas patológicas, 771
Parasitosis, 771
Paratoluidindiamina, 134
Parietaria, 369, 380, 389
Parótida y alergia, 568
Parotiditis y alergia, 354
Parsidol, 203/204, 204
PAS, 240, 435, 626, 823
Pasta Lassar, 801
Patatas, 112, 131
Patch-test, 13
Patergia, 93, 105
Patología de la totalidad, 713, 721, 722
Patos, 128
Pediculosis, 770
Pelitre, 340
Pelos, 137
Pene y alergia, 541
Penicilina, 109, 135, 138, 239, 417, 579, 604, 647, 745, 843, 888, 906
— G, 879
— O, 879
Penicillium, 373, 374
Pentotal, 550
Pepinos, 131
Pepsina, 880
Pepsotoxinas, 666
Peptona, 59, 658, 659, 663, 667
Peras, 131
Percaína, 845
Percortén, 550
Perfumes, 134
Periarteritis de Kussmaul-Meier, 493
— nudosa, 246, 247, 485, 504
Pericarditis no específica, 481
Período de incubación, 80
— — latencia, 7
Peritonitis alérgica, 828
— anafiláctica, 825
— benigna paroxística, 829
— biliar aséptica y alergia, 831
— paroxística, 481
— — benigna y alergia, 567
Perlas de Laennec, 400
Perlón, 901
Permanganato de potasio, 800
Peróxido benzoil, 134
Persedón, 644
Persulfato amónico, 904
— sódico, 134
Pervitina, 195
Perros, 127
Pescado, 130
Phoma, 374
Physis, 2
Piel. Procesos alérgicos y corazón, 480
— prurígena, 769
Pimienta negra, 132
Pineno, 134
Pino, 367, 368
Piña, 131
Piñones, 131
Piramidón, 135, 644
Piretoterapia, 450
Piretro, 141
Pirexina, 60
Piribenzamina, 198/199, 339, 626, 644, 740
Piridoxina, 763, 774
Pirrolazot, 198/199
Piselismo, 111
Pitiriasis rosada, 330, 787
Plantago, 389
Plantas herbáceas, 389
Plasma sanguíneo, 417, 420
Plasmina, 67
Plasmocito inmaduro, 74
Plasmoquina, 644
Plata, 896
Plátanos, 131, 367, 389
— de sombra, 369
Platino, 873, 896
Platinosis, 874
Plexoneuritis, 264
Plomo, 896
Plumas, 123, 126
Poa, 367, 368
Polen, 137, 138, 142, 366
—. Química, 384
—. Terapéutica, 333
—. — específica, 337
Poliarteritis nudosa, 493
Poliartritis aguda, 603, 607
— crónica, 603, 613
— reumática, 244
Poliglobulias, 915
Polillas, 140
Polineuritis arsenical, 916
— experimental «alérgica», 693
Polinosis, 363, 819
—. Tratamiento antihistamínico, 387
—. — hormonal, 390
—. — polínico, 387
—. — psicosomático, 390
— en diversos países, 376
Pólipos nasales, 740
Polisacáridos bacterianos, 48
Polistirene, 137
Poliuria, 654
Polvo de algodón, 882
— — cemento, 863
— — plantas, 880
— del picor, 768
— de la casa, 122, 123, 137, 141
Polvos, 133
— orgánicos, 864
Pollantín, 13, 22

Pomadas protectoras de la piel, 917
— -silicio, 917
Portadores de gérmenes, 347
Postulae liventes, 33
Potasio, 802
P.P.D., 451
Precipitación, 71
Precipitinas, 45, 84, 117, 350, 452, 624
Predisposición alérgica, 218
Prednisolona, 210, 390, 420, 449, 550, 763, 764, 765, 774, 775, 781
Prednisona, 210, 390, 449, 550, 640, 763, 764, 774, 781, 802, 815, 823, 830
Presión atmosférica, 298
Priatán, 201
Primina, 48, 110
Prímula, 109
Procaína, 910
Proceso infectivo, 349
Procesos hiperérgicos. Tubo gastrointestinal, 566
Procolágeno, 266
Proctitis aguda 577
— eosinófila, 29
Productos animales, 129
— bacterianos, 143
— de relleno, 137
— químicos, 867
Progesterona, 830
Progynon B, 662
Promazina, 203/204
Prometazina, 774
Propadina, 418
Propiltiouracilo, 644
Próstata y alergia, 527
Prostatitis eosinófila, 532
— granulomatosa y alergia, 532
Prostigmina, 187
Protaminas, 45, 55
Proteus, 433
Protozoos, 580
Protrombina, 66, 67
Prueba conjuntival, 274
— cutánea, 273
— — funcional, 11
— — proteínica, 319
— de Bovet-Staub, 201
— — desviación AHG, 612
— — eliminación, 28
— — ingestión, 275
— — inhalación, 275
— — Prausnitz-Küstner, 7, 184
— — Schultz-Dale, 68
— — Thorn, 402
— — transferencia pasiva, 408
— del aerosol, 15
— — arrancamiento, 891
— — parche, 11, 271, 275, 891
— de la máxima capacidad respiratoria, 401
— — — puntura, 274
— epicutánea (de parche), 788
— excitatoria vasomotora, 36
Prurigo, 32
— de Hebra, 760
— -eczema constitucional, 755
— — de Bonnevie, 756, 758
— eczematoliquenoide, 758
— de Besnier, 756, 757, 758
— simple crónico difuso de Bernie 758
Prurito, 32, 766, 785, 810
—. Rascado, 769
— anal, 770
— filariásico, 733
— fisiológico, 767
— leucodérmico de Chevalier, 770
— mínimo, 767
— primitivo, 770
— secundario, 770
— senil, 771
— vulvar, 770
Pseudobronquiectasia, 397
Psicoterapia, 709, 776
Psique y alergia, 344
Psoriasis, 770, 787
Pulegona, 111
Pulgas, 139
Pulmón de algodón, 882
— — aluminio, 875
— — los granjeros, 883
— ferruginoso, 258
— por división de los pimentones, 884
Púrpura abdominal, 831
— de Schoenlein-Henoch y alergia, 83
— trombopénica alérgica postinfecci sa, 638
Pústula nocturna, 32
— serotina, 32

Q

Quemadura solar, 841
Quemaduras cutáneomusculares. Lesio nes renales, 513
Quémosis, 809
Queratitis fascicular, 810
— flictenular, 812
— intersticial alérgica, 804
— parenquimatosa, 50, 813
— — luética, 814
Quératoconjuntivitis flictenular, 810, 81
— seca, 252
Quinidina, 639
Quinina, 108, 134, 136, 626, 639, 644, 880
Quinortar, 765
Quiste hidatídico y alergia, 851

R

Radiaciones roentgen, 668
Radiculitis, 264
Radioterapia, 775
— superficial, 765
Rádium, 746
Raíz Derris, 141

Ratas, 127
Ratones, 127
Rauwolfia serpentina, 774
Rayos cósmicos, 299
— límite de Bucky, 765, 777
— infrarrojos, 295
— rojos, 294
— solares, 294
— ultravioletas, 294
— X, 802
Reacción a la tuberculina inaparente, 456
— alérgica, 165
— — inversa, 618
— anafiláctica, 55
— — hidatídica, 854
— anamnésica, 72
— de alarma, 156
— — Casoni, 851
— — Ghedini-Weinberg, 852
— — Graña, 852
— — Herxcheimer, 353
— — Mitsuda, 469
— — Prausnitz-Küstner, 82
— — reinfección positiva, 474
— — Schultz-Dale, 181
— fundamental eosinófilo, 441
— reminiscente, 791
Reaginas, 42, 83, 84
Reflejos condicionados, 719
Rellenos de colchones y almohadas, 126
Reserpina, 774
Resfriado común, 383
Resinas, 134
— alquídicas, 134
— fenólicas, 134
— formaldehídicas, 134
— metacrilato, 134
— naturales, 134
— sintéticas, 897
Resinosis, 898
Resistencia cruzada, 156
— inespecífica, 156
Resorcina, 134, 801
Resorcinol, 134
Respiración artificial, 764
Retina y alergia, 822
Reumatismo y alergia, 242, 601
—. Reacciones alérgicas, 602
— palindrómico, 605
Reumatoide, 606
— escarlatinoso, 606
Reveladores, 138
Rhizopus, 373
Ricina, 112
Ricino, 112, 138
Rickettsias, 328
Rinitis, 15
— alérgicas, 383, 744
— banal aguda, 862
— crónica atrófica, 862
— — hipertrófica, 862
— medicamentosa, 739, 744, 746
— vasomotora periódica, 16
Rinopatía vasomotora. Historia, 15
Rinorrea, 15
— cerebroespinal, 739
Riñón y alergia, 497
— de las colagenosis, 504
Robinio pseudoacacia, 371
Roble, 370
Rojo-glacial diazotado-TR, 139
Ron de laurel, 134
Roncha, 777
Rosa, 371, 382
Ruibarbo, 131, 880

S

Sabuco, 371
Sagrotán, 910
Sales de cal, 387
— — oro, 135
— mercúricas, 134
— undecilénicas, 133
Salicilato, 626
— sódico, 639
Salipirina, 108
Salol, 644
Salvarsán, 66
Sandostén, 199
Sangre total, 420
Santolita M.S., 134
Sarcomas uveales necróticos, 819
Sarna, 330, 770, 787
— de la laca, 901
— los espárragos, 903
— filariásica, 733
— por níquel, 894
— — quinina, 911
Sauce, 367, 369
Saumerios, 418
Seconal, 335
Secreciones orgánicas, 121
Seda, 132, 888
Sedantes, 802
Sedormid, 135, 639
Semiantígeno, 46
Sensibilizaciones múltiples, 409
Sepia, 879
Sepsis crónica próstatovesicular y alergia, 528
— general grave. Lesiones renales, 518
Sericina, 132, 867
Seridón, 639
Serotonina, 65, 180, 189
Serotoxina, 65
Setas, 131
Seudoeczema infantil piógeno, 758
Shock, 80, 156
— alérgico, 43
— anafiláctico, 50, 95, 181, 393, 620
— —. Aparato respiratorio, 50
— —. Calor orgánico, 51
— —. Circulación, 50
— —. Estudios metabólicos, 50
— —. Glucemia, 51

Shock anafiláctico. Hígado, 50
— —. Musculatura, 50
— —. Reserva alcalina, 52
— —. Sangre, 52
— —. Síntomas, 50
— —. Sistema nervioso central, 50
— —. — — vegetativo, 50
— —. Tracto gastrointestinal, 50
— — agudo, 239
— — crónico, 51
— — generalizado. Tubo gastrointestinal, 566
Sifílides secundarias, 770
Sífilis y alergia, 358
Simpatol, 64
Sincephalastrum, 374
Síncope, 398
Síndrome apendicular agudo y alergia, 826
— carcinoide de Cassidy, 484
— colecístico y alergia, 827
— de aplastamiento, 513
— — distensión abdominal aguda, 492
— — Duplay, 490
— — Felty, 615
— — Hunts, 747
— — Libmann-Sachs, 483
— — Löffler, 397, 425
— — —. Clínica, 440
— — —. Eosinofilia tropical, 732
— Marchiafava-Michelli, 503
— — Menière, 746
— — oclusión intestinal y alergia, 827, 834
— — Sjögren, 252, 615
— — Takayashu, 493
— dermorrespiratorio, 329
— General de Adaptación, 155
— hepatorrenal y alergia, 545
— local de adaptación, 158
— postcomisurotomía, 491
— respiratorio del fumador, 403
Síndromes cerebrales, 343
— meníngeos, 342
Sinopén, 201
Sinusitis, 396
Sistema cardiovascular y alergia, 479
— nervioso y alergia, 649
— — central y alergia, 342
— — vegetativo, 711
Sistral, 199
Slow reacting substance, 59, 65
Soja, 326, 903
Solanina, 112
Solución salina hipertónica, 662
Soluciones de sublimado, 910
Sophora japonica, 371
Soventol, 201
«Status asthmaticus», 395
Sterosan, 764
STH, 160
Stock-vacunas, 147, 333
Strongyloides, 431
Substancia -H, 58
Substancias H, 495, 777
— histaminoides, 113
Suero antitetánico, 644
— antitóxico, 14
— glucosado, 830
Sulfadiazina, 249
Sulfamidas, 135, 639, 844, 879
Sulfatiazol, 248, 880, 909
Sulfato amónico de níquel, 134
— magnésico, 774
Sulfisoxalzol, 639
Sulfonamidas, 135, 240, 241, 248, 434, 579, 604, 626, 644, 906, 909
Sulfuro amónico, 134
Suprarrenales, 155
— e hipersensibilidad experimental, 168
— — inmunidad, 167

T

Tabaco, 138, 140, 902
—. Humo, 902
Taninos, 138
Taquicardia paroxística, 487
Tártaro emético, 733
Tastromina F 929, 201
Té, 132
Teforina, 198/199
Tejido de shock, 53, 56
— linfoide e inmunidad, 166
Teldrín, 740
Teleúsporas, 374
Temperatura atmosférica, 297
Tenfadil, 199
Tenilén, 198/199
Teoría de Schmidt, 83
— — la atopia de la Coca, 83
— — los cuerpos cavernosos, 20
Terapéutica antialérgica inespecífica, 278, 290
— coestacional, 338
— de Filatow, 115
— específica al polen, 337
— para el polen, 333
— tiroidea, 318
Terpinol, 134
Terramicina, 802
Testículo y alergia, 536
—. Infecciones generales en alergia, 540
Testoides, 159
Testosterona, 774
Tetrabromofluoresceína, 133
Tetraciclinas, 763, 764, 906
Tetracloruro de etileno, 430
Tifus exantemático y alergia, 354
Tilo, 371
Tintes, 134, 138
Tiocol, 898
Tiofren, 899
Tiosemicarbazona, 579, 644

Tiouracilo, 135, 249, 644
Tiourea, 249, 639
Tiroides. Asma, 405
Tolueno, 134
Tomates, 131
Tónicos cardíacos, 550, 764
— para el cabello, 134
— periféricos, 550
Tórax de paloma, 399
— en embudo, 399
Tormenta parasimpática, 666
Tos, 394
— de los tejedores, 883
Toxobín, 550
Toxicodendrol, 112
Tóxicos de shock, 61
Toxoides, 145, 339
Tracto respiratorio. Alergias profesionales, 860
Tragacanto, 134
Tranquilizantes, 710
Traqueotomía, 781
Trastornos de la palabra, 654
Tratamiento perenne, 333
Trementina, 138, 139, 900
Triamcinolona, 763, 774, 775, 781
Tricoderma, 373
Tricofitosis, 330
Trichodermo, 374
Tricloroetileno, 868
Trigo, 130, 326
— sarraceno, 112, 327
Trimetón, 198/199, 339
Tripanosomiasis y alergia, 358
Triptófano, 190
Tripsina, 836
Triquinosis, 432
Troana, 370
Trombina, 66
Tromboangeítis obliterante, 250, 493
Trombopenia alérgica medicamentosa, 639
— aplástica, 636
— del recién nacido, 635
— hereditaria, 636
— idiosincrásica, 639
Tromboquinasa, 66
Tuberculina, 12, 67, 451, 469, 471, 668, 817
— y alergia, 470
—. Tipos, 453
—. Unidad de, 471
— antigua, 68
— hapténica, 453
— —. Formas, 453
— inaparente. Reacción, 456
Tuberculinas difusibles O.T., PPB, 453
Tuberculosis, 70, 817
—. Alergia, 451
—. Asma, 404
— urogenital y alergia, 508
Tuberculostáticos, 579
Tubo gastrointestinal y alergia, 551
— — en el shock anafiláctico generalizado, 566
— — — los procesos hiperérgicos, 566
Tubocurarina, 180
Tuyas, 367

U

U. I. V. y alergia, 545
Ulcus alérgico, 571
— accesional, 571
Ultrasonidos, 839
Unidad de tuberculina, 471
— Noon, 388
Ureaformaldehído, 137
Uredósporas, 374
Uréter y alergia, 520
Uretra y alergia, 542
Uretritis alérgica, 542
— de Welsch, 543
Uretrotrigonitis inespecífica de la mujer y alergia, 527
Urografía endovenosa y alergia, 545
Ursol, 48, 868
Urtica, 369, 371
Urticaria, 658, 753, 770, 776, 887
—. Historia, 32
— a frigore, 36
— alérgica, 778
— balsámica, 37
— -Bang, 912
— colinérgica, 780
— colinogénica, 780
— dermográfica, 838
— en infecciones focales, 779
— en parasitosis, 779
— enterógena, 778, 779
— factitia, 36
— física, 780
— neurógena, 780
— no alérgica, 779
— papulosa, 777
— Perstans, 35
— pigmentada de Kaposi, 776
— pigmentaria, 776
— pigmentosa. Historia, 35
— por frío, 912
— — inhalantes, 778
— — medicamentos, 778
— — parásitos y plantas, 779
— — presión, 133
— psicógena, 706
— solar, 36, 37
— sylvestris, 36
Urushiol, 901
Usheriol, 119
Ustilaginales, 374
Úvea y alergia, 817

Uveítis, 804, 817
— alérgica unilateral, 805
— crónicas. Tratamiento general, 823
— facoanafilácticas, 820
— facogenética, 820
— granulomatosa, 817

V

Vaca, 127
Vacunas autógenas, 147
— bacterianas, 339
de Salk, 240
polivalentes, 149
— por virus, 328
Vacunación antivariólica y alergia, 354
Vacunoterapia, 333
Vainilla, 132, 134
Vanadio. Pentóxido, 875
Vasodilatina, 34
Vejiga y alergia, 522
Venisección, 420
Vernis del Japón, 371
Vértigo, 748
Vesícula biliar y alergia, 554, 577
Vesículas seminales y alergia, 527
Vestidos, 132
protectores, 917
Vicina, 111
Vidrio soluble, 899
Vientos, 297
Vinagreras, 470
Vinilita, 134
Vino, 132
Vinylcarbazol, 898
Vioformo, 764
Violeta de genciana, 431
Viosterol, 662
Virulencia, 349
Vitamina A, 763
— B, 420
— B_1, 843
— B_6, 763
— C, 420
— F, 763
— K, 292
— T, 763
Vólvulo abdominal, 828
Vómitos, 849
Vulkazit P, 898

W

Whisky, 132

Y

Yodo, 108, 249, 435, 639, 844, 910
Yodoformo, 910
Yoduro potásico, 135, 418
— sódico, 418
Yoduros, 135

Z

Zephirol, 910
Zumaque venenoso, 783, 790, 798