

BIBLIOTECA IBYS DE CIENCIA BIOLÓGICA

✦

R. DOERR

Las investigaciones sobre inmunidad

TOMO OCTAVO

LA
ALERGIA



Revista de Occidente
MADRID

B I B L I O T E C A I B Y S



D E C I E N C I A B I O L Ó G I C A

LAS INVESTIGACIONES SOBRE INMUNIDAD

(TOMO OCTAVO)

LA ALERGIA

LAS INVESTIGACIONES SOBRE INMUNIDAD

RESULTADOS Y PROBLEMAS
RECOGIDOS EN MONOGRAFIAS

DIRIGIDAS POR EL
PROFESOR R. DOERR
Basilea

TOMO PRIMERO
LOS ANTICUERPOS
(PRIMERA PARTE)

TOMO SEGUNDO
EL COMPLEMENTO

TOMO TERCERO
LOS ANTIGENOS

TOMO CUARTO
LOS ANTICUERPOS
(SEGUNDA PARTE)

TOMO QUINTO
HABITUACION A VENENOS NO ANTIGENICOS

TOMO SEXTO
LA ANAFILAXIA
(PRIMERA PARTE)

TOMO SEPTIMO
LA ANAFILAXIA
(SEGUNDA PARTE)

TOMO OCTAVO
LA ALERGIA

LA ALERGIA

POR

ROBERT DOERR

Basilea

Traducción de la edición original alemana por

F. CORDÓN

Jefe del Laboratorio de Bioquímica del Instituto Ibya

Revista de Occidente

Bárbara de Braganza, 12

Madrid

Copyright by
IBYS, S. A.
Madrid * 1954

En la Biblioteca Ibys de Ciencia Biológica nos proponemos editar una serie de obras en que se recojan las disciplinas fundamentales de las ciencias biológicas.

Sólo se incluirán tratados de máxima autoridad, que, además, expongan con todo rigor crítico el estado actual de la pertinente rama científica, de modo que los conceptos e hipótesis no aparezcan desvinculados de los hechos que han forzado su nacimiento, y así el lector estudioso pueda penetrarse fácilmente del grado de certidumbre y generalidad de las teorías vigentes.

En definitiva, la Biblioteca Ibys constará únicamente de obras que, por lo científico de su exposición (purgada en lo posible del dogmatismo casi inevitable en los manuales de texto), descubran, entre el cúmulo de adquisiciones objetivas, los problemas que esperan solución del investigador atento y libre de prejuicios. Esperamos contribuir con ella a desarrollar entre nosotros la afición por la experimentación biológica, y a ayudar a que Médicos, Farmacéuticos, Veterinarios, Naturalistas, Ingenieros Agrónomos, etc., puedan elevar hasta una consideración científica los problemas que les plantea la práctica diaria.

Las dos empresas que aúnan sus esfuerzos en esta Biblioteca han sentido su necesidad desde puntos de vista muy distantes, pero convergentes, y esperan interesar en ella a un círculo de lectores escogidos, cada vez más amplio.

PROLOGO

*“Está escrito: ‘¡En un principio fué la palabra!’
¡Ya he de detenerme! ¿Quién me ayudará a proseguir?
Considero imposible tasar tan alto la palabra,
cuando el espíritu me ilumine debidamente
encontraré una traducción más justa.
Está escrito: ‘¡En un principio fué el significado!’
¡Reflexiona con atención la primera línea
sin dejar que tu pluma se atropelle!
¿Es realmente el significado quien todo lo mueve y crea?
Debe ser: ¡En un principio fué la fuerza!
Mas apenas lo veo escrito, siento
que no es la interpretación que busco.
¡Me ayuda el espíritu! Súbitamente percibo su dictado
y, aliviado, escribo: ‘En un principio fué la acción’.”*

En ocasión en que, penosamente impedido por la edad y la falta de salud, decidí aventurarme una vez más en el problema de la alergia, cayeron ante mis ojos estos versos que Goethe hace decir a su Fausto; ello me sugirió que no podía hacer otra cosa—y tal vez, incluso, nada mejor—que avanzar desde la palabra al significado, desde el significado a la fuerza, y desde ésta a la acción.

R. DOERR.

Basilea, 1 de diciembre de 1951.

INDICE

	PÁGS.
El marco del concepto	1
CAPÍTULO PRIMERO.—De la palabra al significado	3
CAPÍTULO II.—Del significado a la potencia	4
CAPÍTULO III.—De la potencia al hecho	6
El contenido	17
CAPÍTULO PRIMERO.—Las condiciones genéticas de las alergias	19
A. La predisposición individual	19
B. Puertas de entrada de los alérgenos	27
Invasión del alérgeno y su expansión.....	27
C. La herencia de la predisposición alérgica	29
CAPÍTULO II. El mecanismo de los fenómenos alérgicos	39
A. Demostración de que las reacciones entre alérgeno y reagina se producen en la célula	39
B. El descubrimiento de reagentes libres <i>in vivo</i>	41
C. La demostración de reagentes libres en el tubo de ensayo. Mez- clas de reagina y alérgeno	43
CAPÍTULO III.—Los alérgenos	52
CAPÍTULO IV.—La fisiología patológica de las alergias	59
CAPÍTULO V.—La sintomatología de las enfermedades alérgicas	71
1. El asma alérgica (idiosincrásica)	72
Importancia y significación de un modelo asmático conseguido experimentalmente en animales	75
El acceso de asma	78
El estado asmático. El asma crónica	79
2. Rinitis y conjuntivitis	82
La fiebre del heno (polinosis), el constipado del heno (rino- patía polinosa) y el asma del heno (asma polinosa)	84
Propensión	89
Síntomas y curso	101

	<u>PÁGS.</u>
3. Tipos gastrointestinales	107
4. Alteraciones cutáneas	120
CAPÍTULO VI.—Diagnosís	138
1. Pruebas en la mucosa (pruebas epimucosas)	141
a) Prueba intranasal, 141.—b) Reacción conjuntival, 141.—	
c) Prueba bucal, 142.—d) Prueba bronquial, 142.—e) Prue-	
ba intestinal, 146.	
2. Pruebas cutáneas	147
a) Prueba de la alergia a la luz, 148.—b) Método de los par-	
ches, 148.—c) Prueba de escarificación, 151.—d) Prueba elec-	
troforética, 154.—e) Prueba intracutánea, 154.	
CAPÍTULO VII.—Profilaxis y tratamiento	168
1. La desensibilización específica	171
a) La fiebre del heno	174
El tratamiento durante todo el año o tratamiento permanente.	184
b) Otras alergias del aparato respiratorio	188
c) El asma bacteriana	189
d) Alergias a alimentos	195
2. La desensibilización inespecífica	196
a) Peptona y propeptano	196
b) El tratamiento por tuberculina	200
c) Los antihistamínicos	200
d) El tratamiento con calcio	204
e) El tratamiento por fiebre	205
f) Irradiaciones con rayos X	205
g) Hormonas y vitaminas	206
h) Intervenciones quirúrgicas	206
i) Histaminasa, histamina, hapamina.....	207
3. La profilaxis y terapéutica por abstinencia	208
Palabras finales	216
BIBLIOGRAFÍA	219
INDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS	243

EL MARCO DEL CONCEPTO

CAPÍTULO PRIMERO

DE LA PALABRA AL SIGNIFICADO

CLEMENS v. PIRQUET con la voz griega, por él propuesta, de *alergia* (= ἀλλεργεια = capacidad de reacción modificada) quiso significar simplemente alteraciones clínicas temporales, cuantitativas o cualitativas, de la capacidad reaccionante del organismo. En su conocida monografía aparecida en 1910, v. PIRQUET puso en guardia, explícitamente, contra “toda opinión preconcebida” o, como dice en otro lugar, contra “todo prejuicio bacteriológico, patológico o biológico”. Resulta, sin embargo, claro que dándole tanta amplitud habría de originarse un concepto que, tanto en su aspecto lógico como fisiológico, se caracterizaría por su extraordinaria extensión con el correspondiente empobrecimiento de contenido. Tal era, efectivamente, la intención de PIRQUET, como se deduce de que, en los últimos años de su vida, redactara un trabajo titulado “La alergia según la edad y el sexo”, en el que expresaba abiertamente su propósito de comprender toda alteración de la reacción bajo su concepto de alergia. Pero á la primera embestida ni el mismo v. PIRQUET se mantuvo en este concepto absoluto de alergia. Limitó la definición de la alergia, reduciendo el campo de su aplicación a las alteraciones de la capacidad de reacción producidas de modo regular por el paso de una enfermedad o por un tratamiento con productos bacterianos y otras sustancias extrañas al organismo. R. DOERR (1925) señala que en esta limitación, a pesar del propósito de PIRQUET, se entremezclan componentes biológicos; a saber: en primer lugar, la exigencia de que la reactividad anormal debe haberse adquirido de modo individual; en segundo lugar, la especificidad del estado, y, en tercer lugar, la función inmunizante o antigénica del agente productor de la alergia, del alergen. Sin esta limitación el concepto de alergia no hubiera despertado interés y hubiera desaparecido sin dejar rastro del círculo de los puntos de vista biológicos.

CAPÍTULO II

DEL SIGNIFICADO A LA POTENCIA

La inclusión de la alergia entre los fenómenos de inmunidad, no deseada directamente por PIRQUET, pero provocada por él, hubo de luchar, ya *in statu nascendi*, con una dificultad procedente del concepto teleológico de la inmunidad (atribuible a las antitoxinas) según el cual ésta se considera como un estado defensivo condicionado por un anticuerpo específico. Mantenerse en esta concepción llevaba, naturalmente, a una contradicción insoluble, ya que había que reconocer el carácter de “fenómenos de inmunidad” a las alergias que se ofrecen clínicamente como manifestaciones patológicas. Ahora bien, P. PORTIER y CH. RICHTER (1902) habían descubierto la anafilaxia; desde M. ARTHUS (1903) se sabía que este fenómeno presenta la misma especificidad que las reacciones de inmunidad *in vitro*; y, por último, la prueba de la anafilaxia pasiva [M. NICOLLE (1907), R. ORTO (1907), U. FRIEDEMANN (1907), F. P. GAY y E. E. SOUTHIARD (1907)] había disipado toda duda de que debía tratarse de una reacción antígeno-anticuerpo *in vivo*. Por tanto, en la época en que la alergia se puso en primer plano, se planteaba ya la necesidad de rechazar por inadmisibles la asociación de ideas anticuerpo y efecto protector y de sustituirla, en vista de los hechos, por la afirmación de que bajo los fenómenos de inmunidad no debía concebirse más que reacciones antígeno-anticuerpo. Sin embargo, no se llegó a esta conclusión. Por el contrario, incluso hasta ahora mismo se suele contraponer “inmunidad” e “hipersensibilidad” en los sentidos de protección y pérdida de la capacidad de defensa, a lo que tal vez contribuyó la circunstancia de que los médicos prácticos eran casi exclusivamente los que aportaban el material de observación y se ocupaban de interpretarlo teóricamente.

El análisis experimental de la anafilaxia había demostrado que existen reacciones antígeno-anticuerpo patógenas. Sin embargo, no se quiso aprovechar este hecho como paradigma de las alergias, aunque

no hubiera ninguna razón ineludible para ello. Pero a pesar de todas las tentativas de construir un “sistema” subdividiendo de distintos modos las “hipersensibilidades específicas” (ya este nombre fué una perenne fuente de error) y, de este modo, desmembrar lo que era coherente, existía en potencia el desarrollo ulterior y éste terminó imponiéndose.

CAPÍTULO III

DE LA POTENCIA AL HECHO

Había que resolver dos problemas para despejar los obstáculos que se oponían a la síntesis de los fenómenos.

En primer lugar, era necesario salvar el abismo entre anafilaxia y alergia, y, en segundo lugar, investigar en qué medida estaba justificada la diferenciación dinámica entre toxina y antígeno proteico sensibilizante (anafilactógeno) o, respectivamente, entre antitoxina y anticuerpo anafiláctico.

La primera tarea me parece fácil. Un análisis crítico de las idiosincrasias (así se denominaba en un tiempo a las alergias) me condujo al convencimiento de que estas formas de reacción se caracterizan por una terna de síntomas que parecen contradecirse mutuamente. Los idiosincrásicos están sensibilizados frente a sustancias muy determinadas, y esta especificidad de la acción desencadenante de la reacción debe estar condicionada por la estructura química del agente, lo que puede demostrarse con facilidad y certeza cuando se trata de sustancias de composición conocida y sencilla, como yodoformo, quinina, aspirina. Sin embargo, los síntomas desencadenados son enteramente independientes de la composición química de la sustancia desencadenante y no tiene ninguna semejanza con la acción que la misma sustancia provoca en el organismo de hombres normales. En tercer lugar, los idiosincrásicos pueden reaccionar de modo enteramente análogo frente a las sustancias más diversas siempre que sean sensibles específicamente ante las mismas. Ya se conocía la misma notable combinación: en la anafilaxia la modificación de la reactividad es también estrictamente específica (y más concretamente quimioespecífica) frente a una sustancia determinada; la sustancia desencadenante actúa también de modo enteramente distinto que sobre el animal normal; y, por último, sustancias distintas provocan síntomas idénticos en la misma especie animal. En la anafilaxia se sabía la causa del comportamiento

contradictorio. La sustancia desencadenante como tal no es lo que actúa patógenamente, sino su reacción con el anticuerpo producido previamente por la preparación. Me pareció [R. DOERR (1921)] obligado extender el mismo mecanismo para explicar las idiosincrasias, que luego se denominaron "alergias"; es decir, opiné que, en ellas, también debía admitirse que "la sustancia desencadenante no actúa directamente sobre las células, sino por mediación de un componente determinado específicamente fijado a las células o en las células, componente que, a su vez, reacciona siempre del mismo modo, y que esta reacción es lo que determina el estímulo o la lesión de la célula".

La existencia de este componente no era sino una "hipótesis constructiva". Pero apenas emitida, se hizo verosímil por experimentos de C. PRAUSNITZ y H. KÜSTNER (1921), en los que observaron que con el suero de individuos idiosincrásicos se puede alterar la piel de personas normales de modo que si posteriormente se inyecta en el mismo lugar la sustancia con que reacciona el idiosincrásico dador del suero, se provoca una urticaria local típica. La resistencia pasiva de quienes no quieren considerar este hecho (que provoca una reacción local, pero no general) como una prueba plena debe vencerse con el cúmulo de casos en los que la transfusión de grandes cantidades de sangre de individuos idiosincrásicos (alérgicos) a receptores normales provoca en éstos un estado que reproduce fielmente el del dador de sangre (consúltese literatura casuística en R. RATNER, 1943, págs. 572 y siguiente). Finalmente, F. H. LOWELESS (1941) transfundió de 400 a 1.000 ml. de sangre de pacientes de fiebre del heno a tres personas normales, y observó que éstas, pocas horas después de la transfusión, reaccionaban al contacto de la conjuntiva y de la mucosa nasal con el polen específico de modo análogo a como lo hacen los enfermos de fiebre del heno, y daban también resultado positivo en la prueba cutánea.

De este modo, el problema se resolvía en gran parte; pero, además, pudo establecerse un cuarto lazo por la necesidad de la sensibilización. El cobayo no reacciona anafilácticamente a la inyección de suero de caballo de no habérsele preparado previamente con este suero. De modo análogo, el hombre sólo se hace alérgico frente a una determinada sustancia por el contacto con ella. Ahora bien, en este último caso no resulta tan clara como en el experimento anafiláctico la relación etiológica entre la primera acción y una reactividad inducida específica que depende de aquélla, lo que no es de maravillar. Sin embargo, se ha observado que individuos hipersensibles para el yodó-

formo reaccionaban también frente al bromoformo, de modo que la conclusión correcta parece ser que la hipersensibilidad parece dirigirse contra el radical metilo o, dicho de modo más preciso, contra el radical metilo ligado a un halógeno. En casos de idiosincrasia frente a la quinidina, según las observaciones de W. T. DAWSON y F. A. GABADE (1930), la reactividad se extiende a los alcaloides levogiros etilhidrocupreína y cinconidina, pero no de los isómeros dextrogiros, quinina y cinconina. Entre los hombres sensibles a la aspirina se encuentran individuos que lo son sólo frente al grupo acetilo, otros que lo son frente al grupo salicilato y otros que reaccionan a dos o tres de estas combinaciones químicas. Viendo lo complicadas que resultan las circunstancias incluso con estas sustancias sencillas y de composición química definida, se comprende fácilmente que puede ser difícil y hasta prácticamente imposible descubrir el factor sensibilizante cuando, por ejemplo, se trate de un alimento o de una sustancia de contacto vegetal o animal de composición química muy compleja o de alto peso molecular. Por ello carece de valor *a priori* (esto es, pone en entredicho el valor de la información anamnésica) la aseveración de que no pueda haberse producido el contacto con una sustancia contra la que un hombre se ha vuelto alérgico. Sólo pueden resultar decisivas las investigaciones estadísticas y los resultados experimentales.

Con respecto a la estadística, se ha señalado que la acción repetida de sustancias que, en un principio, se soportan sin reacción, pueden dar lugar a idiosincrasias típicas desde el punto de vista clínico, y que estas idiosincrasias resultan específicas para las sustancias de contacto que las produjeron. De este modo, los comerciantes en granos, panaderos y molineros están sensibilizados frente al polvo de harina; los trabajadores de las fábricas de suero lo están contra el suero de caballo; los farmacéuticos, contra el polvo de ipecacuana; los tintoreros de pieles, contra el ursol; los peluqueros, los fabricantes de pelucas, los comerciantes en pieles y los que cuidan de animales, contra determinadas especies de pelos (idiosincrasias denominadas profesionales, consúltase tabla 1). La frecuencia de las alergias alimenticias resulta proporcional a la frecuencia relativa con que se toma el alimento que actúa alérgicamente [H. J. RINKEL (1944, 1950)]. Las idiosincrasias para los medicamentos se presentan con frecuencia después de un largo consumo del medicamento y la fiebre del heno después de una prolongada permanencia en una atmósfera donde floten determinadas especies de polen [CLARKE, J. A. y H. L. LEOPOLD (1940), E. W. PHILLIPS (1940 a, b)]. De estas experiencias se deduce claramente

TABLA I
Idiosincrasias profesionales.

<i>Sustancias desencadenantes</i>	<i>Profesión correspondiente</i>
Algodón	Plantadores, comerciantes, tejedores, sastres.
Plumas	Polleros, vendedores y limpiadores de plumas de colchones, modistas, taxidermistas de los museos zoológicos.
Pelos	Ganaderos, mozos de cuadra, cocheros, comerciantes en pieles, trabajadores en fieltro, fabricantes de pelucas y peluqueros, fabricantes de pinceles, profesionales que manipulan lana de oveja (esquiladores, comerciantes, tejedores, sastres), taxidermistas.
Harina	Molineros, comerciantes en granos, panaderos.
Plantas	Jardineros, comerciantes en flores, trabajadores en fábricas de conservas vegetales.
Preparados farmacéuticos.....	Obreros de fábricas de productos farmacéuticos, farmacéuticos, drogueros.
Sustancias utilizadas en la industria del metal y de maquinaria	Niqueladores, ingenieros, trabajadores mecánicos.
Ursol	Tintoreros de piel.

que en las alergias existe la misma relación de identidad entre sustancia sensibilizante y desencadenante que en el experimento de la anafilaxia activa.

Se ha conseguido la provocación experimental de las alergias, es decir, la transformación de un individuo normal en un idiosincrásico, y en determinados casos con un rendimiento del cien por cien, como, por ejemplo, sucede con las idiosincrasias para plantas del género *Primula* por el aislamiento del principio activo (de la primulina) (1) [BR. BLOCH y A. STEINER-WOURLISCH (1926), véase también H. DANNENBERG (1927)] Asimismo, en las eczemas alérgicas y en el asma para el ursol, R. L. MEYER (1928) ha comprobado tales sensibilizaciones bien establecidas.

Fundándose en estas consideraciones, el autor ha defendido decididamente el punto de vista de que, en todas las circunstancias, existe una correlación entre anafilaxia y alergia, a no ser que llegue a des-

(1) Fórmula empírica: $C_{14} H_{18} O_3$ o $C_{14} H_{20} O_3$.

mentirlo un descubrimiento esencial [R. DOERR (1929 b, 1933, 1946 a, b)]; pero luchó contra una valla infranqueable. No es difícil descubrir la causa de la oposición. La ciencia de la alergia está constituida, al menos en sus nueve décimas partes, por casuística [basta leer la obra *Allergy* de E. URBACH y PH. M. GOTTLIEB (1946)] y el resto, que ha de recoger la investigación teórica, en parte no existe o en parte no se tiene en cuenta. Los especialistas de alergia son, puede decirse que casi por naturaleza, los detallistas de la fenomenología inmune. Explicaremos cómo hay que entender esta expresión sumaria del estado actual de la alergia.

W. C. BOYD (1943), en su obra *Fundamentals of Immunology*, considera equívoco el concepto de alergia de PIRQUET. Según la definición de PIRQUET, al decir que un individuo reacciona alérgicamente puede significarse tanto que continúa en buena salud en los casos en que enfermar sea el modo de reaccionar normal, como— a la inversa— que enferma en los casos en que lo normal sea mantenerse sano. Esta amplitud de concepto resulta inadmisibile para el médico y por ello hay que distinguir entre inmunidad y alergia. R. DOERR (1946 a) ha replicado a este intento, defendido por BOYD, de limitar el contenido de la inmunidad (al sentido de la acción protectora) con el hecho de que, desde el descubrimiento de la anafilaxia pasiva (1907), se sabe que el mismo proceso, a saber, el desencadenamiento de la producción de anticuerpos por un antígeno específico, puede provocar tanto una inmunidad antitóxica o anti-infecciosa como una exaltación de la sensibilidad. Recientemente M. B. SULZBERGER (1950) también pretende que se vuelva a la definición de alergia de PIRQUET. En otro lugar se ha señalado cuál es la razón que justifica la restauración del concepto de alergia en su forma original. Sin embargo, las necesidades del modo habitual de hablar de los médicos (que refleja BOYD de modo tan inequívoco) se han impuesto de tal modo que actualmente pocas personas piensan que la elevación de la sensibilidad provocada por una sensibilización previa sea un “fenómeno de inmunidad”. Es cierto que en la anafilaxia se posee un paradigma bien analizado de uno de tales procesos, pero no quiere reconocerse su conexión íntima con la “alergia” y de este modo se llega a una decidida renuncia a toda definición. Al aparecer, en noviembre de 1929, el primer cuaderno del *Journal of Allergy*, los editores se consideraron obligados a establecer la significación del concepto “alergia” para describir el programa de la revista constituida. Comprobaron, sin embargo, que a la palabra no le correspondía, en el uso científico, ninguna definición general-

mente admitida, pero que los clínicos coincidían en comprender bajo este nombre los estados de hipersensibilidad específica con exclusión de la anafilaxia de los animales inferiores. R. DOERR (1950, pág. 14 y siguiente) mostró la absoluta inconsistencia de esta afirmación. Por otra parte, sin embargo, se encontraron autores que aunque dominados por la idea de una oposición fundamental entre "inmunidad" y "exaltación de la sensibilidad" querían establecer una conexión entre la anafilaxia y la alergia. Así, A. F. COCA (1920) propone comprender la anafilaxia y la alergia bajo el concepto general de "hipersensibilidad". Sin embargo se trata de un concepto erróneo, pues "no se trata de que el animal anafiláctico ni el hombre alérgico reaccionen de modo más intenso que un individuo normal de su especie en sentido meramente cuantitativo; sino que reaccionen de otro modo, enteramente distinto, es decir, no son más sensibles, sino sensibles de otro modo, conforme al sentido genuino de la voz alergia" [R. DOERR (1946 a, págs. 475 y siguiente)]. Considerando los trabajos aparecidos hasta 1946 resulta desanimador comprobar que era necesario recordar constantemente tales importantes conocimientos. En 1943, A. F. COCA decidió conceder que era mejor hablar de sensibilidad exaltada que de hipersensibilidad, lo que naturalmente es equivalente y por tanto igualmente falso.

Es en cambio justo afirmar que entre la anafilaxia y la alergia (entendiendo ahora por alergia reactividad patológica) existen diferencias a las que habremos aún de volver. Estas diferencias plantean la cuestión que con frecuencia se ofrece a la biología, y especialmente a la biología de orientación médica, de si debe darse la preferencia a los caracteres comunes o a los diferenciales de los fenómenos. Este problema no debe plantearse en este lugar; la índole mental de cada autor le marca los límites de las categorías de conocimiento y su estimación de los valores. Por el contrario, deben denunciarse las fuentes de error que ponen en duda la objetividad de las aseveraciones. Por ejemplo, se ha afirmado que el estado de anafilaxia activa en muchas especies animales, como, por ejemplo, en el cobayo, se establece con gran regularidad, mientras que la frecuencia de las idiosincrasias inducidas (alergias) en determinadas circunstancias sólo alcanza valores bajos. Esta oposición, considerada fundamental por varios autores, sólo aparece cuando se comparan los casos extremos. Incluso en el cobayo, el experimento anafiláctico rinde resultados inconstantes cuando se aplican para la preparación cantidades mínimas de antígenos [DOERR (1950, pág. 22)]; y en el experimento de la anafilaxia pasiva ha sido

necesario precisar por la expresión "dosis letal 50", la dosis del anti-suero que prepara por vía pasiva por lo menos la mitad de los cobayos de modo tal que reaccionen con choque agudo letal frente a la inyección desencadenante del antígeno. También es muy conocido que en el perro, conejo, paloma, tortuga y otros animales de experimentación hay que contar, incluso en condiciones óptimas, con un tanto por ciento, con frecuencia muy considerable, de fracasos. La frecuencia de las alergias inducidas varía por otra parte entre límites muy amplios y depende, como en la anafilaxia activa, de la naturaleza de la sustancia sensibilizante. De los trabajadores de las fábricas de quinina sólo el 2 por 100 se vuelven alérgicos frente a esta sustancia [H. DOLD (1925)]; el 10 por 100 de los tintoreros de cueros adquieren alergia al ursol; la hipersensibilidad contra las especies de *Toxicodendron* en las comarcas en que existen estas plantas alcanza al 60 por 100 de los adultos [W. C. SPAIN y R. A. COOKE (1927)] y la sarna del níquel se desarrolla en todos los individuos que han trabajado durante un tiempo suficiente en factorías de niquelado [SCHITTENHELM y STOCKINGER (1925)]. Por último, G. ANCONA (1922, 1926) informa de que casi todos los hombres que han de estar en presencia durante mucho tiempo de polvo de cereales impurificado por larvas de *Pediculoides ventricosus*, adquieren asma.

La adquisición de conocimientos objetivos y el aumento de objetividad de los juicios va acercando con el tiempo, asintóticamente, la esencia de la alergia a la de la anafilaxia. El mismo proceso de conocimiento se cumple en otro campo no menos importante. En un principio se admitía sin oposición que un anafilactógeno completo, es decir, una sustancia que actúa en el experimento de la anafilaxia activa tanto preparando (formando anticuerpos) como desencadenando la reacción, habría de ser necesariamente una proteína de alto peso molecular. Sin embargo, las sustancias que provocan reacciones alérgicas son, por el contrario, en parte, sustancias químicamente definidas y con frecuencia de constitución sencilla (yodo, yoduro potásico, yodoformo, formol, salvarsán, aspirina, antipirina, barbituratos, quinina, morfina, sales de níquel, compuestos de mercurio, etc.); no puede dudarse que estas sustancias poseen también propiedades sensibilizantes, considerando muchas formas de idiosincrasias profesionales y la experiencia médica acerca de la aparición de las idiosincrasias para los medicamentos; por ejemplo, la alergia contra el barbiturado Nirvanol aparecía con tal regularidad que B. DE RUDDER (1926) designó esta forma de alergia como anafilaxia para el Nirvanol.

Esta oposición se fué borrando desde dos puntos. En primer lugar por la observación de que la capacidad de desencadenar una reacción puede existir aunque falte por completo la función de formar anticuerpos. K. LANDSTEINER (1921) fundándose en investigaciones sobre el antígeno de Forssman descubrió tales formas de estado, para las que introdujo la designación de hapteno, que se ha impuesto en la nomenclatura de la inmunología. Posteriormente, J. TOMCSIK (1927) y J. TOMCSIK y T. J. KUROTSCHKIN (1928) y R. C. LANCEFIELD (1928), O. T. AVERY y W. S. TILLET (1929) y W. T. J. MORGAN (1932) han obtenido polisacáridos de bacterias que se portan en el experimento de anafilaxia como haptenos; es decir, que aunque carezcan de la capacidad de sensibilizar pueden desencadenar, incluso a dosis muy pequeñas, un choque agudo letal en los cobayos preparados por vía pasiva. Pero aun si admitimos que las sustancias mencionadas, definidas químicamente, son sustancias hapténicas de carácter no proteico, queda siempre sin contestar la pregunta importante de por qué sensibilizan también. Ahora bien, K. LANDSTEINER (1921) [véase K. LANDSTEINER y S. SIMMS (1923)] ha observado que los extractos alcohólicos de riñones de caballo que contienen el antígeno de Forssman en forma hapténica pueden transformarse en antígenos completos sin más que mezclarlos con suero de otra especie; hecho inesperado incluso para LANDSTEINER. Pero ha sido confirmado y además R. DOERR y C. HALLAUER (1926) lo completaron en el sentido de que el suero de la misma especie resulta inadecuado para la transformación del hapteno en un antígeno completo. Es cierto que no se ha explicado de modo enteramente satisfactorio el mecanismo de esta transformación (véase R. DOERR (1948), pág. 51 y siguiente); pero subsiste el hecho de la activación del hapteno hasta constituir con él un antígeno completo. La idea que se oculta en este hecho tuvo un precursor en A. WOLFF-EISNER (1907).

WOLFF-EISNER defendió la hipótesis de que las denominadas idiosincrasias para los medicamentos tal vez se deban a una sensibilización del organismo con sustancias que, aunque no sean antígenos, puedan dar lugar a un antígeno con especificidad química por su reacción con una proteína del organismo. WOLFF-EISNER adquirió esta opinión partiendo de las investigaciones clásicas de FR. OBERMAYER y E. P. PICK (1906), de las que se deduce, en primer lugar, que los antígenos proteicos naturales pueden adquirir, por estímulos químicos, una especificidad determinada por el tipo de la operación química, y, en segundo lugar, que el suero de la propia especie puede adquirir por

tal estímulo la capacidad de formar anticuerpos y, así, comportarse como un suero extraño sometido al mismo tratamiento químico.

K. LANDSTEINER y colaboradores demostraron experimentalmente la hipótesis al observar que sustancias de composición química muy sencilla [por ejemplo, derivados del benzol obtenidos por sustitución de H por Cl o NO₂, cloruro de acilo o cloruro de picrilo (1)], si se inyectan subcutáneamente a cobayos, no sólo despiertan una sensibilidad general de la piel para el contacto con estas sustancias, sino que provocan la formación de precipitinas y anticuerpos anafilácticos que pueden transmitirse pasivamente a los cobayos normales [K. LANDSTEINER y J. JACOBS (1936), LANDSTEINER y W. M. CHASE (1937, 1940, 1941)]. Una aportación experimental convincente a este respecto, aunque no aporta nada nuevo fundamental, es la comunicada por P. G. H. GELL, C. R. HARRINGTON y R. P. RIVERS (1946) de sus investigaciones acerca de la antigenización de las azidas *in vivo*. Finalmente, K. LANDSTEINER y VAN DER SCHEER (1938) consiguieron provocar reacciones anafilácticas con colorantes azoicos puros en circunstancias que les permitían excluir la copulación de los colorantes con proteínas con formación de azoproteínas.

A esta concepción puede objetarse que pasa por alto resultados particulares que la contradicen. Pero aquí, más aún que en otros sitios, resulta imposible comprender el camino y el fin del pensamiento conductor sin prescindir del lastre de cientos o, mejor, de miles de publicaciones y así elevarse a una visión amplia de lo conseguido y de las perspectivas del desarrollo ulterior.

Siempre desde este punto de vista pasamos a ocuparnos del segundo problema, de la antítesis entre toxina y antígeno proteico sensibilizante (anaflactógeno) y de su consecuencia, la oposición entre antitoxina y anticuerpo anafiláctico.

(1) K. LANDSTEINER, en la última edición de su conocida obra acerca de la especificidad de las reacciones serológicas (1945, pág. 202), opina que no puede oponerse ninguna reserva fundamental a la designación de tales sustancias como antígenos, ya que provocan la formación de anticuerpos típicos en todos sentidos, si bien probablemente sólo después de haberse copulado con proteínas propias del animal de experimentación. Sólo, pues, por tratarse de expresiones útiles en los laboratorios se recomienda reservar la expresión "antígenos" para las sustancias de peso molecular elevado y reservar la de alérgenos para las sustancias sencillas de acción sensibilizante.

Las exotoxinas de las bacterias son proteínas e, indudablemente, antígenos completos, porque, por una parte, producen anticuerpos (las antitoxinas) y, por otra, pueden combinarse *in vitro* e *in vivo* con estos anticuerpos. Por último, G. RAMON (1922) ha mostrado que en las mezclas de toxina diftérica con suero equino antitóxico se producen flóculos que corresponden totalmente a las precipitaciones que dan las proteínas anafilactógenas con sus sueros inmunes; esto lleva a la conclusión del carácter anafilactogénico de las toxinas, y tanto más cuanto que la anafilaxia, por su parte, había sido designada como una precipitación *in vivo* [E. FRIEDBERGER, consúltese R. DOERR (1950, páginas 79 a 81)]. Una circunstancia, que sólo se conoció con exactitud relativamente tarde, es que las toxinas poseen un peso molecular relativamente bajo. El peso molecular de la toxina diftérica fué tasado en 1939, por H. P. LUNDGREN y A. M. PAPPENHEIMER y J. W. WILLIAMS, en 70.000 aproximadamente; es decir, que posee un tamaño molecular del mismo orden que la hemoglobina y la albúmina, que ofrecen una escasa actividad en el experimento de anafilaxia activa (consúltese R. DOERR, 1948, pág. 218 y siguiente y 44 y siguiente). Además, desde los experimentos de K. LANDSTEINER y VAN DER SCHUER (1938) se conoce el papel que juega el peso molecular de las azoproteínas tanto en la función preparadora como en la desencadenante del choque. Cabría, pues, esperar que las antitoxinas, en cuanto anafilactógenas, habían de ofrecer una actividad escasa o carecer de ella. Que es lo que sucede; pero este hecho tardó en conocerse y aún más en precisarse experimentalmente. R. DOERR (1950, págs. 177 y siguientes) ha descrito por extenso este proceso, de modo que nos basta en este lugar una breve recapitulación.

ST. BACHER, en 1927, informó que los cobayos se sensibilizan con formoltoxoides diftéricos y pueden experimentar un choque mortal por la reinyección intravenosa de este toxoide o de un caldo nativo de la toxina diftérica. J. M. NEILL y colaboradores señalan, de acuerdo con ST. BACHER, que los cobayos pueden prepararse de modo activo con la toxina diftérica de modo que reaccionan a la inyección desencadenante intravenosa con un choque anafiláctico típico y, por una serie de experimentos auxiliares, consideraron como muy probable que la toxina o el toxoide es lo que funciona, de hecho, como anafilactógeno dominante; por último, se afirmó que los cobayos pueden también sensibilizarse pasivamente por un suero antitóxico homólogo [J. M. NEILL, J. W. SUGG y L. V. RICHARDSON (1930, 1932), SUGG y NEILL (1930), SUGG, RICHARDSON y NEILL (1932)]. Finalmente, H. SHERWOOD

LAWRENCE y A. M. PAPPENHEIMER, jr. han podido aislar de los filtrados de los caldos de cultivo del *C. diphtheriae* dos proteínas que se comportan como antígenos distintos desde el punto de vista inmunológico, tanto en la reacción de precipitinas como en el experimento anafiláctico. El uno corresponde a la toxina o toxoide, y el otro a la denominada fracción P, que es no tóxica y que rinde en la inmunización un antisuero que no neutraliza la toxina. Los antisueros obtenidos por la inmunización de conejos con una y otra proteína se comportan como "precipitinas débiles", ya que su campo de floculación sólo alcanza a diluciones del antígeno desde 1:8 a, como máximo, 1:128. A este título bajo de precipitinas corresponde la capacidad de preparación pasiva. En los experimentos de LAWRENCE y de PAPPENHEIMER los cobayos se prepararon por vía pasiva con 1 a 3 ml. de antisuero administrado intraperitonealmente y se desencadenaron los choques con 1 a 2 ml. de disolución del antígeno, por vía intravenosa, debiendo tenerse en cuenta que los sueros inmunes de conejo resultan especialmente apropiados para preparar por vía pasiva al cobayo incluso a dosis de 0,05 a 0,1 ml.

Así puede trazarse a grandes rasgos el desarrollo del concepto de alergia desde su origen hasta su significación actual. Ahora bien, este marco debe llenarse no solamente por la mera consideración de la casuística, sino también por la discusión de problemas teóricos que en la exposición precedente no han podido incluirse para no perturbar la comprensión del conjunto. La imposibilidad de impedir repeticiones está en la naturaleza misma del asunto.

EL CONTENIDO

CAPÍTULO PRIMERO

LAS CONDICIONES GENÉTICAS DE LAS ALERGIAS

A. LA PREDISPOSICIÓN INDIVIDUAL.

“El hecho de que de un determinado número de hombres que viven en condiciones aproximadamente iguales y que están sometidos a las mismas influencias sólo lleguen a ser idiosincrásicos un tanto por ciento relativamente pequeño no significa sino que en la aparición de la anomalía influye una predisposición especial, y el hecho de que esta predisposición, relativamente rara, se dé con frecuencia en la descendencia habla en favor de que se trata de una predisposición constitucional que se hereda” [R. DOERR (1944, pág. 346)]. Ambas proposiciones pueden admitirse hoy día (sustituyendo “idiosincrasia” por “alergia”), pero no sin un extenso comentario. En primer lugar subrayemos que, en lo que sigue, por las designaciones de idiosincrasia o alergia debe entenderse únicamente la reactividad alterada de modo patológico con respecto a la normal.

Ahora bien, conocemos una determinada forma de reacción bien analizada de este tipo, a saber, la anafilaxia. Las cobayas anafilácticas alumbran crías anafilácticas. Sin embargo, en este caso, se trata de una inmunización pasiva o activa producida en el curso de la vida intrauterina por los anticuerpos circulantes en la sangre de la madre o por el paso del antígeno desde la circulación materna a la fetal. No se hereda la anafilaxia, ya que por el apareamiento de cobayos machos en estado de anafilaxia activa con hembras normales no se consigue descendencia anafiláctica [R. OTTO (1907), RATNER, JACKSON y GRUEHL (1927)]. Sin embargo, “algo” se transmite al cobayo por herencia, no como cualidad adquirida, sino específica de la especie, es decir, como carácter de la especie, y es la suma de las condiciones peculiares de la especie a las que se debe la creación en el cobayo de una anafilaxia activa o pasiva [R. DOERR (1950, págs. 21 a 23 y 61)].

Si seguimos con el paradigma y nos preguntamos cómo lo utilizaremos para la alergia, se nos impone inmediatamente que la capacidad de sensibilizarse, es decir, de adquirir la reactividad patológica, debe ser, tanto en la anafilaxia como en la alergia, un factor que abarca ambos fenómenos, y que la aclaración buscada puede radicar simplemente en la diferencia entre una capacidad de sensibilizarse específica de la especie (anafilaxia) y una capacidad de sensibilizarse específica del individuo (alergia). Sólo si se establece la fenología de esta capacidad de sensibilizarse específica del individuo, todo lo que permita la valoración de las observaciones, puede penetrarse en el problema de la herencia; más precisamente, en el de la herencia de la capacidad de sensibilizarse. No ha podido demostrarse que un hombre pueda llegar a ser alérgico sin haber experimentado una sensibilización específica previa, y apenas es concebible si se considera el carácter específico de toda alergia. Reduciendo lo dicho a una expresión más concreta, podríamos preguntarnos: ¿Cuál es el motivo por el que los cobayos se hacen siempre anafilácticos cuando reciben un anafilatógeno, y por qué, en cambio, sólo determinados hombres se sensibilizan cuando se ponen en contacto con alérgenos? Sin embargo, tal planteamiento del problema no sería correcto. La capacidad de sensibilizarse propia del cobayo, específica de esta especie, depende también de la actividad del anafilatógeno y, en los antígenos activos, de su dosificación; en otras especies animales, la aparición de la reactividad anafiláctica es muy irregular, incluso cuando se trata de un anafilatógeno activo, y no puede saberse a qué se deben los resultados negativos. ¿Se comportan del mismo modo las alergias? No exactamente, pero sí de modo muy semejante. Afirmar que sólo existen diferencias entre los hombres es, con seguridad, equivocado, pues los animales no sólo pueden llevarse experimentalmente al estado de anafilaxia, sino que, como el hombre, enferman de distintas formas de alergia [R. DOERR (1950, páginas 14 y siguiente)].

Para proceder de modo sistemático, hemos de plantear tres cuestiones: en primer lugar, si la sensibilización específica por un determinado alérgeno desarrolla necesariamente una alergia para este alérgeno; en segundo lugar, por qué un hombre se vuelve alérgico contra un determinado alérgeno y no contra otros con los que pone simultáneamente en contacto, y, en tercer lugar, por qué es tan extraordinariamente distinta la energía alérgizante (la actividad alérgógena) de los distintos alérgenos.

1. Ya se ha dicho que si se considera el carácter específico de

toda alergia, apenas puede concebirse una respuesta negativa a la primera pregunta, que podría llevarnos al punto de vista: *Argumento non sunt multiplicanda praeter necessitatem*. Sin embargo, se exigen pruebas, y aquí con derecho. Se conocen anticuerpos "naturales", es decir, sustancias que pueden descubrirse en el suero sanguíneo del hombre y de los animales por reacciones serológicas, pero que, sin embargo, no se han formado a consecuencia de la acción de un antígeno sobre el organismo, o que al menos no ha podido demostrarse este modo de originarse (consúltese R. DOERR, *Antikörper*, II, 1949, páginas 28 y siguiente). En la misma situación incierta nos encontramos ante las alergias, porque existe la posibilidad de que los anticuerpos naturales posean su paralelo entre las reagentes naturales.

Es incuestionable que no ha podido demostrarse que un hombre se haya vuelto alérgico sin sensibilización específica previa (véase antes). Pero hablando estrictamente, hay que decir que es difícil, si no imposible, excluir la posibilidad de la sensibilización previa. A ello contribuyé en parte el hecho de que en la mayoría de los casos no se trate de "sustancias" en el sentido de los químicos, sino de mezclas. Una alergia contra piribenzamina puede adquirirse por tomar este antihistamínico en forma de tabletas; pero la alergia puede dirigirse no contra la piribenzamina, sino contra la goma tragacanto, añadida a las tabletas como excipiente [H. H. GELFAND (1949)]. La causa de que no se soporte una determinada carne puede deberse no a la carne misma, sino a un determinado condimento (especia, grasa, etc.) que sea el que provoque los síntomas. Tales alergias "criptogenéticas" son conocidas por los especialistas. Pero, además, puede tratarse de sustancias bien definidas químicamente y la alergia no extenderse a toda la molécula, sino a uno de los grupos de átomos existentes en ella, de modo que la sensibilización puede deberse a una sustancia no idéntica a la desencadenante de la reacción, pero que posea en común con ella el grupo de átomos desencadenante. Las alergias para el yodoformo, según BR. BLOCH, en la mayoría de los casos no se deben a una alergia contra el yodo, sino contra el radical CH_3 ; la idiosincrasia para la aspirina puede dirigirse tanto contra el radical acetilo como contra el ácido salicílico.

Hay que añadir la circunstancia de que la sensibilización puede haberse producido por vía diaplacentaria durante la existencia intrauterina. A. KRYNSKI (1932) observó en un niño de nueve semanas que la toma de 1,2 g. de bromuro cálcico, distribuída en varios días, le provocaba la aparición en el rostro de numerosos habones de tamaño de

guisantes de color rojo lívido (véase la figura en URBACH y GOETT-LIEB, pág. 49), y pudo comprobar que la madre había tomado durante el cuarto mes de embarazo grandes cantidades de un medicamento que contenía bromo. La sensibilización pudo haberse producido en los primeros años de la niñez o transmitirse al niño de pecho por la sangre materna [H. H. DONALLY (1930)]. Finalmente, las sensibilizaciones pueden provocarse por cantidades de alérgeno muy pequeñas, o por un contacto único o por varios contactos poco repetidos. Es comprensible que pasen desapercibidos tales hechos y que no pueda descubrirlos ni una anamnesis "intensa", que, además, ofrece el peligro de la sugestión [W. BERGER y K. HANSEN (1940, pág. 224 y siguiente)].

En favor de la necesidad de una sensibilización hablan los siguientes hechos: en primer lugar, las innumerables observaciones particulares de las que se deduce que los contactos desencadenantes ejercidos por sustancias en muchos casos muy raras han sido precedidos por acciones de ellas mismas que no habían tenido como consecuencia ninguna reacción clínica; en segundo lugar, las idiosincrasias profesionales (véase pág. 9); en tercer lugar, la posibilidad de provocar alergias experimentales, y en cuarto lugar, las observaciones según las cuales cuando en una comarca no existe un alérgeno determinado, no puede producirse ninguna alergia dirigida contra él [H. J. HARA (1939), P. HEINBECKER (1938), W. PHILLIPS (1940, a, b)].

2. En la formación de las alergias específicas aparece una contradicción peculiar que sólo se entiende a medias.

Por una parte, existen las formas alérgicas que se producen a consecuencia de acciones del alérgeno frecuentes y con frecuencia cuantitativamente intensas; tales son las alergias profesionales, las alergias a los alimentos, la fiebre del-heno y muchas alergias contra los medicamentos. Pero, por otra parte, es bien sabido que la sensibilización se adquiere en muchos casos frente a un alérgeno que no parece haber tenido más posibilidad de hacer lo que otros muchos con los que el individuo ha estado en contacto, o, incluso, que ha tenido mucha menos oportunidad que ellos de sensibilizarle. En la misma categoría, que R. DOERR (1944) designa como "selección libre de alérgenos", hay que incluir el hecho de que de los muchos alérgenos con los que un hombre se pone en contacto no le sensibilicen todos, sino sólo uno o un pequeño número de ellos, y también el de que las distintas alergias específicas de un hombre no aparezcan simultáneamente, sino que se sucedan tras largos intervalos. Así el autor a partir de los veinte años ha estado sensibilizado contra la ovalbúmina de gallina, después

contra las frambuesas, peces de agua dulce, riñón de ternera e hígado de ternera, langostas, algas de agua dulce [consúltese a este respecto H. A. HEISE (1949)], sin encontrar ninguna razón para esa notable sucesión, ni tampoco para que en el curso del tiempo se produjera la regresión espontánea de estas alergias especiales. Naturalmente en estos casos siempre se está inclinado a hacer responsable de ello a una predisposición hereditaria; pero ni en la ascendencia ni en la descendencia, del autor apenas existen puntos de apoyo en defensa de esta opinión, pues sólo puede aducir que una prima suya tenía como única forma de alergia una incompatibilidad con el polen de palma.

3. Tenemos mejor información acerca de la distinta actividad de los alergenos, pero sólo en lo que respecta a los hechos, y apenas en la causa de ellos. Según J. JADASSOHN, pueden ordenarse los alergenos en una serie que comienza en los que alcanzan a sensibilizar a casi todos los hombres y termina en los que sólo excepcionalmente manifiestan su actividad.

H. DOLD (1925) sólo ha podido observar alergia contra la quinina en el 2 por 100 de todos los trabajadores ocupados en fábricas de quinina; el asma por ursol lo sufren el 10 por 100 de los tintoreros de piel [H. CURSCHMAN (1921)]; la alergia contra las especies de *Rhus* americanas alcanza al 60-65 por 100 de todos los adultos [W. SPAIN y R. A. COOKE (1927)] y aproximadamente en el 100 por 100 de los casos aparece la sarna del níquel [A. SCHITTENHELM y W. STOCKINGER (véase pág. 12)], el asma por cereales [C. FRUGONI y A. ANCONA (1927)] y la alergia de Nirvanol [B. DE RUDDER (1926)].

Pero no puede responderse tan inequívocamente como en los antígenos de la prueba anafiláctica, a qué se deban las diferencias de actividad, porque en los alergenos condicionan el éxito otros factores, ante todo la repetición de los contactos, aunque esta circunstancia también haya que tenerla en cuenta en la anafilaxia [R. DOERR (1950, páginas 23 y 27)], la duración del período de la sensibilización, etcétera, que volveremos a considerar en otro lugar. Por el contrario, sobre la capacidad de sensibilización de los alergenos puede influirse de modo gradual, por una circunstancia que sólo se toma en consideración con ellos. Muchos alergenos con especificidad química y de constitución sencilla adquieren su actividad sensibilizante por combinarse con proteínas de los tejidos animales (véase pág. 13). K. LANDSTEINER y J. JACOBS (1936), en ensayos de comparación entre derivados del benzol obtenidos por sustitución de hidrógeno por halógenos o por grupos nitro, demostraron que la capacidad de las combinacio-

nes químicas sencillas de sensibilizar específicamente a cobayos y de producir anticuerpos está condicionada por la posesión de Cl ó NO₂, combinados con poca fijeza, que facilitan o permiten la reacción con sustancias orgánicas; esto también se pone de manifiesto en que las combinaciones activas dan productos de sustitución con anilina y en disolución alcalina liberan halógeno. Los derivados del benzol que no sensibilizan se comportan, en ambos respectos, de modo negativo. Para que se produzca en el organismo la transformación en antígeno completo, las sustancias de composición química sencilla han de tener disposición para hacerlo y es fácil de concebir que tal cualidad no debè ser absoluta, sino que puede darse en diferentes grados, en especial en lo que respecta a la velocidad de reacción con sustancias orgánicas y a la estabilidad de los conjugados producidos. Las azidas investigadas por GELL, HARRINGTON y RIVERS ofrecen a este respecto las mayores ventajas para la experimentación.

Pero la hipótesis de la conjugación planteada por WOLFF-EISNER y apoyada experimentalmente por K. LANDSTEINER y colaboradores no puede aplicarse a todos los alérgenos [consúltese LANDSTEINER (1945, pág. 201)] y aún menos puede explicar la causa de la gradación en la actividad sensibilizante de los distintos alérgenos. En estas circunstancias hemos de volver al análisis fenológico del proceso de sensibilización; concretamente, al examen de las condiciones temporales de las sensibilizaciones naturales.

Los estados alérgicos, en general, no existen al nacer, sino que aparecen posteriormente y no en una época determinada, sino a cualquier edad entre los años uno y setenta. Fundándose en la propia experiencia pasiva he de confirmar en todo su alcance esta afirmación, en la que coincido con BR. RATNER, SILBERMAN y GREENBURGH (1941). Si se admite la influencia de la sensibilización resulta, por ello mismo, improbable que esté ligada a una determinada edad, y la experiencia habla de modo indudable en favor de que la sensibilización puede producirse desde la existencia intrauterina hasta la senectud. Nada significa que, si los datos estadísticos son suficientes y correctos, se produzca más rara vez en los ancianos.

Se sabe poco con respecto al tiempo requerido para una sensibilización natural. Nos referiremos a algunos informes de G. PINESS y H. MILLER (1930) luego, especialmente a los datos de E. W. PHILLIPS (1940 a, b) y J. A. CLARKE y H. C. LEOPOLD (1940), y finalmente algunos resultados experimentales propios.

En un distrito de Arizona (Phönix) se introdujo en 1936 el cul-

tivo de la remolacha (que produce mucho polvó de polen), desconocida hasta entonces en la comarca. En el primer año del cultivo no se efectuó ninguna investigación. En el segundo año, las personas alérgicas (pacientes de la fiebre del heno de otra especificidad) que estaban expuestas al polen de la remolacha dieron en un elevado tanto por ciento (21 a 29 por 100) reacciones cutáneas positivas con este antígeno, pero que aún no resultaban especialmente intensas, y no pudo descubrirse aún ninguna manifestación clínica. En el tercer año las reacciones cutáneas fueron muy intensas y un número considerable de las personas en observación enfermaron de una polinosis grave; entre ellas predominaban los individuos que anteriormente habían sufrido de alergia contra el polen de otras quenopodiáceas. Por consiguiente, se requirieron tres períodos de floración para que los individuos pre-dispuestos adquirieran alergia al polen con manifestaciones clínicas [E. W. PHILLIPS (1940 a)]. J. A. CLARKE y H. C. LEOPOLD (1940) compararon los pacientes de fiebre del heno nacidos en América (polen de *Ambrosia*), con los que eran inmigrantes de Europa; en los del primer grupo se registró la edad en que se había producido el primer ataque, y en los del segundo el tiempo transcurrido desde el momento de la inmigración al desencadenamiento de la enfermedad. Se dieron para ambos grupos las mismas circunstancias; a saber, que lo decisivo no era la edad del enfermo, sino la duración del contacto sensibilizante, que para la gran mayoría de las personas sumaba de cinco a quince años, es decir, períodos de floración de la *Ambrosia*. E. W. PHILLIPS (1940 b) nos informa de un nuevo hecho: En Arizona, en una planta forrajera (*Holcus chalapensis*) apareció un hongo antes desconocido (especies de *Sphacelothera*); hubieron de transcurrir al menos cinco años (períodos de vegetación) antes de que se desarrollaran en los nativos alergias cutáneas y manifestaciones patológicas clínicas debidas a la sensibilización a las esporas del hongo citado.

Estos largos períodos requeridos para que una alergia en incubación se transforme en un estado clínicamente manifiesto puede deberse bien a la naturaleza de los alergenos del polen o bien a la circunstancia de que la sensibilización se produce en varias etapas discontinuas, separadas por largos intervalos (períodos de floración). Pero a tales opiniones se oponen otras observaciones. Períodos prolongados de sensibilización se dan especialmente en los trabajadores que se ocupan en determinadas tareas, por ejemplo, en factorías de niquelado, en fábricas de quinina, en tintorerías de cueros, etc. Por otra parte, la dura-

ción del período requerido para la sensibilización no parece depender solamente del alérgeno, sino también de la individualidad del hombre; las eczemas de los panaderos aparecen en muchas personas al cabo de semanas, mientras que en otras se requieren años para manifestarse [H. GOTTRON (1939)]. El extremo opuesto lo ofrece el Nirvanol ($\gamma\gamma$ -feniletihidantoína), que no solamente sensibiliza con gran seguridad, sino que provoca manifestaciones clínicas al cabo del breve transcurso de nueve a doce días.

Las sensibilizaciones en breve plazo han podido ser demostradas, por último, por K. LANDSTEINER y M. CHASE (1939) mediante experimentos en cobayos. Si en un lugar circunscrito de la piel se extiende con un pincel extracto de *Rhus toxicodendron*, y después de distintos períodos se diseca la piel, se produce una alergia generalizada al contacto cutáneo, siempre que la disección no se haya efectuado dentro de las ocho a las doce horas que siguen a la aplicación del extracto de *Rhus*.

Estos experimentos se completaron por los ensayos de G. MIESCHER (1941), según los cuales en el desarrollo de una dermatitis de contacto generalizada pueden influir no sólo la duración del estímulo, sino también la concentración del alérgeno. MIESCHER pintó la piel de un cobayo con disoluciones alcohólicas de dinitroclorobenzol que contenían, unas, el 2,5, y otras, el 0,5 por mil de esta sustancia. Al aplicar la concentración más alta se provocó sensibilización incluso manchando una superficie muy pequeña de la piel, mientras que la disolución más diluída resultó inoperante incluso cuando se había extendido sobre toda la superficie de la piel, y, por consiguiente, la cantidad total del dinitroclorobenzol administrado era mucho mayor que la aplicada con la disolución más concentrada. Análogos resultados obtuvo este autor con inyecciones intracutáneas de Neosalvarsán, lo que aún resulta más significativo porque el resultado puede referirse directamente a la sensibilidad parenteral de cobayos con dosis mínimas y óptimas de antígeno en el experimento de la anafilaxia activa [R. DOERR (1950, págs. 21 y siguiente)].

B. PUERTAS DE ENTRADA DE LOS ALERGENOS.

Invasión del alergeno y su expansión.—Parece muy probable que en la creación de una sensibilización específica participen de modo decisivo procesos que se producen en las puertas de entrada del alergeno; por ejemplo, la existencia o carencia de vitaminas protectoras de los epitelios, la cooperación de un "spreading factor" del tipo de la hialuronidasa y otras influencias aún desconocidas; tales circunstancias pueden intervenir en sentido absoluto, impidiendo o permitiendo la invasión de los alergenos o bien actuar como factores aceleradores o retardadores. Pero como no se han efectuado investigaciones sistemáticas del mecanismo de la invasión de los alergenos, si se prescindiera de los datos dados en el capítulo anterior acerca del tiempo requerido para la sensibilización natural y experimental, hemos de limitarnos a interpretar hechos que resultan de la experiencia inmediata. Estos hechos son bastante singulares.

Una sensibilización pueden resultar a consecuencia de un modo cualquiera de acceso del alergeno. Pero en circunstancias naturales, la piel, la conjuntiva, las mucosas de las vías respiratorias y del tubo digestivo son las zonas más indicadas para ponerse en contacto con sustancias extrañas, circunstancia a la que debe atribuirse que la reactividad alérgica con tanta frecuencia esté localizada en estos lugares e incluso permanezca limitada a los órganos nombrados, a los que, en general, se adscribe también en tales casos la vía del acceso desencadenante que está en íntima dependencia, fácilmente comprensible, con el modo de haberse producido la sensibilización. Sin embargo, existen dos posibilidades. La sensibilización puede extenderse a todo un tejido continuo, por ejemplo, a la piel o a las mucosas de las vías respiratorias, o quedar limitada a la zona en ocasiones muy reducida de la piel o de la mucosa de la boca que sufrió directamente la influencia sensibilizante del alergeno (localización de la sarna del níquel en las partes descubiertas del cuerpo, alergias circunscritas a las zonas de la piel de los cobayos que previamente se pusieron en contacto con el antígeno, etc.).

Si el alergeno actúa de modo primario sobre dos o más tejidos naturales de contacto, puede desarrollarse una alergia de localización múltiple caracterizada por la reactividad patológica de varios tejidos.

Además de la sensibilización de superficies de contacto existe una

sensibilización hematogena secundaria o primaria. Los alérgenos pueden ser absorbidos y desplegar después su actividad en órganos alejados de la puerta de entrada primaria. También se da el caso de que sólo se sensibilicen órganos alejados y permanezcan normales los tejidos de contacto primarios. La sintomatología de las alergias inducidas hematogenas no se distinguen por nada fundamental de las alergias de contacto; tropezamos aquí como antes con el hecho de que no se vuelvan alérgicos todos los órganos susceptibles, sino sólo uno o varios. Esto vale también para cuando el contacto desencadenante se verifica mediante la circulación sanguínea. La inyección de medicamentos provoca en un individuo asma; en otro, un exantema; en un tercero, edema del tejido conjuntivo subcutáneo, y hasta puede suceder que una reacción alérgica producida y desencadenada de modo hematogeno se limite a una determinada zona de la piel. Tales "exantemas fijos" han sido observados por O. NÄGELI (1927) por efecto de la antipirina, atofán, emetina, quinina, piramidón, veronal, compuestos de mercurio y de ácido salicílico, etc. Posteriormente, E. URBACH y B. SIDAVARICIUS (1930), O. NÄGELI, F. DE QUERVAIN y W. STALDER (1930), F. C. KNOWLES, H. B. DECKER y R. P. RANDLE (1936), E. W. ABRAMOWITZ y M. H. NOUN (1937), L. CHARGIN y W. LEIFER (1940), ABRAMOWITZ y J. J. RUSSO (1940), F. WISE y M. B. SULZBERGER (1933), A. B. LOVEMAN (1934) y J. J. SIEVERS, G. R. MOREY y M. SAMTER (1949) han estudiado los exantemas fijos provocados por medicamentos. No se sabe a qué se deben. Se han hecho responsables de ellos en muchos casos a factores predisponentes, a lesiones mecánicas, químicas o provocadas por irradiación de los lugares de la piel vueltos posteriormente alérgicos. Sin embargo, no es sólo la piel, aunque a ella se extiendan con máxima generalidad los traumatismos posibles, la que ofrece el fenómeno de la alergia circunscrita. En mí mismo he observado, a la edad de cincuenta y seis años, síntomas que señalaban de manera inequívoca un carcinoma de píloro. La investigación roentgenológica en un momento libre de ataque informó de que no existía ningún estrechamiento de la salida del estómago; sin embargo, prosiguieron los síntomas que aparecían poco después de la comida hasta que, finalmente, se determinó que existía una alergia contra los peces de agua dulce, que desde entonces quedaron suprimidos de mi comida; la exclusión del alérgeno consiguió una curación completa. En otro lugar nos ocuparemos aún de estas peligrosas alergias intestinales fijas.

Revisando la experiencia que concierne a las condiciones genéticas

y a la localización de las reactividades patológicas que se deben a acciones de alergenos, no cabe dudar más de la conexión etiológica entre alergia y anafilaxia. Pero se suele recordar únicamente las diferencias entre los órganos del choque de los distintos animales de experimentación para buscar la causa íntima de tales diferencias. En un mismo animal de experimentación el órgano del choque es constante (o no existe ninguna posibilidad de que pueda variar manteniendo en todas las pruebas las mismas condiciones experimentales—lo que constituye una importante limitación—). En el hombre alérgico difieren los órganos y tejidos reaccionantes, incluso cuando se pone en juego el mismo alergeno; pero conocemos muy imperfectamente las condiciones que determinan la aparición de la alergia, y no sabemos nada, a este respecto, de las alergias de los animales domésticos. No reflexionamos o no nos queremos hacer conscientes de que existen varios animales de experimentación en los que, aunque ciertamente no varíe el órgano del choque de individuo a individuo, sí difiere el resultado del experimento de anafilaxia activa. Sobre esta base inadmisibile se plantean las cuestiones de por qué todos los hombres en cuyo medio existe un alergeno determinado no reaccionan contra el mismo de modo alérgico y, en segundo lugar, de por qué un hombre cuando se vuelve alérgico no se hace "panalérgico", sino que sólo desarrolla reactividades dirigidas contra una selección de los alergenos con los que han estado en contacto. Ambas cuestiones, saltando osadamente por encima del fenómeno de la especificidad que integra todos los hechos de inmunidad, suele resumirse en una: "¿Por qué no todos los hombres son alérgicos?"

C. LA HERENCIA DE LA PREDISPOSICIÓN ALÉRGICA.

La inmediata respuesta a esta cuestión informa que el individuo alérgico debe poseer una predisposición especial para adquirir la reactividad patológica. Ciertamente se trata de una predisposición "singular" porque las alergias adquiridas con frecuencia se dirigen contra sustancias con las que el individuo correspondiente está en contacto repetido e íntimo, pero con frecuencia no menor se producen sensibilizaciones cuya especificidad se dirige contra sustancias que no poseen ni la frecuencia ni la intensidad de efecto de otros alergenos (fenómeno denominado "selección libre de alergenos"). En lo que respecta a la edad en que los hombres que se vuelven alérgicos la predisposi-

ción que estudiamos ofrece también un carácter peculiar, ya que la alergia puede desarrollarse en cualquier edad desde la existencia intrauterina hasta la senectud. Se ha podido establecer estadísticamente leyes que relacionan el momento de manifestarse las alergias con la edad y sexo del hombre.

Según los datos de R. A. COOKE y VAN DER VEER (1916) y de W. C. SPAIN y R. A. COOKE (1924), cuanto más pronto se comprueba la predisposición a la alergia tanto más intenso es el lastre hereditario, es decir, tanto más fuertes son las manifestaciones alérgicas de los progenitores. Cuando la herencia es bilateral, la predisposición se manifiesta, en general, ya entre los cinco y los diez primeros años de la vida, y cuando es unilateral, entre los diez y los quince años; mientras que en individuos con historia familiar negativa la frecuencia máxima de la aparición corresponde al período entre los veinte y veinticinco años. Las consideraciones estadísticas en que se fundan estas afirmaciones fueron, sin embargo, combatidas por B. RATNER, SILBERMANN y GREENBURGH (1941). Por otra parte, T. NELSON (1934) y G. W. BRAY (1939) observaron que entre el nacimiento y los quince años casi todas las formas de la alergia son más frecuentes en los varones que en las hembras, y que desde los quince hasta los cuarenta y cinco la relación se invierte; NELSON y BRAY no atribuyen esto a la predisposición, sino a influencias desconocidas relacionadas con la pubertad. B. COHEN y L. E. ABRAM (1949), fundándose en investigaciones sobre 5.563 enfermos alérgicos, llegan a la conclusión de que entre los cero y doce años los muchachos sufren de alergia mucho más intensamente que las muchachas, y que entre los doce y los veinte años el sexo no condiciona ninguna diferencia entre el predominio de la enfermedad, y que entre los veinte y los cuarenta años el predominio pasa a las mujeres (proporción de mujeres a hombres 2:1). COHEN y ABRAM invitan a los especialistas en alergia a que consideren la posible importancia de influencias psíquicas ("emotional components"). Los datos de COHEN y ABRAM, en general, se refieren más bien que al momento en que aparece la primera manifestación de alergia, a la edad en que los individuos investigados, de uno y otro sexo, ante los ataques alérgicos buscan la consulta del médico; sin embargo, ellos apoyan la impresión de que la predisposición no influye de modo decisivo sobre la alergogénesis.

¿Cómo desarrollar sobre esta base la idea de la predisposición hereditaria de las alergias? Para formarnos un juicio debemos, ante todo,

examinar los argumentos que nos den una orientación positiva, evitando en lo posible perdernos en detalles.

Como en todos los casos en que no puede conseguirse la elección libre del camino, se ha tenido que recurrir a los métodos estadísticos, a saber: 1, la frecuencia de las alergias en poblaciones mixtas, y 2, la investigación de un árbol genealógico determinado. En el hombre ofrece una tercera posibilidad de investigación la comparación entre gemelos monovitelinos y bivitelinos.

Los resultados del método 1, pierden valor porque, en general, sólo se refieren a formas acusadas de alergia, que hacen consciente de ella a los que la sufren por provocarles trastornos considerables que les obligan a buscar tratamiento médico. Pero existen también alergias menos graves [W. P. VAUGHAM (1935)], y tampoco se sabe si habrían de agravarse posteriormente ni si las personas con respuesta negativa pudieron transformarse posteriormente en enfermos alérgicos, por lo que las estadísticas de las alergias obtenidas en poblaciones mixtas poseen poco valor porque representan una sección que ulteriormente puede cambiar en la misma población, entre otras razones, por la aparición de alérgenos industriales o medicamentosos.

Sobre el estudio en los árboles genealógicos influyen mucho menos estas causas de error que sobre el establecimiento de la frecuencia de las alergias en poblaciones mixtas. Ante todo se percibe mucho mejor la influencia de la tara hereditaria. Pero el estudio de estas ramas familiares enseña que la especificidad de las alergias, en general, se hereda muy poco y lo mismo puede decirse de los tipos de reacción clínica. Por ejemplo, los padres pueden sufrir urticaria si toman fresas y en los hijos desencadenarse asma por aspirina. También sucede que después de una sucesión breve o larga de generaciones vuelva a aparecer la misma especificidad y el mismo tipo de reacción [G. LAROCHE, RICHETS, hijo y ST. GIRONS (1919), E. HANHART (1940), J. A. CLARKE, DONALLY y COCA (1928) y otros]. R. DOERR (1944, pág. 348) opina que el predominio de influencias hereditarias en estos casos aparece de modo más claro y explica mejor las especificidades singulares, por ejemplo, contra determinados tipos de queso o contra plantas aliáceas que cuando la especificidad y el tipo de reacción varía en una generación de modo imprevisible. Pero estas observaciones que hablan en favor de influencias hereditarias se dan en pocos casos y hay la disyuntiva de no dar valor sino a ellas solas o de aducir también como argumentos en favor de la herencia las sucesiones de generaciones en las que se alteran constantemente los

dos criterios fenológicos de la alergia. De hecho todos los autores que pretenden referir la formación de las alergias a predisposiciones hereditarias, se deciden por el segundo término. Por lo demás, esta decisión se ha defendido arguyendo que la coincidencia fenológica de las alergias en los padres y en los hijos que se crían en casa puede estar inducida psíquicamente. Por ejemplo, cuando el padre enferma más o menos gravemente después de tomar un determinado alimento, los hijos ven el hecho y se origina un tabú familiar que puede actuar determinando una predisposición que incluso puede desencadenar la alergia sin que exista predisposición especial.

La observación de que la tara bilateral origina alergias con mayor frecuencia que la unilateral y el cálculo numérico de la diferencia, indujo a R. A. COOKE y VAN DER VEER (1916) y W. C. SPAIN y R. A. COOKE (1924) a considerar que la predisposición a la alergia se hereda como carácter mendeliano debido a un gene dominante no ligado con el sexo. Otros muchos autores [R. BALLYEAT (1930), E. HANHART (1934, 1937), L. SCHMIDT-KEHL (1933), G. W. BRAY (1931), R. S. KUNKEL (1935), C. S. BUCHER y C. E. KELLER (1934), D. SPAICH y M. OSTERTAG (1936)] se inclinan en favor de esta concepción. JUNE ADKINSON (1920) y WIENER, ZIEVE y FRIES (1936) aducen, sin embargo, que el gene idiosincrásico (alérgico) posee carácter recesivo; en especial WIENER y colaboradores encuentran apoyo a sus puntos de vista en datos de publicaciones en las que se afirma la tesis contraria. Para todo crítico sin prejuicios el estado del problema es tal que hasta hoy no puede determinarse con seguridad el modo de heredarse. Es, al menos, posible, e incluso probable, que sea incorrecta la opinión de la existencia de un par de alelomorfos de la forma "alérgico-no alérgico o normal" [R. DORR (1926, 1929 a, b), G. W. BRAY (1931 y otros)].

COOKE y VAN DER VEER (1916), J. ADKINSON (1920), SPAIN y COOKE (1924), E. URBACH (1933), SPAICH y OSTERTAG (1936), E. HANHART (1937), W. P. BUFFUM y B. FEINBERG (1940), y L. H. CRIP (1942) se han ocupado del comportamiento de los gemelos monovitelinos (GM) en comparación con el comportamiento de los bivitelinos (GB). El número de casos, naturalmente, ha sido pequeño. E. URBACH y P. M. GOTTLIEB (1946) resumen los informes reunidos hasta la aparición de su monografía, que se limita a 23 pares de gemelos univitelinos; los tantos por ciento calculados, con los que se pretende expresar las diferencias de comportamiento entre los GM y los GB, deben considerarse, pues, completamente inadmisibles. Las cifras absolutas pueden referirse a la concordancia o discordancia fundamen-

tal, es decir, a la aparición de alergia en un gemelo y la falta de toda forma alérgica en el otro, o expresar lo observado por ambos criterios fenológicos (el tipo de reacción y la especificidad). Se han observado casos de discordancia fundamental en gemelos univitelinos, aunque más rara vez que en los bivitelinos. La especificidad resultó igual en once GM, distinta en tres y no se determinó en dos parejas. En los GM tampoco era siempre idéntico el tipo de reacción; sólo constituyó excepción el asma que de 23 parejas sólo en una faltó en uno de los gemelos y no en el otro. SPAICH y OSTERTAG opinan "que para la aparición del asma los factores externos (sensibilizadores) deben ejercer un papel mayor que para las restantes enfermedades alérgicas". Pero es probable que para los tipos de reacción asmática concordantes de los GM influyan otros factores constitucionales que no tengan ninguna relación con la capacidad de sensibilizarse. En favor de ello aboga la experiencia de que el asma aparezca en la primera niñez con mucha mayor frecuencia que la fiebre del heno, lo que evidentemente no se debe a una diferencia entre los alérgenos o a una mayor capacidad de sensibilizarse, sino sólo a la circunstancia de que una alergia que se produzca en esta edad se manifiesta mucho más fácilmente como asma, si se da predisposición constitucional para el asma (no para la alergia). Sin embargo, J. R. FRIEDJUNG (1937) ha observado asma en niños de tres a seis semanas.

La investigación en gemelos también en este terreno ha desmentido opiniones que parecían perfectamente fundadas. ¿Cómo debe definirse la predisposición idiosincrásica o alérgica? Antes de responder a esta pregunta debe tenerse presente que una predisposición heredada no constituye una condición necesaria para el desarrollo de la idiosincrasia; conclusión que se deduce tanto de la frecuencia de tales formas de reacción en determinadas profesiones (asma de los molineros, eczema de los tejedores) como del hecho de que ciertas formas alérgicas (idiosincrasia para las primuláceas) pueden provocarse experimentalmente con resultado positivo casi sin excepción. Por estas consideraciones he definido la predisposición idiosincrásica "como una elevación patológica, que se acumula en algunas descendencias, de la capacidad fisiológica humana de sensibilizarse (es decir, de la capacidad de adquirir por el contacto único o repetido con ciertas sustancias una reactividad alérgica dirigida específicamente contra ellas)". Esto no significa sino que entre los idiosincrásicos y los no idiosincrásicos no existen sino diferencias de grado. De todos modos los límites entre adquisición y predisposición se sitúan en muy distintos planos, según

sea la naturaleza de la sustancia sensibilizante y también según la predisposición individual. Para completar los datos aducidos citaremos aún las observaciones de LANDSTEINER, ROSTENBERG y SULZBERGER (1939), según las cuales la mayoría de las personas sometidas a la prueba se sensibilizaron por la instilación sobre la piel, efectuada una o dos veces, de 1-2-4-clorodinitrobenzol, y, en cambio, el mismo experimento efectuado con isocianato de alilo (gas mostaza) sólo dió resultado positivo en una persona entre las siete que se prestaron al experimento.

En favor de la existencia de ramas genealógicas favorecidas por la alergia, M. W. CHASE pudo aportar un experimento en animales interesante. Consiguíó criar estirpes de cobayos que se caracterizaban por su distinta capacidad de sensibilizarse con sustancias sencillas (cloruro de picrilo, 2-4-dinitrobenzol). No era posible analizar el modo de heredarse tal capacidad; sin embargo, los resultados obtenidos parecían hablar en favor de un proceso polímero, es decir, condicionado por varios genes (véase pág. 32). La sensibilización sucesiva con dinitrobenzol y con cloruro de picrilo, en general, demostró paralelismo con ambos alérgenos; pero se presentaron también muchas excepciones (sensibilizaciones fáciles por el dinitroclorobenzol combinadas con escasa sensibilidad para el cloruro de picrilo y a la inversa). M. W. CHASE (1946) observó también que en el cobayo las idiosincrasias experimentales para los medicamentos pueden impedirse por la administración con los alimentos del agente sensibilizante.

Parece probable que las diferencias de raza influyan en grado considerable sobre la adquisición de alergias. En efecto, se conocen hechos que parecen confirmar esta opinión. Según A. F. COCA, O. DEIBERT y E. F. MENGER (1922), la fiebre del heno, el asma bronquial y tal vez la urticaria idiosincrásica son mucho menos frecuentes en los indios de sangre pura que en los habitantes blancos de Norteamérica. G. E. GAILLARD (1942) comprobó que el tanto por ciento de enfermos de asma judíos, de su clínica particular, era un tercio más alto que la proporción de judíos en la población total de la ciudad. De la literatura a mi alcance no puedo deducir la frecuencia de las alergias de las razas negra y amarilla en relación con la blanca. A. ROSTENBERG y N. M. KANOF (1941) observaron que la piel de los negros no se podía sensibilizar tan fácilmente como la de los blancos, y la experiencia adquirida en la industria parece confirmar esta afirmación (L. SCHWARTZ). ROSTENBERG y KANOF relacionaron estos hechos con la mayor secreción sebosa, que neutraliza la sustancia sensibilizante o

que impide su acción sobre la piel. Sin embargo, estos resultados experimentales y estas observaciones sólo se refieren a las enfermedades alérgicas cutáneas. El asma, por el contrario, parece ser tan frecuente en los negros como en los blancos [F. M. RACKEMANN y A. COLMES (1930), T. W. ADAMS (1932), C. B. DAVENPORT y A. G. LOVE (1921), DERBES, V. J. y H. T. ENGELHARDT (1943)]. Si bien falta por investigar en los datos aducidos la proporción de los casos de asma condicionados por alergia. Entre los tipos de la raza blanca algunos se distinguen por una predisposición mayor o menor para la alergia, de modo que resulta dudoso qué importancia quepa dar a las diferencias que se comprueben al comparar las razas de color con la blanca. Con frecuencia se ha señalado que las personas rubias y de ojos azules se vuelven alérgicas con mayor facilidad que los hombres de cabellos y ojos oscuros, y que cierto tipo de mujeres de cabello rojo se caracterizan por una sensibilidad especialmente acusada. Análogamente, los niños pequeños y mayores que sufren eczema suelen tener ojos azules y cabellos de color claro.

K. LANDSTEINER (1945, pág. 205) señala que la capacidad de sensibilizarse con productos químicos está muy influida por la especie del animal. Los animales de experimentación más apropiados para las sensibilizaciones experimentales son los cobayos; en cambio, en los conejos difícilmente se sensibiliza la piel por productos químicos. En el hombre se ha conseguido la sensibilización de la piel mediante determinados productos químicos (1-2-4-clorodinitrobenzol) fácilmente y con bastante regularidad. En condiciones naturales se desarrollan alergias graves en el hombre (asmáticos para el caballo); aunque los animales también se vuelven alérgicos de modo espontáneo, no he sabido que se haya observado nunca una alergia animal de extrema intensidad.

Las idiosincrasias, en especial al principio, fueron consideradas enfermedades de las clases pudientes y la fiebre del heno como un mal aristocrático. Es difícil enjuiciar la verdad del asunto por lo contradictorio de los datos de que se dispone. F. M. RACKEMANN y A. COLMES (1930), que poseen, indudablemente, gran experiencia, afirman explícitamente que el asma y la fiebre del heno, así como el eczema y la urticaria, se encuentran igualmente repartidos entre las gentes ricas y pobres de Boston. Por el contrario, en Suiza, según las investigaciones de R. REHSTEINER (1926), que también se extienden a la población de una ciudad (Zürich), en los trabajadores intelectuales se da un tanto por ciento doble de enfermos de fiebre de heno que en la población total, y la diferencia observada en los artistas y hombres

de ciencia aún se eleva más sobre el promedio. E. HANHART (en la obra de BERGER y HANSEN, pág. 219) defiende el punto de vista de que “la dotación hereditaria tiene mucha mayor importancia que las influencias del medio en el origen de las idiosincrasias, siendo, en general, el factor decisivo”; de acuerdo con esta afirmación, busca también la causa de que contribuyan con más pacientes los “diferenciados espiritualmente” en su constitución psíquicosomática, que les predispone a “hipersensibilidades de todo tipo” en el campo anímico y corporal. En el mismo renglón hay que colocar los datos según los cuales la constitución esquizotímica padece fiebre del heno y otras idiosincrasias con mucha más frecuencia que los pínicos puros (E. KRETSCHMER, E. HANHART); o que los tipos musculosos enferman mucho más raramente de alergias que los leptosomáticos, asténicos y pínicos [K. G. HORNECK (1940)]. La frecuencia total de las alergias debe haber aumentado considerablemente en el último siglo. Ahora bien, si efectivamente se ha producido tal aumento en el transcurso de un breve tiempo que apenas abarca tres generaciones, tal hecho no podría ponerse en conexión causal con un empeoramiento general de la salud de la dotación hereditaria—en el sentido de una degeneración progresiva—; pensamiento que antes era muy frecuente, ya que se consideraban las idiosincrasias como un signo de supercultura y de pérdida de fuerza vital [NAUMANN (1935), citado por H. WIEDEMANN], opinión en la que vuelve a incurrir HANHART (en BERGER y HANSEN, página 217). Como, sin embargo, no existen datos precisos acerca del aumento de las alergias (y en especial de la fiebre del heno) parece superfluo considerar la posibilidad e imaginar las causas y consecuencias de un tal proceso. Sólo puede darse por seguro el aumento de la frecuencia de las idiosincrasias para los medicamentos por razones fáciles de comprender (producción masiva de nuevos preparados por la industria químico-farmacéutica, ingestión habitual de medicamentos). No es improbable que la frecuencia con que se aplican inyecciones favorezca la formación de idiosincrasias para los medicamentos [K. HANSEN (1928)].

Las consideraciones anteriores se refieren a los factores de los que depende la formación de una alergia, pero no a las influencias que favorecen el desencadenamiento de una reacción en los individuos alérgicos. Del examen de la literatura resulta que, con frecuencia, estos capítulos no se separan con suficiente claridad. Sin embargo, al campo de la alergogénesis pertenecen igualmente las relaciones que existen entre las reacciones cutáneas positivas y las formas de reac-

ción totalmente manifiestas. Entre los adultos no alérgicos se encuentran numerosos individuos cuya piel reacciona de modo positivo a distintos alérgenos (polvo de la casa, plumas de aves, *Rhus toxicodendron*, etc.); estas reacciones cutáneas son estables hasta un cierto grado y pueden transformarse en alergias típicas, en especial cuando el alérgeno actúa de modo continuo [E. W. PHILLIPS (1940 a)]; pero puede suceder lo contrario y que desaparezcan las reacciones cutáneas positivas sin que haya aparecido el cuadro clínico de una alergia. El mismo fenómeno aparece en muchas reacciones cutáneas de los alérgicos; según las investigaciones de W. BERGER (1928), en un asmático regularmente sólo puede desencadenar el ataque de asma una sola entre las muchas sustancias contra las cuales su piel se manifiesta sensible. R. DOERR (1944, pág. 349) se resiste, por el contrario, a considerar las reacciones cutáneas positivas que no desarrollan alergias clínicas como profases de la alergia o como alergias de grado benigno (*minor allergy*, según W. T. VAUGHAM). Pero se puede defender también el punto de vista contrario, porque las reacciones cutáneas y su intensidad creciente se han observado como precursores de la fiebre del heno [E. W. PHILLIPS (1940 a)], y porque las distintas formas de alergia con gran frecuencia se anuncian por reacciones cutáneas de la misma especificidad.

Si se habla del curso de la alergia es necesario ocuparse también de su desaparición durante la vida del hombre. De este punto apenas se trata en las obras de conjunto. Y es natural, pues los especialistas en alergia en el ejercicio de su profesión médica no pueden tomar en cuenta que la enfermedad, o más bien la predisposición para ella, quizás pueda desaparecer por sí misma tras un período no determinable, pero que en todo caso se mide por años. Su esfuerzo debe concentrarse en excluir o debilitar los peligros del ataque. Muy distinto se ofrece el problema si un interés teórico lo inspira. Entonces no cabe duda de que se producen curaciones espontáneas en todas las formas de las alergias y con mayor frecuencia en las alergias para los alimentos. Uno de los primeros que observaron una de estas desapariciones de una idiosincrasia (contra los huevos de gallina) en sí mismo fué el doctor en Medicina y poeta CARL SCHÖNHERR (1910). Y en mí mismo se han sucedido toda una serie de alergias (contra huevos de gallina, peces, frambuesas, riñones de ternera) que en el curso de los años han desaparecido y no he comprobado si otros alérgenos que anteriormente desencadenaban en mí reacciones graves, como, por ejemplo, la langosta, siguen siendo activos. Además, de las aler-

gias de los lactantes desaparece, espontáneamente, un cierto tanto por ciento [según B. SCHLOSS (1920)]. Acerca del mecanismo de estas "desensibilizaciones" espontáneas es imposible adelantar ninguna explicación segura. Sin embargo, fundándome en experiencias hechas sobre mí mismo, puedo afirmar que la administración continuada del alergen no ha tenido participación en la desensibilización final. Pues durante muchos años he excluído completamente de mi dieta los alergenicos conocidos hasta que me decidía a volver a tomarlos *per os* y, con gran sorpresa por mi parte, observaba que no me producía la más pequeña molestia. En el campo de la anafilaxia tropezamos con análogas relaciones. El cobayo que se hace anafiláctico mediante dosis mínimas del antígeno conserva este estado durante un período sorprendentemente largo, teniendo en cuenta la duración de su vida; pero la intensidad de las reacciones desencadenantes va reduciéndose, y finalmente el animal termina por comportarse como los normales [R. DERR (1950, págs. 30 y siguiente)]. En otros animales de experimentación, por ejemplo, en perros, desaparece la reactividad anafiláctica con mucha mayor rapidez, y se anula a las siete semanas; sin embargo, algunos perros pueden seguir reaccionando con mucha intensidad después de un tiempo mucho mayor [consúltese R. DOERR (1950, página 35)]. En el campo de los fenómenos anafilácticos se relaciona la desaparición de la reactividad patológica con la demolición de las globulinas inmunes (anticuerpos) en el metabolismo proteico o (para explicar la larga duración de la reactividad patológica condicionada por anticuerpos) con el predominio de la demolición sobre la neoformación de las globulinas inmunes [R. DOERR, 1950, págs. 43 y siguientes]. No hay ningún inconveniente fundamental para no extender estos conocimientos a las formas de reacción patológicas inducidas por alergenicos.

CAPÍTULO II

EL MECANISMO DE LOS FENOMENOS ALERGICOS

Del mismo modo que los fenómenos anafilácticos, los alérgicos también se deben a reacciones, ligadas a la célula, entre antígeno y anticuerpo. Los anticuerpos que participan en los fenómenos alérgicos se denominan reaginas; sin embargo, aún no se ha decidido en qué se distinguen de los anticuerpos anafilácticos. En todo caso poseen también la única propiedad establecida con seguridad y común para todos los anticuerpos, a saber, la posesión de afinidad específica para la sustancia (antígenos o alérgenos) a las que deben su formación en el organismo. Las designaciones de los anticuerpos como precipitinas, aglutininas, antitoxinas, hemolisinas, etc., han perdido la significación que poseían inicialmente para la inmunología, y actualmente sólo se utilizan para designar los métodos por los que puede demostrarse la existencia de un anticuerpo [R. DOER (1946 a, pág. 479)].

A. DEMOSTRACIÓN DE QUE LAS REACCIONES ENTRE ALERGENO Y REAGINA SE PRODUCEN EN LA CÉLULA.

La naturaleza intracelular de las reacciones alérgeno-reagina resulta de los siguientes hechos:

1. Del hecho de que los lugares de la piel que han sido sensibilizados pasivamente en la prueba de PRAUSNITZ - KÜSTNER por un suero que contiene reaginas, es decir, por anticuerpos libres, conserva varios días, incluso varias semanas, su sensibilidad frente a la administración intracutánea posterior [H. BIBERSTEIN y W. JADASSOHN (1923), A. F. COCA y E. F. GROVE (1925), J. A. CLARKE y GALLAGHER (1926) y otros]. Lo que, como la modificación de la reactividad se limita a los lugares de la piel previamente preparados, debe ser interpretado como la fijación a los tejidos de las reaginas incorporadas por vía pasiva, o como la transformación de la reagina libre en reagina combinada a la célula.

2. De la posibilidad de trasplantar tejidos con reacción alérgica, ya admitida por BR. BLOCH y R. MASSINI, pero demostrada experimentalmente por primera vez por O. NÄGELI, F. QUERVAIN y W. STALDER (1930) y después por E. URBACH y B. SIDAVARICIUS (1930), F. C. KNOWLES, H. B. DECKER y R. P. KANDLE (1936), M. FELLNER y VASCONCELLOS (1932). Si, por ejemplo, la parte de la piel que reacciona de modo anormal en un individuo que sufre de un exantema fijo para un medicamento se autotransplanta, es decir, se intercambia con una porción normal, conserva su comportamiento patológico en el lugar nuevo, mientras que la porción normal, a pesar de haberse implantado donde se encontraba anteriormente el tejido alérgico, sigue sin reaccionar patológicamente al contacto del alérgeno. Se considera resultado positivo cuando la epidermis alérgica transplantada reacciona con enrojecimiento frente a la administración *per os* del alérgeno, siempre que permanezca la epidermis normal sin reaccionar. Es cierto que algunos raros autores señalan resultados negativos; pero KNOWLES y colaboradores atribuyen estas discrepancias a las diferencias del intervalo que se ha dejado transcurrir entre la transplantación y el ensayo de la actividad alérgica. El resultado es sólo positivo de modo manifiesto cuando se deja transcurrir un intervalo de ocho a veinte días; un tiempo más prolongado (por ejemplo, dos meses) puede extinguir la reactividad alérgica por haber perdido el transplantado alérgico su contenido de reagentes.

3. De la existencia de exantemas alérgicos fijos, que serían imposibles si las reagentes no se encontraran fijas a los tejidos de este lugar. Se desconoce totalmente si tales reagentes se producen en el lugar del exantema fijo o bien si se originan en otro lugar cualquiera; pero sólo en determinados lugares de la piel se anclan continuamente en estado de capacidad reaccional a células. Los experimentos de H. HAXTHAUSEN (1943) no pueden resolver el problema *a priori*.

HAXTHAUSEN efectuó sus experimentos en dos pares de gemelos univitelinos. Un gemelo se sensibilizó por la aplicación local de una disolución alcohólica de dinitroclorobenzol al 1 por 100 y se dejó transcurrir el tiempo necesario para que se hubiera desarrollado una reactividad eczematosa general. Inmediatamente después se disecó una porción de la piel que no había estado en contacto con el dinitroclorobenzol y se transplantó al otro gemelo. Recíprocamente se tomó una parte de la piel del gemelo no tratado y se injertó en el gemelo sensibilizado. Después de que los injertos estaban curados (tres semanas después), se sometieron a una prueba epicutánea. El trozo de piel normal trans-

plantado a gemelos sensibilizados dió reacción alérgica; el trozo de piel sensibilizada transplantada al gemelo normal dió resultado negativo. HAXTHAUSEN explica su observación, admitiendo que el trocito de piel sensibilizada pierde paulatinamente en el "huésped" normal su contenido de anticuerpos, y que el trozo normal se sensibiliza pasivamente en el organismo sensibilizado y supone por ello que su observación habla en favor de que las alergias eczematosas probablemente se deben a la existencia de anticuerpos humorales. Contra esta formulación hipotética no puede objetarse nada. Pero HAXTHAUSEN, en el mismo lugar [véase HAXTHAUSEN (1949)], expresa la opinión de que si las pruebas cutáneas no se hubieran efectuado al cabo de tres semanas, sino antes, se hubiera obtenido el resultado contrario, es decir, el mismo que en los experimentos de transplantación en los exantemas fijos por medicamentos. Esto es naturalmente incorrecto, puesto que en el experimento de HAXTHAUSEN no se transplantaron porciones de la piel que reaccionaban alérgicamente, en contraste con el resto de la piel, sino porciones de piel de individuos en los que se había inducido una alergia para el total de la superficie de la piel. Es decir, que es ajeno al problema de los exantemas fijos por medicamentos.

B. EL DESCUBRIMIENTO DE LAS REAGINAS LIBRES "IN VIVO".

Para demostrar la existencia de reagentes libres en el suero de enfermos alérgicos se suele utilizar el método descrito por C. PRAUSNITZ y H. KÜSTNER (1921) de la preparación local pasiva de la piel de hombres normales. En la piel de la espalda de personas de experimentación normales se inyecta 0,1 ml. del suero del paciente por vía intracutánea, y veinticuatro horas después, en el mismo lugar y también por vía intracutánea, el alérgeno en el mínimo volumen posible de líquido (0,02 ml. hasta como máximo 0,1 ml.). La reacción local puede ofrecer distintas gradaciones de intensidad, desde un enrojecimiento difuso ligero e inflamación hasta la formación de un habón que pica intensamente, extenso, provisto de prolongaciones en forma de pseudópodos y rodeado de un halo ancho eritematoso; habitualmente se desarrollan muy rápidamente en el curso de un período breve que se mide en minutos. Se utilizan tres testigos que deben dar resultado negativo y que se tratan del siguiente modo: a) uno, en que se prepara con 0,1 ml. de suero del enfermo, en el lugar simétrico de la espalda, y que no debe reaccionar frente a la inyección de solución fisiológica

de cloruro sódico; b) otro lugar se trata con 0,1 ml. de suero normal, y no debe reaccionar frente a la inyección del alérgeno, y c) el tercero se trata con suero normal y la inyección desencadenante con disolución de cloruro sódico, y tampoco debe dar ningún síntoma de irritación. Las personas que se ofrecen a la experimentación es necesario que no sean alérgicas por sí mismas y que no tengan tampoco antecedentes familiares. Además, F. A. SIMON (1944) exige un testigo de la jeringa usada en la inyección para ponerse a cubierto de la posibilidad de que entre los restos que puedan quedar en ella se encuentre alguna sustancia capaz de reaccionar procedente de inyecciones anteriores. Por ello se recomienda no sólo utilizar para la prueba jeringas bien limpias y estériles, sino liberarlas de todo residuo perturbador, llenándolas y vaciándolas repetidamente con el utilizado para la extracción del alérgeno; 0,1 a 0,2 ml. del líquido extraído de la jeringa por este procedimiento, no debe provocar reacción en lugares de la piel preparados ni en los no preparados, y sólo de este modo la jeringa se considera útil para practicar con ella el ensayo de PRAUSNITZ-KÜSTNER [consúltese también C. E. ARBESMANN y H. EAGLE (1939), W. S. SMALL, R. C. HAWES, H. MILLER y G. PINESS (1942) y F. W. WITICH (1943)].

Las precauciones descritas están justificadas por las extraordinarias diluciones a que los alérgenos consiguen desplegar su acción desencadenante cuando preexisten reagentes (véase luego); son las mismas que hay que observar con todas las sustancias activas de fuerte dinamia absoluta o relativa si se pretende obtener resultados exactos. Los testigos de jeringa corresponden *sub altera specie* al "error de pipeta" que he establecido en la titulación de los bacteriólogos. Ahora bien, la reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER es un método muy usado en la práctica dermatológica y por ello, no sólo hay que preguntar si se puede prestar atención a todo lo que parece necesario para evitar sudorreacciones, sino si, de hecho, se presta tal cuidado.

De estas consideraciones procede el principio del "desencadenamiento a distancia". El alérgeno no se inyecta en el lugar que donde se inyectó el suero del paciente cuyo contenido de reagentes va a investigarse, sino en un lugar vecino de la piel, o se administra *per os*, o rectalmente o por la mucosa nasal [J. FREEMAN (1925), M. WALZER (1927) y otros]. Para estos efectos desencadenantes a distancia con frecuencia bastan también cantidades mínimas de alérgeno. E. VOSCH, P. GYÖRGY y E. WITEBSKY (1931) comprobaron que, en muchas ocasiones, la administración de 0,1 ml. de proteínas por vía oral o

de 0,05 ml. por vía rectal bastan para conseguir un efecto a distancia; es cierto que para desencadenar la reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER en la forma inicial (inyección intracutánea del alérgeno) resultan suficientes en caso de alergia fuerte, según los mismos autores, disoluciones de proteínas al 1 : 10.000.000.000.

C. LA DEMOSTRACIÓN DE REAGINAS LIBRES EN EL TUBO DE ENSAYO. MEZCLAS DE REAGINA Y ALÉRGENO.

Hay que tener en consideración dos métodos: la precipitación y la fijación de complemento. La fijación de complemento es más sensible que la precipitación, pero mayores las causas de error incluso cuando se utiliza una técnica exacta y se tienen en cuenta todos los testigos.

La precipitación en general da resultados negativos [A. F. COCA y E. F. GROVE (1925), O. SWINEFORD, jr. y R. HOULIHAN (1947), PH. A. CAVELTI (1950), W. JADASSOHN y muchos otros], por lo cual se ha intentado mejorar la técnica [P. R. CANNON y C. E. MARSHALL (1940)] o en lugar de la precipitación directa utilizar partículas de colodión cargadas de alérgeno para efectuar la aglutinación [F. C. LOWELL (1943), PH. A. CAVELTI (1947)], lo que no ha modificado nada el resultado. E incluso cuando se descubre en el suero sanguíneo una precipitina, el hecho no indica que exista una alergia contra la sustancia con la que la precipitina reacciona *in vitro*. Las proteínas del huevo de gallina, las de la leche o del pescado pueden absorberse inalteradas y desencadenar la formación de anticuerpos específicos sin que por ello se produzca una forma clínica, típica, de alergia. En la sangre de un conejo al que se ha inyectado suero de caballo puede aparecer la precipitina correspondiente; pero el animal, en la mayoría de los casos, no se comporta de modo anafiláctico [R. DOERR (1950, página 23)]. Esta experiencia en los animales corresponde al hecho de que en los niños enfermos y sanos, como en los adultos, la captación de proteínas con la alimentación con frecuencia da lugar a la aparición de precipitinas específicas, sin que exista nada de alergia [FUNK, E. MORO y P. GYÖRGY, A. STROBEL y A. WASITZKY (1932)]. Pero tampoco debe considerarse tajantemente que la existencia de precipitinas en el suero de pacientes alérgicos [J. C. WALTER (1917), M. B. COHEN y R. WELLER (1941)] sea una observación analítica totalmente privada de alcance.

K. LANDSTEINER y M. W. CHASE (1937) pudieron observar por ejemplo que, en el cobayo, en virtud de una preparación cutánea con cloruros de acilo o de picrilo se produce un estado anafiláctico, porque estas sustancias reactivas se copulan en el organismo con proteínas propias de éste y así adquieren por ello el carácter de antígenos completos. Con el suero de uno de tales cobayos pueden prepararse por vía pasiva otros cobayos, lo que demuestra su contenido de anticuerpos anafilácticos y en muchas ocasiones se ha conseguido también demostrar la existencia en ellos de precipitinas con especificidad química. A este respecto también son dignos de notarse los datos de GELL, HARRINGTON y RIVERS (1946) acerca de la acción de las azidas sobre los conejos. Las azidas, como los cloruros de acilo y de picrilo, deben su función inmunizante a su capacidad de copularse con proteínas. Si los conejos se inmunizan por vía intraperitoneal con estas sustancias producen precipitinas específicas que dan precipitados con las azidas combinadas a gelatina. Estas precipitinas poseen en parte título elevado; sin embargo, se conservan poco tiempo en la sangre de los conejos. Alcanzan el máximo ya al tercero o cuarto día después de la inyección preparadora y desaparecen en gran parte ya al cabo de una semana. Esta inestabilidad tal vez pueda explicar por qué sea tan rara la presencia de precipitinas en el suero de los enfermos alérgicos.

Las consideraciones anteriores, en primer lugar, sólo son válidas para los alérgenos a los que puede aplicarse la hipótesis de la conjugación. Sin embargo, se puede aducir aún otro resultado experimental para explicar el fracaso de la prueba de precipitinas. M. HEIDELBERGER y F. C. KENDALL (1935 a, b) pudieron señalar que existen anticuerpos que por sí solos no floculan, sino que son arrastrados en la precipitación que forman otros anticuerpos, hecho que confirma F. HAUROWITZ (1942). La aparición de una precipitación visible sólo depende, en opinión de HAUROWITZ, de la acción del antígeno sobre el anticuerpo y de la adaptación de los anticuerpos a los determinantes de la especificidad del antígeno. No obstante, K. LANDSTEINER y J. VAN DER SEER (1932, 1933) efectuaron experimentos en los que utilizaron como antígenos *in vitro* colorantes azoicos relativamente sencillos no copulados a proteínas; los sueros inmunes se obtuvieron con las azoproteínas obtenidas a partir de estos colorantes. El que al mezclar ambos componentes de la reacción se obtenga una floculación específica depende, en el aspecto químico, de que el colorante azoico utilizado como antígeno posea una cadena

natural alifática suficientemente larga, y, en el aspecto físico, del grado de dispersión del colorante en sus disoluciones (ya que la precipitabilidad aumenta paulatinamente con el tiempo de conservación de las disoluciones). Por tanto, hay que admitir que la aparición de una precipitación específica *in vitro* puede frustrarse por varios factores de índole distinta. Aun no se ha investigado en qué medida pueda deberse a estos factores que las reagentes alérgicas, en especial las que están dirigidas contra medicamentos o productos químicos, no puedan descubrirse—o sólo se descubran excepcionalmente—por la reacción de precipitinas. Es cierto que parece difícil resolver este problema y tanto más cuanto que impera la falta de interés teórico.

La fijación de complemento es independiente de los factores que regulan la formación de precipitados *in vitro*. Pero hoy tampoco puede afirmarse que la reacción de fijación del complemento transcurre paralelamente al ensayo de PRAUSNITZ-KÜSTNER o a las pruebas cutáneas, a pesar de que no han faltado tentativas de perfeccionar el método haciéndolo más sensible. I. C. WALKER (1917) obtuvo con el suero de asmáticos resultados positivos utilizando distintos alérgenos (epitelio de caballo, pelo de gato y trigo); las disoluciones de alérgeno se aproximaron a 1:100.000 y las pruebas cutáneas, en la mayoría de los casos, resultaron positivas cuando pudieron comprobarse reacciones positivas de fijación de complemento. P. GYÖRGY, E. MORO y C. WITEBSKY (1930) estudiaron el comportamiento según la reacción de fijación del complemento del suero de niños que sufrían eczema y que dieron reacción fuertemente positiva en las pruebas cutáneas con ovalbúmina y que en la transmisión pasiva local, según PRAUSNITZ-KÜSTNER, dieron también resultado positivo: los resultados fueron positivos, pero sólo a grandes diluciones de la ovalbúmina (1:30.000 a 100.000). También registran resultados positivos, entre otros, K. JAFFE (1931), E. BOSCH, GYÖRGY y WITEBSKY (1931), G. A. ALBUS (1935 a, b, 1936), P. WORINGER (1933), BOSTRÖM y HELLERSTRÖM (1935), M. E. HENSEL y J. M. SHELDON (1941), PH. A. CAVELTI (1950). En 1935, E. URBACH (obra citada, pág. 153) escribe: "A pesar de todo debe proseguirse aplicando intensamente este método; su importancia consiste en que nos independiza tanto del experimento con personas y con animales, y nos permite efectuar con una cantidad de suero sanguíneo relativamente pequeña toda una serie de importantes ensayos."

Esta esperanza no se ha cumplido. Por el contrario, de los resultados de la reacción de fijación del complemento se han tenido que

sacar las conclusiones, en primer lugar, de que fracasa con determinados alérgenos (medicamentos, sustancias sencillas químicamente definidas), y, en segundo lugar, de que en las alergias producidas por vía natural y en las sensibilizaciones arbitrarias está ligado a distintas condiciones. El hecho aducido en primer lugar puede deberse a que hayamos edificado consideraciones demasiado generales acerca de la posibilidad de que una sustancia de estructura química sencilla pueda actuar sensibilizando (especificidad química, hipótesis de la conjugación); pero no se sabe entonces por qué *todas* las sustancias que pertenecen a esta categoría poseen la capacidad de provocar alergias específicas; no sabemos en qué forma estas sustancias adquieren en el organismo actividad alergizante y aún menos dónde radica su reactividad *in vitro*. En lo que concierne al segundo punto, P. GYÖRGY, E. MORO y E. WITBEBSKY (1930) admiten que la reacción de fijación del complemento en las alergias eczematosas producidas de modo natural y dirigidas contra las proteínas de gallina sólo da resultados positivos cuando el alérgeno (clara de huevo) se diluye mucho (en proporción de 1:30000 a 300000); existe, pues, en este caso una "zona de inhibición inferior" muy amplia. Los sueros de los niños afectados por esta alergia dan casi siempre reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER positiva. Pero si los niños se sensibilizan artificialmente contra la clara de huevo de gallina, sus sueros ofrecen en ambos respectos el comportamiento contrario: la reacción de fijación del complemento resulta positiva para diluciones bajas del alérgeno, y la transmisión fracasa sin excepción cuando se efectúa según PRAUSNITZ-KÜSTNER. Estos datos han sido confirmados por P. WORINGER (1933) y por R. MÜLLER y R. BRANDT (1932). Parece, pues, que los anticuerpos fijadores de complemento producidos por vía natural difieren de los obtenidos artificialmente; la zona inferior de inhibición tan manifiesta que se observa en el ensayo de fijación de complemento cuando se utilizan sueros de niños vueltos alérgicos de modo espontáneo se atribuyó a una sustancia inhibidora de la reacción, cuya influencia deja de producirse a diluciones elevadas [MÜLLER y BRANDT].

Estas observaciones y su significación se extendieron varios años después a la fiebre del heno. Dieron ocasión para ello las experiencias, efectuadas en esta forma de alergia, de transmisión de *mezclas de reagina y alérgeno*, efectuadas en la piel de personas de experimentación normales. Algunas de estas mezclas resultaron inactivas; pero en otros casos provocaron una reacción del mismo tipo que las que se producen cuando se inyecta intracutáneamente primero el suero de

un enfermo de fiebre del heno y después, en el mismo lugar, el polen alergénico. COOKE, BARNARD, HEBALD y STULL (1935) pudieron explicar estas contradicciones de que las mezclas sólo resultan inactivas cuando se han preparado con el suero de enfermos tratados específicamente ("desensibilizados"). Pudieron mostrar que tales mezclas sólo son inactivas porque la combinación de la reagina y el alérgeno no se produce a consecuencia de una propiedad especial del suero que contiene la reagina; el hecho de que la reagina no esté neutralizada en las mezclas inactivas y que tampoco se neutralice en el organismo de la persona en experimentación se deduce del hecho de que los lugares de la piel inyectados con tales mezclas se comportan como si se hubieran preparado por vía pasiva, ya que después de transcurridas cuarenta y ocho horas reaccionan positivamente con el alérgeno [D. HARLEY (1925), M. H. LOVELESS (1940)]. Ahora bien, ¿en qué consiste la alteración del suero que se traduce en la inmunización revelada por la alergización natural? Antes de intentar responder a esta pregunta debe tenerse en cuenta lo que se produzca en las mezclas de reagina y alérgeno antes de inyectarlas a la persona normal en experimentación. J. M. NEWELL (1939) mezcló suero de un individuo sensible contra pelos de conejo y suero de conejo con suero de conejo, y no pudo apreciar, con ayuda de la autocentrífuga ni en el aparato de electroforesis de TISELIUS, ninguna alteración física que pudiera considerarse manifestación de una reacción de antígeno y anticuerpo. Pero si la mezcla se inyecta a una persona, se provoca en ella reacciones enteramente típicas (siempre que el suero que contenga la reagina no proceda de una persona tratada de modo específico); por consiguiente, la reacción transcurre, por primera vez, en el organismo de la persona de experimentación, y la reagina está neutralizada hasta impedir su acción, puesto que el lugar de la piel se manifiesta insensible cuando cuarenta y ocho horas después se somete a una prueba con el alérgeno. En el suero de los enfermos tratados de modo específico debe admitirse también la existencia de un agente que impide la reacción entre reagina y alérgeno, y esta inhibición no puede admitirse que consista en la destrucción o alteración de la reagina, porque el lugar de la piel inyectada con la mezcla a las cuarenta y ocho horas se comporta como si se hubiera preparado por vía pasiva (véase antes). Esta recuperación de la función de la reagina sólo puede deberse a que el alérgeno no ligado separe por difusión del lugar de la inyección y deje libre en el lugar de la incorporación a los anticuerpos más estables dentro de los tejidos. Esta afirmación está confirmada por el

hecho de que al invertir el ensayo de PRAUSNITZ-KÜSTNER basta que haya transcurrido un intervalo breve entre la inyección del alérgeno y la subsiguiente inyección del suero conteniendo reagentinas para conseguir con ésta un resultado positivo, mientras que en la forma habitual del ensayo se deja transcurrir sistemáticamente cuarenta y ocho horas para poder descubrir por la reacción del alérgeno si el lugar de la piel estaba o no sensibilizado. Por consiguiente, el problema está planteado así: la reagentina de la persona propensa a la fiebre del heno, tratada específicamente, se transmite por la prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER a la piel de la persona sometida al ensayo en un estado tal que es incapaz de reaccionar; pero en la piel recupera pronto su capacidad reaccionante. Hay que preguntarse qué debe entenderse por este proceso de inactivación y reactivación. En opinión del autor, J. BRONFENBRENNER (1948) ha propuesto una explicación hipotética, pero apoyada en observaciones objetivas. Admite que las globulinas inmunes, esto es, las reagentinas, experimentan por la hiperinmunización emprendida con fines terapéuticos una alteración que consiste en que forman complejos mayores reversibles. BRONFENBRENNER aduce experimentos de A. TYLER (1945), que transformó, por fotooxidación, anticuerpos aglutinantes y precipitantes en anticuerpos no aglutinantes ni precipitantes; los derivados eran incapaces de transmitir por vía pasiva la reactividad anafiláctica, pero podían combinarse con su antígeno e inhibir de este modo las reacciones del anticuerpo intransformado. También se conocen alteraciones de los anticuerpos en el curso de inmunizaciones forzadas [R. DOERR (1947, págs. 47 y 150)], aunque no exactamente del tipo de las postuladas por BRONFENBRENNER. También se conocen hechos análogos de reversibilidad; por ejemplo, los datos de FOLLENSBY y HOOKER (1947), según los cuales anticuerpos no precipitantes, pero inhibidores, pierden por conservación prolongada la propiedad inhibidora y los experimentos de J. M. MORGAN (1945), que consiguió el mismo efecto por simple dilución.

Es cierto que estas indicaciones no explican de modo satisfactorio el fenómeno de la inactivación y reactivación. Pero el camino propuesto por BRONFENBRENNER parece, indudablemente, más racional que la hipótesis auxiliar, que consiste en suponer una duplicidad de anticuerpos, según que una reacción antígeno-anticuerpo *in vivo* tuviera una manifestación "perjudicial" o "útil" [véase R. DOERR (1950, págs. 10 y siguiente, y esta monografía, pág. 10)]. A este "extravío inmunológico" se ha adscrito, el primero, STORM VAN LEUWEN (1926) con su hipótesis de los "antialérgenos" precursores de

los anticuerpos inhibidores ("blocking antibodies"); a cuya existencia irreal han sacrificado tiempo y esfuerzo COOKE y colaboradores, M. H. LOVELESS y otros muchos autores. Con el fin de probar que estos anticuerpos inhibidores son de tipo especial, se ha procurado demostrar que se distinguen de los anticuerpos "sensibilizantes" por otras propiedades además de por su simple efecto bloqueante. Se ha afirmado que se caracterizan por una relativa termoestabilidad, puesto que soportan una calefacción de cuatro horas a 57°, mientras que los sueros de los enfermos no tratados de modo específico pierden su función sensibilizante por este tratamiento. Sin embargo, PH. A. CAVELTI (1950, pág. 540) no pudo confirmar estos datos. Para explicar además el hecho de que mezclas de alérgenos con el suero de enfermos tratados de modo específico no provoquen reacciones, pero sensibilicen pasivamente, R. A. COOKE (1941) y M. H. LOVELESS (1940) admitieron que los anticuerpos bloqueantes se difunden más fácilmente, y por eso desaparecen con mayor rapidez del tejido del lugar de la inyección, por lo cual, a las pocas horas, no puede desarrollar ya su efecto bloqueante por haber desaparecido. Además, según LOVELESS (1940), los anticuerpos termostables deben ser transmisibles desde la placenta al feto, lo que, por otra parte, puede afirmarse de todos los anticuerpos, entre otros de los anticuerpos anafilácticos o del anticuerpo Rh. A pesar de estas dudas notorias, se han publicado trabajos sobre los anticuerpos bloqueantes. Inicialmente estaba en juego un motivo terapéutico. En efecto, como este estado del anticuerpo se produce a consecuencia del tratamiento específico de la fiebre del heno, se opinaba que su cantidad—es decir, su concentración—en el suero podría ofrecernos una medida de los resultados terapéuticos. Por ello se ha intentado afanosamente perfeccionar los métodos de valorar cuantitativamente el anticuerpo termostable (principalmente por reacción de precipitinas) [S. F. HAMPTON, M. C. JOHNSON, H. L. ALEXANDER y K. S. WILSON (1943), JOHNSON, H. L. ALEXANDER, J. H. ALEXANDER y WALKER (1945), ALEXANDER, H. L. JOHNSON y J. H. ALEXANDER (1946), M. H. LOVELESS (1942, 1943) y otros]. M. H. LOVELESS (1944) creyó que, según sus investigaciones, hay que admitir que el título del anticuerpo termostable puede ser utilizable, de hecho, como indicador de la mejoría clínica del estado de los pacientes de fiebre del heno, si bien había también que admitir que las variaciones individuales de la sensibilidad contra el alérgeno del polen o contra sustancias semejantes a la histamina pueden falsear la respuesta del indicador. Pero M. A. SCULLY y F. M. RACKEMANN (1941), H. H.

GELFAND y D. E. FRANK (1944); H. L. ALEXANDER, M. C. JOHNSON y S. C. BUKANTZ (1948) desmienten que exista ninguna relación de cualquier tipo que sea, y H. L. ALEXANDER y colaboradores comprobaron que se desconoce el mecanismo del buen resultado clínico del tratamiento terapéutico específico por polen.

Las tentativas de descubrir las reaginas en el tubo de ensayo han desilusionado en cuanto a su aplicación práctica, y en el aspecto teórico todo lo más que han conseguido ha sido aumentar los problemas pendientes sin profundizar en el conocimiento; en cambio, los métodos experimentales, a saber, la reacción según PRAUSNITZ-KÜSTNER y las variantes de las pruebas cutáneas, han apuntado resultados dignos de mención.

R. A. KERN informó en 1939 de un paciente que sufría de asma alérgica y rinitis provocadas por anhídrido ftálico, y en cuyo suero pudieron descubrirse reaginas por la transmisión según PRAUSNITZ-KÜSTNER. No se trataba sino de *un* caso, pero que adquiriría importancia, porque la reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER resulta siempre negativa en alergias provocadas por medicamentos o productos químicos. Demostraba que en el organismo se forman reaginas con tal especificidad y que pueden circular por la sangre. La observación siguiente de J. A. MCCUIRE y B. SHAFFER (1946) tal vez dé razón de por qué no se descubren con más frecuencia en la sangre. En un caso de alergia contra el sulfotiazol que se manifestó por una erupción vesiculosa fija se intentó una transmisión por el método de URBACH y KÖNIGSTEIN, que consiste en provocar vesículas por la aplicación de emplasto de cantáridas y aplicar 0,05 ml. del contenido de la vesícula para la transmisión a una persona normal. El resultado fué positivo, siendo de observar: *a*) que una transmisión intentada con el suero del paciente dió resultado negativo, y *b*) que el contenido de las vesículas conseguía sensibilizar únicamente cuando éstas se habían provocado en los lugares de la piel donde se había localizado la alergia, mientras que el contenido de las vesículas obtenidas en zonas no atacadas no la transmitían. El caso citado no ha sido el único reseñado. Se ha conseguido muchas veces la transmisión pasiva con el contenido de vejigas en casos en que fracasaba el método de PRAUSNITZ-KÜSTNER [literatura en E. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 153)]. Resulta poco verosímil interpretar la discordancia de resultados suponiendo que al aplicar el método de las vesículas se transmiten anticuerpos celulares, y al seguir el de PRAUSNITZ-KÜSTNER, anticuerpos humorales [E. URBACH (1928)]. De las particularidades de la observación de

McGUIRE y SHAFFER más bien hay que deducir que la reagina localizada en el lugar del exantema fijo provocado por el medicamento se hace pasar a las vesículas provocadas por el emplasto de cantáridas, es el que se transmite. Resulta comprensible que, según las circunstancias, puedan dar resultados positivos tanto el método de PRAUSTNITZ-KÜSTNER como en el de las vesículas; ya es sabido que sustancias que circulan en la sangre pueden encontrarse en vesículas formadas de modo espontáneo o provocadas de intento.

Debe darse hoy por bien sentado que la formación espontánea de las distintas formas de alergia (fiebre del heno, idiosincrasias para medicamentos, eczema) no sólo se ha observado en el hombre, sino también en animales [véase R. DOERR (1950, págs. 14 y siguiente)]. F. W. WITTICH (1949) ha vuelto a revisar los datos existentes que ha ampliado por interesantes observaciones e investigaciones. En especial debe señalarse que la alergia contra polen de *Ambrosia* puede presentar en los perros el cuadro típico de la fiebre del heno, incluso asma, y que la enfermedad se transmite por vía pasiva, según PRAUSTNITZ-KÜSTNER, mediante el suero de un perro alérgico, no sólo a perros, incluso de otras razas, sino también a la piel del hombre. Al parecer, WITTICH no ha investigado si la transmisibilidad heteróloga de perro a hombre es recíproca, es decir, si con el suero de un hombre enfermo de la fiebre del heno puede conseguirse la transmisión pasiva al perro. Merma la satisfacción por el hallazgo "de una nueva posibilidad de investigación experimental"—como lo califican WITTICH y un artículo de A. J. WEIL (1947)—el hecho de que los datos reunidos hasta hoy ofrezcan el mismo sello de confusión e ilimitadas posibilidades que las alergias humanas. Se conocen hasta la fecha alergia contra leche de vaca, carne de cerdo, cebada, levadura, polen de distintas especies, antígenos de ascárides, sueros de otra especie, compuestos de aluminio, etc., y tampoco deja nada que desear lo abigarrado de las formas clínicas de reacción. Esta multiespecificidad y multirreactividad extremas es lo que dificulta el desentrañamiento del problema de la alergia y lo que ha hecho desviarse siempre de lo general para perderse en el laberinto de particularidades. Si no se hubiese encontrado en la anafilaxia un principio rector seguro, continuaríamos perplejos ante la alergia. En opinión del autor, las alergias de animales de antemano sólo ofrecen la ventaja de poder estudiar la influencia de los factores hereditarios por los métodos de la genética y avanzar en esta dirección más de lo conseguido por M. W. CHASE.

CAPÍTULO III

LOS ALERGENOS

Hay que partir del punto de vista de que el concepto de alérgeno, como el de anafilactógeno, encierra tanto la propiedad sensibilizante como la desencadenante. En ambos casos no se trata sino de un desplazamiento de la traducción de la definición del antígeno a un campo particular. A los alérgenos, sin embargo, se les ha atribuido una posición especial al considerarlos como "sustancias desencadenantes de reacción", descuidando el otro aspecto, es decir, la función sensibilizante o formadora de reagentes. Esto se debe a varias razones:

1. En oposición a lo que sucede en la anafilaxia, en la alergia la relación entre la capacidad de reaccionar y la sensibilización previa no puede precisarse ni cuantitativa ni temporalmente y con bastante frecuencia resulta imposible hacer ninguna suposición acerca de las circunstancias en que se produjo la sensibilización.

2. La sustancia desencadenante no es forzoso que sea idéntica a la sensibilizante; por ejemplo, el yodoformo puede sensibilizar para el bromoformo. (véase pág. 21).

3. El desencadenamiento de las alergias está ligado a modos de aplicación general que difieren entre sí y que sólo excepcionalmente, o nunca, se ejercen en el experimento anafiláctico:

- a) por aplicación a la piel herida o intacta;
- b) por captación en el saco conjuntival;
- c) por aspiración;
- d) por deglución;
- e) por inyecciones parenterales (por vía intracutánea, subcutánea, intramuscular, intralumbal, intravenosa) administradas con fines de diagnóstico o terapéutico.

Sin embargo, no puede afirmarse de ningún modo que la alergia adquirida esté siempre ligada a un determinado modo de desencade-

nar la reacción, como lo demuestran las distintas variantes de las pruebas cutáneas. La clasificación de los alérgenos en alérgenos de inhalación, de contacto, de alimentación y medicamentosos [E. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 115)], todo lo más posee el valor de un mero recurso ante la confusión. De hecho resulta impracticable una clasificación de todas las sustancias desencadenantes según un principio general; las tentativas efectuadas en esta dirección sólo persiguen el propósito de considerar la multiplicidad, en verdad ilimitada, de modo que facilite el hallazgo de la literatura concerniente a un alérgeno determinado en las publicaciones de referatas o en las voluminosas obras especiales.

Con esta reserva reproducimos la siguiente tabla de alérgenos desencadenantes [procedente de R. DOERR (1944, págs. 354 y siguiente)], en la que sólo se dan datos acerca del modo de acceso desencadenante más frecuente; por discusiones a fondo deben completarse algunos asertos importantes.

TABLA 2

Alérgenos desencadenantes.

<p>A. <i>Sustancias de composición química desconocida (en su mayoría proteínas) o mezclas variables y complicadas de sustancias cuyos componentes activos no han podido determinarse hasta la fecha.</i></p>	<p><i>Forma más frecuente de la vía de acceso desencadenante.</i></p>
<p>I. <i>Procedencia animal.</i></p>	
<p>1. Sueros sanguíneos de otra especie, en particular suero de caballo.</p>	<p>Inyección parenteral.</p>
<p>2. Carne (sustancia muscular) de distintos animales de consumo (cerdo, caballo, gallina, ganso).....</p>	<p>Alimentos; incorporación parenteral.</p>
<p>3. Organos interiores de animales de consumo (en especial hígado)...</p>	<p>Idem (preparados hepáticos con fines terapéuticos, también parenteral).</p>
<p>4. Animales de sangre fría (peces, cangrejos, langostinos, langosta, ostras, etc.), crudos o cocidos...</p>	<p>Idem.</p>
<p>5. Leche (de vaca, de yegua) y productos lácteos (queso).....</p>	<p>Idem.</p>
<p>6. Huevos de aves, en especial sustancias de la clara y de la yema del de gallina.....</p>	<p>Idem.</p>

- 7. Epitelios separados de la piel (escamas), cabellos y plumas de distintos animales (perro, caballo, gato, cobayo, conejo, oveja—lana—, gallina, ganso, papagayo, etcétera) Inhalación del producto finamente dispersado en el aire; contacto con la piel.
- 8. Sustancias proteicas de insectos como las existentes en la miel o en la harina cuando el cereal está impurificado por parásitos (*Pediculoides ventricosus* y otros).... Inhalación, en ocasiones ingestión.
- 9. Proteínas o lipoproteínas de entozoos (ascárides, equinococos, oxiuros, tenias) Absorción.
- 10. Sustancias que inoculan los insectos con sus aguijones (abejas, avispas, flebotomos). Parenteral.

II. *Procedencia vegetal.*

- 1. Proteínas bacterianas Absorción a partir de focos de enfermedad; inyecciones.
- 2. Mohos o sus esporas (especialmente *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium glaucum*), suspendidos en el aire Inhalación.
- 3. Alimentos vegetales (nueces, fresas, grosellas o frambuesas, uvas, plátanos, tomates, apio, espinacas, coles, cebollas, espárragos, maíz, arroz, avena, alforfón, cacao y chocolate, etc.) Ingestión.
- 4. Porciones reducidas a polvo de plantas superiores (harinas, polvo de ipecacuana o de lirio, polvo de semillas de ricino, serrín de ciertas maderas, por ejemplo, de palo santo o de caoba, etc.).... Inhalación, contacto cutáneo.
- 5. Plantas completas, porciones de plantas, jugos vegetales o productos de secreción de plantas (espárragos, frutos de vainilla, semillas de algodón, especies de *Rhus*, en especial el *Rhus toxicodendron* [*Giftsumach* o *Giftefeu*], especies de *Primelia*, flores

de lúpulo, opio, resinas vegetales, etcétera); puede encontrarse en un resumen extenso, que se refiere principalmente a las sustancias del grupo que actúan sobre la piel, en K. TOUTON

Contacto cutáneo.

6. Polen de plantas

Inhalación.

III. *El polvo de muchas habitaciones* (COOKE); se trata de una cantidad de sustancias pulverulentas que pueden contener distintos alérgenos activos (hebras de algodón, fragmentos de Kapok, partículas de plumas, esporas de mohos, etc.

Inhalación.

IV. *Productos crudos y terminados de las industrias* (alquitrán y derivados del alquitrán, cosméticos, como polvos de tocador, barras para los labios, perfumes, jabón, Odol, alimentos de distinto tipo, entre ellos las peptonas comerciales, productos de la industria farmacéutica, etc.)

Contacto cutáneo (en especial en las idiosincrasias profesionales), inhalación y en los productos farmacéuticos también administración *per os* o en inyecciones parenterales.

B. *Sustancias de composición química conocida (no proteídos).*

Colorantes derivados del p-fenileno (Ursol), sales de níquel, combinaciones químicas con yodo, arsénico y mercurio, quinina, aspirina, antipirina, piramidón veramón, veronal, feniltaleína, opio, codeína y otras....

Contacto cutáneo, ingestión, inyección.

Con una predisposición previa para la reacción puede también desencadenarse psíquicamente un síntoma alérgico (rinitis, urticaria, asma). En una persona sensible al polen de las rosas puede desencadenar el ataque la visión de una rosa de papel [MACKENZIE (1885)], y en los enfermos de fiebre del heno, la contemplación de un cuadro que represente la siega del heno (H. H. DALE), o de la decoración que representa una pradera floreciente en la representación de la ópera *Fausto* provoca síntomas de fiebre del heno [E. URBACH en URBACH-GOTT-

LIEB, pág. 75]. Según H. H. DALE, en estos casos debe tratarse de procesos que estén, con respecto a los procesos desencadenados por agentes materiales, en una relación análoga a la que existe entre los reflejos salivares "condicionados" de PAVLOV adquiridos por la experiencia y el ejercicio, y los "incondicionados", que sólo se inducen por el estímulo de la mucosa de la boca. K. HANSEN (1928) acepta esta explicación al admitir que la excitabilidad psíquica precede en todos los casos a un gran número de reacciones que se provocarán por el alérgeno específico; de este modo se facilita tanto la reacción que basta el mero contacto temido del antígeno para desencadenar el mecanismo ya ejercitado, que se pone en marcha por el más mínimo impulso. S. METALNIKOFF (1934) estudió la influencia del sistema nervioso y de los factores psíquicos sobre los fenómenos de inmunidad mediante experimentos en animales; estos experimentos, en parte muy primitivos, se fundaban, como las manifestaciones citadas de HANSEN, sobre la misma concepción de la "vía abierta por la experiencia". Por lo demás, esta explicación, que puede compaginarse con la hipótesis de una reacción antígeno-anticuerpo y que está motivada fisiológicamente, no ha conseguido ser comprobada por una casuística extensa. Se han comunicado casos en los que no parece existir ninguna reacción psíquica frente al alérgeno activo y, además, otros de afecciones psíquicas que han provocado asma, rinitis vasomotora, urticaria, edema de Quincke en personas sin antecedentes alérgicos (es decir, sin ataques desencadenados anteriormente por alérgenos específicos). Finalmente existe una comunicación según la cual la hipnosis podía detener una reacción alérgica contra el huevo de la gallina [A. K. CLARKSON (1937)]; hechos todos cuestionables. El fenómeno de la alergia de ser interpretado inmunológicamente pasaba a recibir un fundamento psíquico, y la perpetua pesquisa de nombres nuevos estaba presta a ocupar el terreno. Las expresiones del tipo de "emotionale Anaphylaxie", "Psychoallergie", "Psychononantigene", "Psychallergie" que se encuentran en las publicaciones especiales despertaban recuerdos de distintas "ergias" (Parallergie, Metallergie, Pathergie, Hyperergie, Anergie, Normergie, Phylergie (1), atopia, idioblapsia). ¿Qué resuelve la "psiquergia" en el estado actual del problema? A esto no puede responderse señalando sólo la casuística que, en gran parte, presenta el carácter de una colección de anécdotas médicas. Como ejemplo aduciremos una observación de J. H. SCHULTZ

(1) Este término procede de W. BORDEL y E. BUDDKE (1950).

(1934). Una mujer temía las consecuencias desfavorables de una operación a que se iba a someter su hijo hospitalizado, y como consecuencia se sensibilizó al polen de una especie de arbusto que crecía en el jardín del hospital y que, precisamente, florecía esos días. En casos de este tipo nada puede apoyarse. Preferimos, y hay derecho a hacerlo, tratar el asunto aplicando los argumentos que permiten excluir un origen puramente psíquico para las alergias.

Con frecuencia el enfermo desconoce cuál es la sustancia contra la que está sensibilizado e incluso que los trastornos que le aquejan estén causados por sustancias de su medio. ¿Cómo explicar en tales circunstancias la especificidad de la alergia? Tampoco los psidoanalíticos dejan sin contestar la pregunta.

Los datos antes citados de A. K. CLARKSON, según los cuales la reactividad alérgica puede dominarse por sugestión hipnótica, fueron impugnados por M. ZELLER (1944) (1), fundándose en experimentos en cinco personas. ZELLER llegó a la conclusión de que la sugestión hipnótica no influye la reacción de la piel al polen de *Ambrosia* o a los alérgenos de la epidermis del caballo. La sugestión hipnótica tampoco influyó sobre la reacción de lugares de la piel sensibilizados pasivamente, es decir, sobre el resultado de la prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER.

H. DEKKER (1934) y L. UNGER (1945), apoyándose en extensa experiencia clínica, llegaron a la conclusión de que es inadmisibile que la producción del asma se deba a factores puramente nerviosos o psíquicos; tales factores no pueden sino aumentar la frecuencia e intensidad de los ataques asmáticos.

Se conocen alergias de los animales en cantidad suficiente para aducirlas en la discusión de los problemas en debate. Apenas cabe afirmar que un perro pueda influirse psíquicamente contra el polen de determinadas especies de plantas, o contra la alimentación administrada en vasos de aluminio, ni que una morsa pueda sensibilizarse psíquicamente contra la leche de vaca, etc.

(1) E. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 76) aducen observaciones de H. MARCUS y E. SAHLGREN (1936), según las cuales las reacciones positivas a extractos de polen pueden impedirse si a las personas en estudio se les sugiere por hipnosis que se trata de otras sustancias. M. ZELLER desconocía esta comunicación y, por ello, trató únicamente de comprobar el caso publicado por CLARKSON.

Finalmente, se conocen formas de alergia en las que la reacción alérgeno-reagína no es el único factor patógeno, sino que también actúan como tales sustancias activas, tóxicas, que se liberan por esta reacción de las células de los tejidos (sustancias H, acetilcolina). ¿Es admisible que esta eliminación de veneno pueda resultar de una influencia psíquica e impedirse por sugestión? Esto ha sido también contestado de modo afirmativo. Con el pretencioso título "la solución del problema de la inmunidad" F. M. LEHMANN (1924) hizo una comunicación que basaba en la idea de que la célula viviente pudiera estar dotada de la capacidad de emoción consciente. Consideraba, por ejemplo, la anafilaxia y la alergia como reacciones de las células a "influencias que las sorprendían". No se trataba, pues, sino de llevar a la célula la hipótesis de la psicoalergia.

¿En qué medida cabe considerar que las influencias psíquicas participen en la producción de reacciones alérgicas? Evidentemente hay que dejar la respuesta a especialistas expertos a los que el autor no pertenece. Daremos paso a una cita tomada de la obra *Allergy*, de URBACH y GOTTLIEB (obra citada, pág. 77), siendo de notar que en su obra estos autores afirman que la anafilaxia y la alergia se deben al mecanismo de la reacción antígeno-anticuerpo. La traducción de la cita es la siguiente:

"Haciendo una generalización amplia, puede afirmarse que los factores psicosomáticos se hacen manifiestos con mayor frecuencia en las neurodermitis y en la urticaria y que tienen menos importancia en el asma y en las rinopatías alérgicas, y que carecen de influencia o la poseen insignificante en la etiología de la fiebre del heno y de las dermatitis alérgicas de contacto. Naturalmente, en toda enfermedad la reacción del enfermo a su padecimiento depende de su personalidad. lo que debe tenerse muy en cuenta al aplicar la terapéutica. Todo especialista en enfermos alérgicos sabe la influencia perjudicial de los factores psíquicos, como son: tensión, conflictos, agotamiento, sobretrabajo, desengaños, vejaciones, cuidados, fatiga, angustia, miedo, conflictos sexuales, etc. En muchos casos de alergia es imposible conseguir una mejoría en tanto que no se excluyen las influencias psíquicas perturbadoras. No es raro observar que casos de asma, urticaria y dermatitis sólo mejoran en el Hospital, donde con frecuencia los factores psicógenos se excluyen temporalmente." Puede darse la conformidad a este punto de vista.

CAPÍTULO IV

LA FISILOGIA PATOLOGICA DE LAS ALERGIAS

De las teorías que intentan explicar la patogénesis del choque anafiláctico hay dos que han conseguido una aceptación más general. Una considera como que el factor patógeno es la reacción antígeno-anticuerpo en la célula, como tal; la otra considera que esta reacción sólo constituye un estímulo que da lugar a que determinadas células liberen sustancias tóxicas (sustancias H, acetilcolina). En la segunda parte de la monografía acerca de la anafilaxia [R. DOERR (1951)] se expuso que los dos procesos supuestos pueden combinarse entre sí y que se nos plantea la difícil tarea de determinar la parte que debe atribuirse a cada uno de ellos en la producción de los fenómenos patológicos. Ha podido señalarse que este problema no puede resolverse de modo idéntico para todas las especies de animales que reaccionan de modo anafiláctico y, en segundo lugar, que en ciertas especies (perro, cobayo), la segregación de veneno domina en la primera fase de una reacción anafiláctica, mientras que en la segunda entra en acción otro proceso perturbador de la célula probablemente el curso patógeno de la reacción antígeno-anticuerpo.

La investigación de la patogénesis de las alergias ha seguido el mismo camino. Pero, como BR. ROSE (1947) comprobó, en la anafilaxia la liberación de veneno, en particular la de histamina, se produce en muchas especies con relativa rapidez, y, aplicando métodos apropiados, puede determinarse exactamente, mientras que el reconocimiento de la importancia de este factor para las enfermedades alérgicas del hombre no se ha desarrollado con la misma celeridad. Ahora bien, lo anterior es comparar dos cosas incomparables, porque, por una parte, se trata de animales, y por otra, del hombre; que en ambos casos no puede aplicarse la misma medida se deduce de que la participación de la histamina en el choque anafiláctico no ha podido establecerse con seguridad para todas las especies de animales anafilácticos, sino sólo

para algunas. El problema debe, pues, plantearse en sentido absoluto e investigar si la histamina liberada de las células determina la marcha patológica de la alergia y en qué medida lo hace. Esta exigencia se ha podido satisfacer por diversos métodos que, sin embargo, no poseen la misma fuerza de convicción.

a) Se puede investigar si el contenido de histamina en la sangre aumenta a consecuencia de una reacción alérgica, distinguiendo el contenido total en la sangre del contenido en el plasma. Sólo la histamina "libre" del plasma actúa de modo tóxico, y al determinar la histamina total que existe en la sangre se determina también la de los leucocitos y trombocitos que por su situación intracelular es inactiva.

b) Los síntomas alérgicos pueden compararse con los efectos de la histamina sobre los hombres normales, es decir, no alérgicos, y en caso de identidad o semejanza suficientes puede deducirse la participación de la histamina en las reacciones alérgicas.

c) Como los leucocitos y trombocitos son ricos en histamina [C. F. CODE y H. R. ING (1937)], la demostración de las lesiones graves o la destrucción en masa de estos elementos de la sangre llevan a la conclusión de que es la histamina de ellos, antes inactiva por su posición intracelular, puede transformarse en la forma extracelular de la histamina del plasma (véase apartado a).

d) En los individuos cuya piel reacciona a un estímulo mecánico con la formación de inflamaciones locales en forma de habones (dermografismo), puede investigarse, en los jugos tisulares de los lugares de la piel con reacción, el contenido de sustancias que actúen biológicamente o farmacodinámicamente igual que la histamina.

e) Se puede renunciar a la demostración de la liberación de histamina por uno de los métodos enumerados y deducir por el efecto antagónico de los antihistamínicos sintéticos si la alergia, así tratada, puede atribuirse en mayor o menor grado a un envenenamiento endógeno por histamina.

Las primeras observaciones que hicieron considerar probable que la histamina participe en las reacciones alérgicas se refieren a la demostración expuesta en el apartado d) de una sustancia semejante a la his-

tamina en las erupciones provocadas mecánicamente (H. LEWIS y R. GRANT). Posteriormente ha habido que referirse siempre a estas "alergias físicas", porque parecen representar el punto de apoyo más firme para la teoría de la histamina (fuera de la reacción anafiláctica). Por ejemplo, H. KALK (1929) observó que la excitación mecánica de la piel de una persona que padezca dermatografismo tiene como consecuencia un aumento de ácido clorhídrico libre en el jugo gástrico, hecho que ya había observado V. EBBECKE (1923); HORTON, BROWN y ROTH (1936) efectuaron análogas observaciones en alergias por frío. Después de haberse dado a conocer métodos seguros para valorar histamina se estudió el comportamiento de la histamina en la sangre, y se observó que su concentración aumenta, efectivamente, en las alergias para el frío, luz ultravioleta y excitación mecánica de la piel (dermatografismo) [CAPPS y YOUNG (1940), BR. ROSE (1940)]. Pero los resultados no eran constantes. BR. ROSE (1947, pág. 553) examinó dos pacientes de alergia por el frío, y observó que uno reaccionaba a la acción del frío con síntomas de un envenenamiento por la histamina y con un aumento de histamina en el plasma sanguíneo, y que las manifestaciones provocadas por el frío se podían impedir totalmente por el tratamiento con antihistamínicos; en otros pacientes que no se distinguen clínicamente en nada de los anteriores, no se pudieron observar ninguno de los anteriores hechos. ROSE cita un caso de alergia por el calor [G. A. PETERS y J. J. SILVERMAN (1946)], en el que la acetilcolina parece ser el agente intermediario (si bien no puede excluirse con seguridad la histamina). ROSE, al comentar esta observación, hace la suposición de que tal vez pueda brindar la explicación de los resultados contradictorios del tratamiento de tales casos con antihistamínicos, resultados que el mismo había comprobado [BR. ROSE y J. S. L. BROWNE (1942)].

Pues bien, si el conjunto de hechos relativos a la participación de sustancias tóxicas liberadas *in vivo* en el campo de las alergias físicas estaba lastrada con contradicciones, la situación se complicó más aún al abordar con métodos exactos las formas clásicas de la alergia. Así, inmediatamente, C. F. CODE y MACDONALD (1937) y BR. ROSE comprobaron que el contenido de histamina en la sangre de individuos normales (no alérgicos) presenta una acusada estabilidad. E. HAWORTH y A. D. MACDONALD (1937) llegaron al convencimiento de que el contenido de la histamina en la sangre de los asmáticos, tanto durante los ataques como durante los períodos de reposo, no ofrecía un comportamiento contradictorio, afirmación que fué confirmada por B. ROSE

(1941). A pesar de datos contradictorios [RANDOLPH y RACKEMANN (1937)], ROSE se mantuvo, fundándose en nuevas investigaciones, en la opinión de que en los asmáticos no existe ninguna relación entre el contenido de la histamina en la sangre, durante y entre los ataques, y la aparición de los síntomas. Con la misma frecuencia se observa un descenso del nivel de histamina en sangre durante el ataque asmático, como no se produce. En los enfermos de la fiebre del heno se observaron los mismos resultados ambiguos [BR. ROSE (1941)]. G. MYRHMAN y J. TOMENIUS (1939) pudieron observar un aumento considerable del contenido de histamina en las heces de los asmáticos con respecto al contenido en las de personas normales. Sin embargo, estas observaciones pudieran deberse a que en el intento de los asmáticos, tal vez a consecuencia de modificaciones cuantitativas o cualitativas de la flora bacteriana, se produce más histamina; aparte que no resulta nada claro cuál pueda ser la relación de causa a efecto entre el aumento de histamina en el contenido intestinal y la predisposición a la reacción asmática o al desencadenamiento de los ataques. La aparición de sustancias histaminoides en la secreción nasal en casos de coriza y casos de rinitis alérgica [E. TRÖSCHER-ELAM, G. ANCONA y W. KERR (1945)] o en el esputo de asmáticos [F. A. KNOTT y G. H. ORIEL (1930)] son observaciones cuya importancia en todo caso debe precisarse antes exactamente.

Según la exposición de BR. ROSE (1947, pág. 553), pueden aducirse descubrimientos más convincentes en defensa de la participación de la histamina en la patogénesis de ciertas enfermedades alérgicas de la piel (urticaria, edema angioneurótico o de Quincke y eczema crónica). Pero al leer el comentario a esta afirmación se recibe un desengaño. Las investigaciones de BR. ROSE (1941) descubren, por ejemplo, que el contenido de histamina en la sangre en casos de urticaria y de edema angioneurótico, disminuye al iniciarse los síntomas y la formación de habones, mientras que con frecuencia aumenta en el eczema crónica. Por consiguiente, como argumento en favor de la participación de la histamina en la patogénesis de las dermatosis indicadas encontramos dos modificaciones opuestas del contenido de histamina en la sangre, la disminución y el aumento; por lo que propiamente hablando sólo está justificado referirse a una perturbación del equilibrio entre la producción o liberación de la histamina y su destrucción o eliminación (por orina y heces). Las investigaciones, citadas en el mismo lugar, de G. S. BARSOUM y J. H. GADDUM (1936) y de BR. ROSE y J. S. L. BROWN (1942), según las cuales el contenido de histamina en la sangre

aumenta al quemarse la piel mientras desciende en los lugares de la piel quemados [J. PELLERAT (1945)], no tienen relación con las alergias de la piel; los datos de G. KATZ (1942) de que la piel de los enfermos alérgicos cede histamina cuando se provocan habones por inyecciones intracutáneas del alérgeno, exige como condición previa que en los habones se descubra histamina, lo que no sucede según un trabajo de ABRAMSON y colaboradores citado por ROSE.

Con los resultados de las investigaciones por las que se pretendía establecer el papel patogénico de la histamina en las enfermedades alérgicas y que—contra lo que se esperaba de ellas—rindieron un aporte tan modesto para una respuesta afirmativa al problema planteado, **contrasta la aplicación extensa de los antihistamínicos a la profilaxia y a la terapéutica de las alergias.** “Para que un antihistamínico sea utilizado terapéuticamente como antialérgico, debe poseer, en la experimentación animal, una cierta acción mínima.” Esta afirmación está tomada de un artículo de R. MEIER y K. BÜCHER (1949) acerca de la “Farmacología de los antihistamínicos”, y afirma que las sustancias sintéticas designadas con este nombre deben actuar como antagónicas de la aparición del choque anafiláctico y del envenenamiento directo por histamina [véase R. DOERR (1951, págs. 45 y siguiente)]. Como animal de experimentación se ha utilizado habitualmente el cobayo, que no sólo es sumamente sensible para la histamina, sino que también se caracteriza porque el factor desencadenante de su reacción anafiláctica es la liberación de histamina (si bien únicamente cuando se trata del choque agudo letal, pero no cuando se trata del choque lento—lo que no debe olvidarse—) [véase entre otros R. DOERR (1950, páginas 103 a 111)]; sólo el choque agudo letal producido por espasmo bronquial se deja influir antagónicamente por los antihistamínicos. Sin embargo, entre la actividad anafiláctica y la capacidad de detener el envenenamiento por histamina no existe paralelismo cuantitativo, sino que en muchos antihistamínicos predomina considerablemente la propiedad designada en segundo lugar [FRIEDLÄNDER, S. M. FEINBERG y A. R. FEINBERG (1946), J. M. ROSE, A. R. FEINBERG, S. FRIEDLÄNDER y S. M. FEINBERG (1947)]. En estas circunstancias hay que preguntarse si la influencia que un antihistamínico ejerce sobre el choque anafiláctico del cobayo puede considerarse como prueba suficiente de que dicho histamínico resulte también eficaz en la terapéutica de las alergias del hombre, teniendo en cuenta que no existe ninguna prueba de que en la mayoría de estos trastornos de reactividad haya que considerar la histamina como factor intermedio. A esta pregunta

no puede responderse afirmativamente si no hemos de degradar una terapéutica con base científica convirtiéndola en un empirismo poco refrenado. Además, los antihistamínicos no son de ningún modo sustancias que posean como única acción farmacológica la de neutralizar la toxicidad de la histamina; poseen "acciones secundarias" y no siempre resulta claro en qué grado participan estas acciones secundarias en una curación comprobada clínicamente [R. MEIER y K. BUCHER (1949)].

Entre los efectos que se consiguen con los antihistamínicos merece señalarse como bastante general la eliminación del prurito de la piel, en ocasiones extraordinariamente molesto. Pero no deja de ser dudoso si ese prurito está producido por histamina [S. R. ROSENTHAL y D. MINARD (1939) y R. MEIER y K. BUCHER (1949, pág. 301)]. Según mi experiencia personal, pasiva, los antihistamínicos se comportan a este respecto de modo muy distinto y hay que esclarecer las causas de estas diferencias antes de llegar a un juicio concluyente. En ocasión de padecer un prurito universal (como síntoma secundario temporal de una eczema alérgica) hube de ensayar el resultado de varios histamínicos (Antistina, Piribenzamina) sin éxito, hasta que el dermatólogo que me trataba me recomendó la Teforina, que me libró de las molestias, si bien sólo cuando multipliqué por 10 las dosis prescritas y tomé esta cantidad a lo largo de una noche. Posteriormente estudié el trabajo de S. FRIEDLÄNDER y S. M. FEINBERG (1946), que me permitió comprender en parte mi experiencia. Los autores citados inyectaron histamina por vía intracutánea a personas sometidas a experimentación y apenas pudieron influir sobre las reacciones locales por la administración *per os* de Benadril; incluso cuando el medicamento se administraba durante varios días consecutivos y en grandes dosis. Por el contrario, si el Benadril se inyectaba simultáneamente a la histamina la influencia antagónica era muy clara, aunque tampoco absoluta. P. KALLOS y KALLOS-DEFFNER (1947) y F. B. TRAUB y colaboradores (1947) no administraron los antihistamínicos *per os*, sino parenteralmente, por inyección, y así consiguieron impedir la acción local de la histamina, probablemente, porque de este modo los histamínicos alcanzaban, en la concentración requerida, el lugar de la acción local de la histamina [consúltese también W. BRACK (1946)].

Como hoy se sabe con seguridad que en los animales también se producen alergias típicas, podría esperarse que el problema de las reactividades alérgicas podría estudiarse experimentalmente con ayuda de pruebas experimentales en determinados animales. Indudable-

mente sería más racional estudiar las diferencias entre la anafilaxia y la alergia en un animal determinado sensible a la histamina (como, por ejemplo, en el perro) que elegir como 'fuente de conocimiento la comparación menos significativa entre el cobayo y el hombre. Pueden preverse las dificultades de tal plan. En primer lugar, es dudoso si por selección pueden lograrse razas alérgicas; en caso contrario habría que contentarse con ejemplares alérgicos aislados, lo que supondría límites casi infranqueables para la investigación experimental, porque hay que suponer que en ellos la alergia ha de poseer el mismo carácter individualista que en el hombre, prescindiendo de que las alergias hasta ahora se han observado en los animales más rara vez que en el hombre. Las alergias son manifestaciones de la vida doméstica, mucho más antigua en el hombre que en los animales domésticos, y que por ello se manifiesta con más intensidad. Pero a pesar de tales reservas, las alergias de animales parecen ofrecernos un camino posible, y tanto más cuanto que hoy se malgasta una enorme suma de tiempo y de trabajo en problemas secundarios y la esencia de la alergia no constituye en modo alguno un problema menor ni en sentido biológico ni médico.

Es cierto que, aunque no se ha podido demostrar con seguridad, parece probable que en ciertos animales poco sensibles a la histamina (ratón, rata), participe la liberación de acetilcolina en la reacción anafiláctica [R. DOERR (1951, pág. 79 y siguiente)]. Por ello hay que tener en cuenta la posibilidad de que la acetilcolina pueda jugar también un papel en las alergias. Ahora bien, los resultados experimentales y las observaciones de que se dispone parecen indicar que sólo se trata de una mera especulación.

P. FOGGIE (1937) comunica que mediante acetilcolina puede provocarse en la rata una constricción de los bronquios y D. DANIELOPOLU (1946, pág. 263) por la inyección de esta sustancia en la tráquea del conejo provoca un ataque asmático que pudo cortar por la inyección intravenosa de 0,02 a 0,03 g. de sulfato de atropina. Si se inyecta como preventivo el sulfato de atropina, según DANIELOPOLU, se impide el efecto de la administración intratraqueal de acetilcolina. VIL-LARET y otros autores franceses [citados por URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 107)] observan que 0,02 a 0,04 g. de acetilcolina pura administrada a un enfermo que padezca de asma desencadena inmediatamente un ataque, mientras que personas normales no reaccionaron de este modo, con excepción de individuos que poco antes habían

sufrido una pulmonía. Según esto, los asmáticos son mucho más sensibles a la acetilcolina que los hombres normales, lo que no contradice que también lo sean a la histamina [yéanse, entre otros autores, ALEX. EPSTEIN (1946)]: Mayor importancia hay que atribuir a los datos de W. F. WENNER y C. C. BUHRMESTER (1937), según los cuales el contenido de acetilcolina en la sangre de los asmáticos está elevado. F. ROTHMAN y J. M. CRON (1940), mediante los líquidos de las lesiones de eczemas alérgicas y de dermatitis herpetiforme provocaron reacciones que parecen señalar su contenido de acetilcolina; ahora bien, se trata de enfermedades de la piel que pueden haberse producido bajo la influencia de factores psicógenos, lo que a su vez puede relacionarse con el hecho de que la acetilcolina transmite, en el organismo normal, estímulos nerviosos [H. H. DALE (1936-37)]. J. G. HOPKINS (1949) informa de otra serie de observaciones, de las que se deduce que los estímulos psíquicos pueden conducir a la liberación de adrenalina ó acetilcolina, y, por otra parte, O. DIETHELM, E. J. DOBY y A. T. MILHORAT (1945) emprendieron una prueba para distinguir entre sí los estímulos adrenalinérgicos y colinérgicos. Además se ha admitido que la liberación y acción de acetilcolina juegan también su papel en las denominadas alergias psíquicas. N. W. DUKE (1925, 1930) comprende bajo este nombre síntomas alergoides (asma, rinitis y conjuntivitis vasomotoras, fotofobia, eritema, prurito, molestias abdominales y choque, urticaria con o sin edema angioneurótico), producidas por estímulos mecánicos o por irradiación o por efecto del calor y del frío. Parece improbable, *a priori*, que estas alergias físicas se deban a reacciones antígeno-anticuerpo y, hasta la fecha, no se ha podido formular ninguna hipótesis que permita comprender estos fenómenos clínicos bajo una base plausible, a pesar de que, por sus síntomas, no se distinguen de las alergias genuinas. Es cierto que J. GAY PRIETO (1942), E. RAJKA (1942), M. B. SULZBERGER (1946) transmitieron por vía pasiva la urticaria solar, mediante sueros sanguíneos de los pacientes, a la piel normal, pero el resultado positivo no ha podido explicarse de modo satisfactorio; no se ha logrado demostrar que por efecto de la luz solar se modifiquen algunos componentes de los tejidos (proteínas) de modo que adquieran el carácter de antígeno.

Naturalmente, las alergias psicógenas y físicas ofrecen menor interés que las alergias clásicas (para las cuales puede darse por seguro la existencia de un mecanismo antígeno-anticuerpo), y no sólo teóricamente, sino también desde el punto de vista de la terapéutica práctica. Como se ha dicho, han dado resultados muy insuficientes las

investigaciones mediante las cuales se intentaba poner en claro la importancia de la histamina para la patogénesis de las alergias. La actividad terapéutica de los distintos antihistamínicos no puede medirse en los pacientes alérgicos, sino sólo apreciarse empíricamente. La experimentación anafiláctica en animales es un sustitutivo discutible y la determinación de la actividad histaminolítica *in vitro* (determinación del cociente entre la concentración de histamina aplicada a la contracción de intestino aislado de cobayo y la concentración de antihistamínico necesaria para la completa lisis o inhibición de esta contracción) está sujeta a las mismas objeciones. Además, sería equivocado postular que los antihistamínicos actúan *in vivo* o *in vitro* exclusivamente de modo histaminolítico, como lo hace la histaminasa. Los antihistamínicos actúan también sobre el sistema nervioso autónomo y muchos como el Phenergan y el 1-piperidinopropil-1,2,3,4-tetrahidrofluoranteno poseen, junto a un componente de acción energicamente histaminolítica, una actividad parasimpaticolítica tan intensa como la de la atropina [R. MEIER y K. BUCHER, página 314]. Si, además, se tiene en cuenta la gran inseguridad que necesariamente afecta al calibrado empírico de los antihistamínicos en los pacientes, resulta claro que no es fácil formarse un juicio exacto de si un preparado declarado antihistamínico mejora un enfermo alérgico por su capacidad histaminolítica, o incluso lo cura, lo que, según especialistas expertos, puede decirse que nunca sucede. Sin embargo, en determinados casos no se sabe si las molestias del enfermo se deben a envenenamientos crónicos o paroxismales por histamina, o, por el contrario, si sufre una afección del sistema nervioso simpático o parasimpático y, en tal caso, cuál es su importancia relativa.

A lo anterior debe aún añadirse una nueva circunstancia. ROTHMAN y COON (1940) observan que las reacciones locales de la piel provocadas por la inyección intracutánea de histamina dan lugar a la aparición de acetilcolina. D. DANIELOPOLU (1946, pág. 253) opina que este proceso puede producirse también de modo inverso. En el asma, la acetilcolina debe provocar el espasmo bronquial y éste ir acompañado de una liberación de histamina, la cual a su vez ejerce la misma acción broncoespástica y, como la histamina estimula las terminaciones de las fibras nerviosas sensitivas, provoca de modo reflejo una liberación de acetilcolina y secundariamente de simpatina. Este efecto recíproco se designa, por DANIELOPOLU, como círculo vicioso acetilcolinohistamínico. BR. ROSE (1940) está convencido de que en el hombre pueden provocarse los síntomas del envenenamiento de histamina por una

inyección subcutánea de histamina sin que se eleve el contenido de histamina en la sangre, y que durante una inyección intravenosa de esta sustancia se ha registrado un descenso de histamina en sangre. R. DOERR (1951) plantea la pregunta de por qué sucede esto, que es lo contrario a lo que cabría esperar de las circunstancias, como si puntos de ataque del antígeno en el organismo del cobayo sensibilizado fueran los mismos que los de la histamina en el animal normal. Pero según los datos existentes parece que, de hecho, por histamina no se libera nada de histamina, sino acetilcolina, y probablemente que por acetilcolina se libera histamina. En mi opinión, no se ha investigado si por un envenenamiento expofeso con acetilcolina se provoca en el organismo una liberación de esta sustancia.

Ya R. DOERR desde hace tiempo ha subrayado que los fenómenos anafilácticos no se provocan de modo exclusivo por la liberación de venenos endógenos, sino que a la reacción misma antígeno-anticuerpo ligada a la célula, debe reconocérsele un efecto patógeno; esta opinión ha sido oscurecida, sólo temporalmente, por las teorías del veneno. Modernamente va imponiéndose de nuevo [FR. SEELICH (1948)] e incluso ha llegado a ser considerada como admisible por defensores de las teorías del veneno [C. F. CODE (1944) y otros]. Ahora bien, no se sabe cómo comprender el mecanismo perjudicial para la célula de la reacción antígeno-anticuerpo; la concepción coloidoquímica del proceso por F. SEELICH constituye un progreso positivo satisfactorio, pero sólo como primera aproximación de la solución final del problema. En la misma situación nos encontramos con las alergias en cuanto se pueden transmitir pasivamente por la reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER, y por transfusión. Sin embargo, no se admite con la extensión que para la anafilaxia, de modo que en la alergia la histamina, y en segundo lugar la acetilcolina, ocupan totalmente el primer plano de la consideración patogenética. Y esta oposición supone una contradicción objetiva que no podemos pasar por alto. De que la histamina participa en las reacciones anafilácticas como factor patogenético existen pruebas seguras, al menos para ciertos animales de experimentación (perro, cobayo, etc.); en cambio, ya se ha señalado lo insuficiente del aporte experimental para demostrar este punto en las alergias humanas que se transmiten por vía pasiva. Es cierto que esta oposición se ha intentado salvar de distintos modos. En primer lugar, por la indicación de que la sensibilidad del hombre para la histamina o la acetilcolina varía con los individuos y está determinada por el estado de reacción simpaticotónico o vagotónico. Según F. HEIM (1940), pue-

de desarrollarse un estado de reacción vagotónico a consecuencia de una sensibilización, sin que sea congénito o hereditario. En segundo lugar, siempre vuelve a señalarse que la elevación o la reducción de la concentración total de la histamina en la sangre carece de significación, es decir, no justifica ninguna aseveración con respecto a si los fenómenos clínicos observados se deben o no a un envenenamiento secundario por histamina. Lo único que procede es decidir si se observan alteraciones de la histamina del plasma; la concentración total de histamina en la sangre comprende también el contenido de histamina en los leucocitos y trombocitos (histamina que, a consecuencia de su situación intracelular, es inactiva desde el punto de vista farmacológico). Por tales consideraciones se ha definido el índice de leucopenia partiendo de la suposición de que el descenso de los leucocitos en la circulación sanguínea se debe a su parcial disolución y que debe conducir al paso de histamina al plasma sanguíneo. BR. ROSE señala también que, en muchos casos de alergia por frío, el aumento repentino de la histamina del plasma puede afirmarse que es la causa de los fenómenos generales.

Sin embargo, no se trata sino de piezas sueltas cuya coordinación en un sistema biológicamente coherente no se ha conseguido aún. En las investigaciones fundamentales de DRAGSTEDT y GEBAUER-FUELL-NEGG (1932) y de BARTOSCH, FELDBERG y NAGEL (1932 a, b), el aumento de la concentración de histamina en la sangre de los perros con reacción anafiláctica o en los líquidos de perfusión de los pulmones de cobayo sensibilizado regados con antígeno, se consideró prueba suficiente para justificar la hipótesis de que el choque anafiláctico debe considerarse principalmente como efecto de la histamina. En estos experimentos no se ha investigado si el resultado se debe a una liberación de la histamina a partir de los glóbulos blancos de la sangre, y en el caso del experimento de BARTOSCH, FELDBERG y NAGEL es difícil considerarlo probable porque los vasos del órgano del choque se riegan con disolución de Tyrode antes de la introducción del antígeno. Cuando, además, BR. ROSE (1940) aduce que en muchos casos de alergias por frío repentinamente se vierten en el plasma ciertas cantidades de histamina que pudieran considerarse la causa de los fenómenos generales, habría que recordar que resulta dudosa la atribución de esta forma de las alergias físicas a un mecanismo antígeno-anticuerpo. Volveremos en otro lugar a la reacción de leucopenia; E. A. BROWN y G. P. WADSWORTH (1938), N. LOVELESS, L. DOWN-

ING y R. DORFMAN (1937) no le conceden poder demostrativo. En este juego desconcertante de afirmación y negación debe uno mantenerse en el aforismo *Τὰ πάτωθεν ἰσχυρότατ' εἶναιδεῖ*". Y el fundamento sólo puede ofrecérselo la anafilaxia considerada a través del prisma del distinto comportamiento de los animales con reacción anafiláctica.

CAPÍTULO V

LA SINTOMATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Como tipos de reacción más importantes (formas clínicas fundamentales) pueden considerarse: 1. El asma alérgica (forma bronquial). 2. La reacción de la mucosa conjuntiva y nasal. 3. Las formas gastrointestinales. 4. Las reacciones cutáneas.

Estos tipos rara vez se presentan puros, sino que se combinan de formas múltiples. Las formas gastrointestinales y las reacciones cutáneas no son en sí mismas unitarias, sino que ofrecen numerosas variantes en cuanto a su localización especial y al cuadro clínico.

La delimitación puramente morfológica (sintomatológica) entre enfermedades alérgicas y no alérgicas que ofrezcan el mismo cuadro, es difícil o imposible, aun cuando los especialistas muy expertos en ocasiones aventuran un diagnóstico con respecto al carácter alérgico de una enfermedad, que se revele como exacto mediante una investigación más precisa. Pero incluso en tales casos no se trata sino de una opinión que posteriormente debe comprobarse y en la que vale, sin limitación, la aseveración de "que un mismo síndrome anatómico, funcional y clínico, dado el estado actual de nuestros conocimientos, puede tener una etiología tanto alérgica como no alérgica" [W. BERGER, en BERGER y HANSEN (1940, pág. 371)]. El reconocimiento del carácter alérgico no es un diagnóstico clínico, sino etiológico, que en parte debe apoyarse en el conocimiento de la historia del desarrollo del estado (idiosincrasias profesionales), pero que fundamentalmente se descubre por la determinación del agente desencadenante de la reacción con ayuda de ensayos apropiados, y, finalmente, se apoya en la prueba de la transmisibilidad pasiva [reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER o método de URBACH-KÖNIGSTEIN].

I. EL ASMA ALÉRGICA (IDIOSINCRÁSICA).

El asma alérgica ofrece los síntomas generales del "asma bronquial. La disnea puede aparecer de modo paroxismal y los ataques aislados estar separados por intervalos completamente exentos de síntomas; los ataques se separan mucho o se acumulan periódicamente. A este "asma en accesos" se contraponen el "asma sin accesos", que se mantiene regularmente durante un período largo (que, todo lo más, presenta estados con dificultad respiratoria reducida o exaltada), período que dura más o menos y que también, después de períodos de intermisión, puede repetirse. Esta clasificación de tipos de procesos paroxismales y crónicos no coincide con la distinción entre asma alérgica (exógena) y no alérgica (endógena). Sin embargo, el asma alérgica (correspondiendo al desencadenamiento discontinuo) en los primeros estadios de la enfermedad se presenta en forma de ataques singulares; pero el carácter paroxismal también se observa con frecuencia en el asma endógena y, por otra parte, el asma alérgica cuando los ataques son numerosos y se repiten con frecuencia pueden transformarse en un estado permanente en el que las cimas paroxismales no se marcan con claridad; por ello, con independencia del estímulo específico, se transforma, desde el punto de vista etiológico, en la forma endógena, sea de modo directo o después de un largo período sin asma. Para profundizar más en esta relación entre las dos formas de asma sería necesario un conocimiento más exacto del asma endógena. Desgraciadamente, sólo podemos exponer suposiciones [W. BERGER en BERGER y HANSEN (1940), F. M. RACKEMANN (1940)].

Por ello han fracasado también las tentativas para recoger en clasificaciones esta multiplicidad de las formas del proceso y de las causas de ellos. F. M. RACKEMANN (1931) ha contado con esta imposibilidad y se ha contentado con tres categorías: 1, el asma exógena, que comprende todos los casos en los que puede señalarse una sustancia determinada que desencadena específicamente la reacción, es decir, el asma alérgica en sentido estricto; 2, el asma endógena, que comprende un grupo en el que no se descubre la relación con una sustancia desencadenante de la reacción mediante ensayos cutáneos, pero sí la existencia de otra causa desencadenante, por ejemplo, el asma cardíaca, el asma refleja, el asma bacteriana, etc.; 3, los casos de asma que no pueden incluirse en ninguna de las dos categorías anteriores.

El esquema anterior no resulta satisfactorio, aunque no sea más que por la razón de que los resultados positivos o negativos de los ensayos cutáneos han de decidir la inclusión en el primero o en el segundo grupo. Los asmáticos precisamente ofrecen, como demostró W. BERGER (1928), "un rico espectro de alergia de la piel", es decir, en ellos la prueba cutánea da resultado positivo con muchas y diversas sustancias (cabellos, plumas, cereales, carne, legumbres, esporas bacterianas, huevos, leche y sustancias fibrosas), aunque sólo una de esas sustancias (o incluso ninguna de ellas) pueda desencadenar el ataque asmático! Además, se encuentran personas con otra enfermedad o sanas que reaccionan de modo muy intenso en la prueba cutánea con distintas sustancias, como enseñan los testigos de los ensayos de W. BERGER. En segundo lugar, el grupo del asma endógena ha de comprender, necesariamente, estados muy diversos, y, en tercer lugar, nos queda aún como *caput mortuum* de la clasificación la categoría de casos de asma no clasificables, es decir, de causa desconocida; este grupo tampoco falta en otros sistemas que difieren del de RACKEMANN en ser mucho más complicados, sin ofrecer ninguna ventaja [véanse, entre otros, los propuestos O. SWINEFORD, jr. (1945), K. B. BERESFORD (1945) y URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 566)].

El órgano sensibilizado y reactivo (órgano del choque o de la reacción desencadenante) en los casos de asma alérgica es la pared de los bronquios y bronquiolos. Esta localización no ha sido combatida. Ahora bien, difieren las opiniones con respecto a la naturaleza del tejido del choque o, dicho con más precisión, con respecto a la participación que las distintas estructuras de que se compone la pared de los bronquios juegan en la patogénesis de la disnea asmática. Se han considerado los músculos lisos en anillo, los capilares y las glándulas mucosas. Una concepción sitúa en primer plano la contracción tónica de los músculos en anillo de las ramas bronquiales finas, que, por la reducción del lumen, debe llevar a una estenosis bronquial; en la primera fase de su formación habría de impedir la corriente de aire espirado con más intensidad que la del inspirado, lo que tiene como consecuencia que se hinchen las porciones afectadas de los pulmones. La mucosa de los pliegues, o la que se hace edematosa por inflamación, actúa como una válvula que funciona en una sola dirección [P. SCHMIDT (1924) y otros]. Esta concepción se ha desarrollado en gran parte, bajo la influencia de la reacción anafiláctica del cobayo. Pero M. WALZER (1936) se opone enérgicamente a la opinión que sitúa el proceso inmunológico del asma alérgico en la musculatura lisa, y B. STEINBERG

(1932) y L. G. RIGLER y R. KOUCKY (1938), con ayuda del método del Lipiodol (con el que se demostró en el cobayo la estenosis bronquial [R. WILLIAMSON (1938)]), no pudieron mostrar tan convincentemente de que el espasmo bronquial juegue el papel decisivo también en el asma del hombre. Según las investigaciones roentgenológicas de STEINBERG y de RIGLER y KOUCKY, la disnea se debe a un taponamiento de los bronquiolos por la secreción de glándulas mucosas hipertrofiadas. F. M. RACKEMANN (1944), fundándose en lo observado en numerosas autopsias, llega a la conclusión de que el espasmo bronquial, tal vez con la cooperación de edemas de la mucosa (a consecuencia de un aumento de permeabilidad de los capilares), sólo puede considerarse causa de la muerte en los enfermos más jóvenes; en los asmáticos de más edad la muerte se produce también por asfixia, pero no a consecuencia de un espasmo bronquial, sino por una alteración peculiar de la secreción bronquial que, por razones hasta ahora desconocidas, se transforma, primero, en paroxismos, y después, de modo permanente, en una mucosidad extraordinariamente pegajosa que taponan los lúmenes de los bronquios finos y sólo puede expulsarse con dificultad o no se expulsa en absoluto. L. HUBER y K. KÖSSLER (1922), cuyos descubrimientos fueron confirmados por BUBERT (1935) y LUSIADA (1934), al investigar histológicamente los pulmones de los asmáticos apreciaron un gran desarrollo de la musculatura bronquial en comparación con el de las personas normales; pero aunque estos descubrimientos sean correctos pueden interpretarse como hipertrofias de trabajo, debidas a la lucha continua para liberar los lúmenes de los bronquios.

Por último, ha llegado a ser dudoso que la musculatura lisa del hombre sensibilizado reaccione al contacto del antígeno con una contracción tónica. L. KOPELOFF y N. KOPELOFF (1939) comprobaron que ni el cuerno del útero ni las tiras de intestino de monos Rhesus en estado de anafilaxia activa o pasiva, reaccionan de modo positivo al contacto del antígeno en el experimento de SCHULTZ-DALE, hecho confirmado posteriormente por M. M. ALBERT y M. WALZER (1942); la histamina provoca en todos estos materiales ensayados, siempre que sean capaces de reaccionar, una contracción espasmódica. Según una observación de L. TUFT (1938), la musculatura lisa del hombre se comporta, a este respecto, de modo análogo. TUFT pudo examinar tiras de la musculatura del útero de una mujer a la que se había practicado la operación cesárea. La mujer en fase de embarazo avanzado había recibido una inyección de suero de caballo, y su piel reaccionaba a

este suero de modo positivo, y su sangre contenía precipitinas para este antígeno. Sin embargo, las tiras del útero examinadas por la prueba de SCHULTZE-DALE, a pesar de que reaccionaban rápidamente al contacto de la histamina o de la pituitrina, no reaccionaban de modo apreciable cuando se añadía suero de caballo al baño de agua en que estaban suspendidas las tiras. El resultado negativo no puede atribuirse a que las tiras procedían de un útero grávido, ya que D. H. CAMPBELL y P. A. NICOLL (1940) observan que los músculos circulares y longitudinales del útero de hembras de cobayo grávidas sensibilizadas reaccionan de modo más intenso al contacto del antígeno que los úteros vírgenes.

Las consideraciones anteriores son necesarias para entender el siguiente capítulo, que podría también titularse "mimetismo experimental".

Importancia y significación de un modelo asmático conseguido experimentalmente en animales.

Pronto se conoció la extraordinaria adecuación del cobayo para los experimentos de anafilaxia [R. OTTO (1905), M. J. ROSENAU y J. E. ANDERSON (1906)], ya que este animal experimenta un choque agudo letal por una inyección apropiada del antígeno (intravenosa o intracerebral). El estudio de los síntomas del choque y las observaciones de la autopsia de los animales muertos indican muerte por asfixia, y J. AUER y P. A. LEWIS (1909, 1910) consideraron que la causa es una contracción tetánica de los músculos de los bronquios finos. S. J. MELTZER (1910) señaló, fundándose en comunicaciones de AVER y LEWIS, que debe existir una íntima relación entre el choque por espasmo bronquial del cobayo y el espasmo bronquial del hombre en el ataque de asma, y no sólo en su aspecto fisiopatológico, sino también por tener como origen común una sensibilización específica.

Pronto se planearon experimentos para conseguir que el choque letal agudo del cobayo se asemejara en lo posible al asma humana, tanto en lo que respecta al modo de desencadenar como por la elección de un modo de sensibilización especial. En los dos casos se aplicó el antígeno por inhalación, de modo que el árbol bronquial era la puerta de entrada de la sensibilización y también el punto de ataque del antígeno desencadenante. Ahora bien, se sabe que el cobayo puede sensibilizarse por distintas vías de administración parenteral y enteral del antígeno, y que el desencadenamiento de un choque mortal agudo no

se limita tampoco a un solo tipo de administración; las inyecciones desencadenantes intravenosas, intravasales o intracarotideas son las que conducen a resultados más intensos; en cambio, la inhalación desencadenante sólo provoca efectos graves en cobayos muy sensibilizados y cuando el antígeno es muy activo, de modo que se consiga la combinación de circunstancias en que resulta activa por vía sanguínea una mínima dosis letal de antígeno [H. L. ALEXANDER, W. O. BECKE y J. A. HOLMES (1926)]. Puede, naturalmente, decirse que la naturaleza del objeto de comparación (el asma humana) exige aplicar la inhalación en el animal de experimentación. Sin embargo, esta aseveración no sería totalmente correcta. Sólo en determinadas formas del asma hay que admitir que, de hecho, la sensibilización y el desencadenamiento se han producido por vía pulmonar. Sin embargo, se ha prescindido de esta consideración y se ha pasado a igualar ambos procesos en lo que pudieron ser igualados—hay que añadir, en lo que pudieron ser igualados de modo puramente externo—. Sobre esta base se ha efectuado una numerosa serie de experimentos [véase R. DOERR (1950, págs. 39 y siguiente)] que terminaron en los experimentos de P. KALLOS y L. KALLOS-DEFFNER (1937, 1942) y P. KALLOS y PAGEL (1937), que consiguieron imitar la forma paroxismal del asma por inhalaciones intermitentes del antígeno. Sin embargo, como R. DOERR (1950, pág. 152) señala, en todos estos experimentos no se trata sino de una enfermedad del cobayo, especie para la que están bien establecidas, en primer lugar, la asfixia por espasmo bronquial en el choque anafiláctico letal agudo, y, en segundo lugar, la capacidad general de sus músculos lisos de reaccionar al contacto del antígeno con una violenta contracción; en el hombre no existe ninguno de estos dos fundamentos que explican la forma de reaccionar propia del cobayo, fundamentos que faltan también en otras especies, por ejemplo, en muchos roedores (ratón, rata, conejo) mucho más próximos al cobayo en el sistema natural que el hombre. Lo conseguido en los resultados experimentales de KALLOS y KALLOS-DEFFNER, según escribe DOERR en el lugar citado, es una pseudomorfosis de la fenología clínica del asma bronquial humana, conseguida basándose en la reactividad—condicionada filogénicamente—del cobayo mediante una administración y una dosificación especiales del antígeno desencadenante.

Hay que felicitar de que en estos experimentos se haya recurrido a la anafilaxia para aproximarnos a la comprensión del proceso de la alergia; ahora bien, hay que ponerse en guardia contra el modo de intentar la aproximación en el caso que se discute y contra el modo

de enjuiciar los resultados de la prueba. Fundándose en investigaciones de BARTOSCH, FELDBERG y NAGEL (1932 a, b) y de C. F. CODE (1939), no puede dudarse que el choque letal agudo del cobayo se debe a la liberación de histamina. Por ello ya no es digno de nota especial el hecho de que pueda impedirse por antihistamínicos el denominado asma por histamina del cobayo, así como el choque anafiláctico letal agudo de esta especie animal; los antihistamínicos no se habrían designado así, si no se hubieran legitimado experimentalmente en estas conexiones. Por el contrario, no está demostrado de ningún modo que el asma humana se deba total, ni predominantemente, a un envenenamiento por histamina liberada y, por tanto, no parece fundada la aplicación terapéutica de los antihistamínicos. A pesar de todo se han utilizado y siguen utilizándose, pero con resultado dudoso. R. MEIER y K. BUCHER (1949) han recopilado la actividad de distintos antihistamínicos en casos de urticaria, catarro del heno y asma bronquial; la urticaria mejora en el 80 por 100 de los casos; el catarro del heno, en el 75 por 100, y el asma bronquial sólo en el 45 por 100 (y en el asma el éxito terapéutico era "poco manifiesto"). S. M. FEINBERG se ha manifestado aún menos satisfecho con el tratamiento del asma mediante Benadril y Piribenzamina. KALLOS y L. KALLOS-DEFFNER (1949) opinan que parece existir una discrepancia entre los experimentos animales y los resultados clínicos; sin embargo, lo que de hecho existe es sólo la discrepancia entre cobayo y hombre, y, en menor grado, entre anafilaxia y alergia, que aunque semejantes en esencia no son totalmente idénticas.

Para terminar aduciremos aún una importante consecuencia. Como se sabe, desde las investigaciones exactas de H. O. SCHILD (1937, 1939) y de C. F. CODE (1944), la liberación de histamina *in vitro* e *in vivo* provocada por una reacción antígeno-anticuerpo se produce tumultuosamente. Por eso se ha considerado causa de la muerte en el choque letal agudo tanto del cobayo como del perro. Sin embargo, en ambas especies animales se conoce también una reacción anafiláctica de curso lento y en el cobayo este tipo de proceso (que no ha podido hacerse depender de la liberación de histamina) puede conseguirse sin más que variar el modo de administrar la inyección desencadenante del antígeno. No obstante, en todos los experimentos efectuados en cobayos con el fin de establecer la actividad antianafiláctica de los antihistamínicos, se ha elegido siempre como criterio el choque local agudo y su inhibición, y nunca el choque lento. Laguna que conviene llenar. Téngase, en efecto, en cuenta que el asma alérgica

(es decir, el asma que, por la determinación de un agente desencadenante, por las pruebas cutáneas y por el ensayo de PRAUSNITZ-KÜSTNER, es de creer sea alérgica) puede ser un estado bien continuo o intermitente que se sostiene durante largo tiempo, y el mismo acceso de asma no transcurre de modo que pueda atribuirse a una liberación repentina de histamina. Incluso prescindiendo de que hubiera sido necesario descubrir un proceso del tipo de los observados en el cobayo y en el perro, lo que no ha sucedido hasta la fecha. Después de este rodeo volvamos a la sintomatología del asma.

El acceso de asma.

El acceso, con frecuencia, comienza por una tos seca convulsiva de tipo especial que notoriamente se desencadena de modo reflejo por la recepción de estímulos ejercidos sobre la mucosa de las vías respiratorias vuelta edematosa y que, con respecto a su génesis, parecen análogos a la sensación de prurito que procede de la piel. Ahora bien, pueden producirse toses también durante el ataque o después de terminado éste, y entonces van acompañados con frecuencia de expectoraciones de escasos tapones de mucosidad, grises y viscosos. La disnea, en un principio no alcanza toda su intensidad, pero llega rápidamente a un grado alto. El paciente tiene la sensación de que ha de asfixiarse, respira jadeando y fatigosamente, estando acompañada siempre la espiración, y con menos frecuencia la aspiración, de ruidos silbantes, sordos o de tono claro que se oyen desde lejos. Crece la frecuencia de los movimientos respiratorios y la del pulso. Por la gran dificultad con que tropieza la ventilación pulmonar se produce cianosis, unas veces débil, otras intensa, perceptible especialmente en el rostro. A la hinchazón aguda de los pulmones producida en el acceso asmático corresponde el aumento de los límites de los pulmones, que se descubre por percusión y auscultación, la intensa replección de aire en tales órganos y la dificultad del paso de la corriente del aire (el ruido de la respiración es muy silbante y penoso o falta totalmente).

Incluso un ataque violento puede desaparecer al cabo de veinte a sesenta minutos, en ocasiones de modo repentino y sin transición, en otros casos más paulatinamente por la liberación de la respiración y la mejoría del estado general, restando aun agotamiento e irregularidad del pulso. Precisamente después de los ataques violentos, en muchos casos se inicia una fase en la que el paciente se siente total o parcialmente desensibilizado, de modo que si se vuelve a poner en

contacto de la sustancia desencadenante no sufre reacción o ésta resulta débil; este estado, sin embargo, es transitorio y en la mayoría de los casos al cabo de días, semanas o meses vuelve a recaerse en la anterior reactividad alérgica. El paso puede producirse paulatinamente, pero con frecuencia se cumple de un día al otro. La dilatación de los límites pulmonares no remite inmediatamente después del acceso y los ruidos respiratorios bronquiales pueden persistir algún tiempo.

El estado asmático. El asma crónica.

Cuando los accesos se acumulan en un período breve, los intervalos no llegan a permitir el completo restablecimiento del enfermo; el estado del paciente empeora y aparecen los signos del estado asmático (*status asthmaticus*), caracterizado por depresión psíquica, constante falta de respiración, cianosis fuerte, debilidad y dolores de cabeza. Con frecuencia se observan también náuseas, vómitos, palidez, accesos de sudoración y temblor, síntomas que, sin embargo, pueden estar ocasionados por la medicación con epinefrina a dosis crecientes, que con frecuencia se recomienda. El estado asmático puede mantenerse varios días e incluso una semana o más; con frecuencia produce fiebre, sin ningún signo de una localización pulmonar, que dura cuatro días y que desaparece a la vez que la disnea [J. A. CLARKE (1933)]. El denominado estado asmático da la impresión de un caso de enfermedad de curso intermitente. Se pudiera comparar, en cierto sentido, a la tos en los catarros de las vías superiores; se tose, también, no de modo continuo, sino intermitente, y los accesos de tos están separados por intervalos libres de ella, hasta que remite el proceso patológico que estimula la tos y que en sí mismo constituye una unidad patológica. Es bien sabido que los accesos aislados de tos pueden provocarse y reforzarse por determinados influjos psíquicos y somáticos. Lo mismo sucede en el estado asmático. De ningún modo debe considerarse que en tal estado cada "ataque de asma" esté desencadenado por un nuevo contacto del alérgeno. En efecto, A. WIEHLER (1934) ha hecho notar que los asmáticos en el curso del mismo día pueden sufrir una disnea paroxismal echados sobre la espalda y mantenerse libres de síntomas cuando duermen sentados. Los accesos con frecuencia aparecen de noche y en muchos casos no puede relacionarse el hecho con una alergia contra alérgenos de la habitación donde se duerme, sino, simplemente, con que durante el sueño las secreciones

de la pared bronquial no se expectoran, sino que se retienen y dan ocasión a que se desencadene el paroxismo.

Si las obturaciones de los bronquiolos son profundas y extensas, la disnea puede subir hasta ofrecer peligro inmediato de asfixia e incluso producir la muerte a consecuencia del cierre, puramente mecánico, del acceso de aire. Sin embargo, tales sucesos son sumamente raros y pueden considerarse excepcionales, y siempre en casos en que el alérgeno se inyectó para fines de diagnóstico o terapéuticos. Los contactos naturales con alérgenos (inhalación, ingestión) no amenazan de modo inmediato la vida del paciente; de casi 2.000 pacientes que sufrían de asma a consecuencia de la inspiración de determinadas sustancias o de la degustación de algunos alimentos, no murió, según un informe de F. M. RACKEMANN, ni uno solo de asma. El asma endógena está, a este respecto, en clara oposición con el asma alérgica, ya que el primero, según RACKEMANN, ofrece una mortalidad del 8,2 por 100.

Existen muchos datos de observaciones de autopsias de asmáticos [véase bibliografía en URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 585)] Sin embargo, son difíciles de juzgar, ya que no siempre se hace la distinción entre las personas que murieron por otra causa y sufrían de asma e individuos que murieron del asma misma [E. T. THIEME y J. M. SHELDON (1938)]. Y en las estadísticas aparecen también individuos cuya muerte no se atribuye al asma sino a medidas terapéuticas, especialmente a la morfina [M. B. COHEN y J. A. RUDOLPH (1932)].

Según URBACH y GOTTLIEB (véase pág. 587), lo que se descubre en la autopsia de los muertos por asma tiene las siguientes características:

1. enfisema lobular o generalizado;
2. aumento del espesor de la pared de los bronquios a consecuencia de hipertrofia de la musculatura (en especial en los casos crónicos) o por hipertrofia de la mucosa, que parece dar lugar a un plegamiento;
3. aumento del espesor y degeneración hialina de la membrana basal de las ramificaciones bronquiales medias;
4. ensanchamiento y formación de dilataciones en forma de saco de los bronquios;
5. hipertrofia y exaltación de la actividad de las células en copa perteneciente a la mucosa de los bronquios;
6. hipertrofia y aumento de la actividad de las glándulas mucó-

sas, que se descubre por la cantidad de mucosidad que se encuentra en el lumen de los bronquios y por la existencia de tapones en los bronquios de calibre medio y grande;

7. aumento del espesor de la submucosa y del recubrimiento perivascular de los vasos;

8. infiltración con leucocitos eosinófilos de la mucosa y en ocasiones también de la musculatura del tejido peribronquial y de las glándulas linfáticas traqueobronquiales;

9. destrucción parcial o metamorfosis del epitelio de los bronquios.

Estos datos detallados sólo nos dicen que las paredes de los bronquios han sufrido durante el asma, lo que ya se sabía antes de efectuar la autopsia. El hecho de que en la denominada asma experimental del cobayo [P. KALLOS y W. PAGEL (1937)], se efectúen los mismos hallazgos de autopsia (dado que en las pruebas de estos autores el antígeno se inhala, es decir, se pone en contacto directo con la pared interior de los bronquios), no significa sino que una formación tisular ha reaccionado de un modo determinado y característico; no se ha investigado si estas alteraciones anatómicas descritas pueden también provocarse por acciones a distancia (por ejemplo, por inyección intraperitoneal del antígeno). Y, sin embargo, los paroxismos asmáticos del hombre no sólo se han podido desencadenar por la inhalación del alérgeno, sino por su administración intravenosa,

Del estado asmático hay que distinguir el asma crónica, que se caracteriza por una perturbación de la respiración permanente, exacerbada de vez en cuando; los paroxismos son relativamente raros. El asma crónica se observa con frecuencia en individuos de tipo asténico y conduce a un estado de debilidad, agotamiento y pérdida de peso; pero en ocasiones lo ofrecen también personas en las que el paso de una pulmonía, una operación o un estado emocional ha dejado como secuela esta forma de asma [F. M. RACKEMANN (1945)]. Prescindiendo de tales factores predisponentes, el asma crónica se debe o bien a una acción continua, durante largo tiempo, del alérgeno específico, o, en caso de bronquitis crónicas, a una sensibilización por las bacterias que vegetan en la mucosa bronquial. En el primer caso se trataría de un asma exógena, en el segundo endógena.

2. RINITIS Y CONJUNTIVITIS.

La rinitis y conjuntivitis pueden aparecer no sólo como complicación del asma bronquial, sino también como tipos de reacción simples e independientes. Se deben, en lo que respecta a las alergias exógenas, en primer lugar, al estado de sensibilización de la mucosa correspondiente, pero dependen también, en parte, de la índole del contacto desencadenador, entre los cuales predomina la inhalación de un material finamente dispersado en el aire.

La rinitis alérgica se designa también como rinitis vasomotora. E. URBACH (1931) ha señalado, con razón, que toda terminación en "itis" significa inflamación, lo que no sucede en este caso, por lo que propone la expresión "rinopatía" y clasifica este concepto en rinopatías alérgicas y patérgicas, según que esté o no esté establecido en ellas, con seguridad, la existencia de un agente determinante específico. Según ello, toda rinopatía comenzaría siendo una patergia, y sólo después de descubrirse el agente desencadenante ascendería a la categoría de las rinopatías alérgicas. Esto nos recuerda, en forma algo modificada, el esquema de F. M. RACKEMANN (véase pág. 72).

La rinitis alérgica es una enfermedad paroxismal. Los ataques se repiten diariamente, muchas veces a la misma hora o a largos intervalos, pero también presentando cierta regularidad. Series de ataque pueden estar separadas entre sí por semanas, meses o años. La periodicidad está determinada por la frecuencia de los contactos desencadenantes, y éstos, a su vez, por las relaciones cambiantes del individuo con una atmósfera que contenga el alérgeno.

Los síntomas (debidos a hiperemia y edema de las fosas nasales) consisten en estornudos fuertes, que muchas veces llegan a agotar al paciente, segregación profusa de una secreción acuosa y en ocasiones una perturbación de la respiración que puede tomar carácter asmático. Como complicación puede producirse una sinusitis alérgica [F. M. RACKEMANN y F. L. WEILLE (1939), R. A. COOKE (1930) y otros.]

Las sustancias desencadenantes son determinados productos existentes en el aire, como polvo de casa o habitaciones [R. A. KERN (1921), R. A. COOKE (1922), K. H. BAAGÖE (1928), S. F. HAMPTON y A. STULL (1940), E. J. COULSON y H. STEVENS (1940), L. ADELBERGER (1921) y otros]. Sustancias de procedencia epidérmica, como escamas y pelos de caballo, gato, conejo, cobayo, ratón y rata, plumas

de ganso, gallina, pato, utilizadas para llenar almohadas, sobrecamas, muebles acolchados, harina de distintos cereales, polvos de arroz usados como cosmético, perfumes (en especial polvo de iris), el olor de ciertas flores (rosas, jacintos, lirios, etc.). Al autor le parece superfluo aducir la literatura que recoge la casuística que presenta la actividad de estos alergenos en la rinitis alérgica. Incluso resulta suficiente para que los especialistas en alergia, en el ejercicio de su actividad práctica, cuando hayan de dirigir su atención a las posibilidades generales, puedan orientar la investigación de la etiología de un caso por un camino que pueda conducir al éxito.

Por el contrario, merece prestarse alguna más atención a discutir el desencadenamiento a distancia de la rinitis alérgica. G. STICKER, en 1912, ya describió un caso en el que después de injerir fresas se producían regularmente paroxismos graves de rinitis alérgica; desde entonces se amontonan tales observaciones, y los alergenos desencadenantes por vía enteral resultan tan variados como los que desencadenan por inhalación esta forma de reacción. Mencionemos sólo las observaciones de S. L. RUSKIN (1930), E. URBACH y P. FASAL (1931), E. SALÉN (1932), C. H. EYERMANN (1930), L. ADELSBERGER y H. MUNTER (1934) y A. H. ROWE (1937). Las sustancias desencadenantes (carne, pescado, huevos, frutas, leche, patatas, tomates, legumbres, cebollas, embutidos, quinina, piramidón, aspirina, codeína, etc.) eran tan diversas como en todos los tipos de desencadenamiento de las reacciones alérgicas. Si admitimos ahora que los alergenos existentes en estas sustancias han de absorberse en el intestino, y por la vía de la circulación sanguínea llegar a la mucosa nasal para actuar en ella como agentes desencadenantes de la reacción, entramos en conflicto con los hechos, ya que las sustancias aducidas en la lista anterior, de ningún modo completa, difieren considerablemente entre sí por la facilidad de ser absorbidas, e incluso en algunas de ellas es enteramente dudosa su absorción por el intestino. El autor tiene la impresión de que las preguntas que plantean estos hechos no están investigadas hasta la fecha. C. H. EYERMANN (1930, 1938) tuvo la oportunidad de analizar 95 de estos casos, y observó que sólo en nueve de ellos se reaccionaba frente a un único alimento, mientras que en los restantes la rinitis se provocaba por varios de ellos. Tal vez en esta alergia polivalente se encuentre la clave para entender el mecanismo del desencadenamiento enteral de la rinitis alérgica. Por el contrario, parece poco probable que se encuentre la causa de por qué se sensibiliza exclusivamente la mucosa nasal, en especial por sustancias que no pueden ponerse en con-

tacto inmediato con ella. Cabría conformarse con la explicación de una sensibilización hematógena; pero entonces nos enfrentamos con la cuestión que domina toda la investigación de la alergia: cómo la sensibilización y la reactividad a ella ligada puede limitarse a órganos y tejidos distintos, pero determinados.

La fiebre del heno (polinosis), el constipado del heno (rinopatía polinosa) y el asma del heno (asma polinosa).

De los datos históricos resumidos con gran cuidado por A. A. THOMMEN [véase A. F. COCA, WALZER y A. A. THOMMEN (1931)] se deduce claramente que la fiebre del heno y el asma del heno son las perturbaciones idiosincrásicas (alérgicas), conocidas más de antiguo y cuya etiología se descubrió primero.

JOHN BOSTOCK, médico londinense, fué el primero en dar una notable descripción de los síntomas cuando, el 16 de marzo de 1819, presentó a la Medical and Chirurgical Society de Londres la historia de su propia enfermedad como ejemplo de una forma especial de enfermedad (*periodical affection of the eyes and chest*). En 1828 añadió una revisión de 28 nuevos casos de este "Catarrhus aestivus" (catarro de verano). La enfermedad fué designada a continuación en Inglaterra, en un principio, como catarro estival de BOSTOCK. La expresión de asma de la hierba o del heno fué propuesta por W. GORDON, contemporáneo de BOSTOCK, en 1829, porque adquirió la convicción de que la enfermedad estaba provocada por el "aroma emitted by the flowers of grasses". Los términos "Pollenallergie" [M. GUTMANN (1927)] y "pollinose" [H. KÄMMERER (1926)] son de fecha reciente y, aunque concuerdan mejor con las concepciones dominantes acerca de la patogenesis, no han desplazado las viejas designaciones. La medicina debe la demostración experimental de la etiología polínica al homeópata inglés BLACKLEY, de Manchester (1875), que por inhalación de polen consiguió desencadenar la enfermedad en sí mismo y en otras personas que voluntariamente se sometieron a la prueba. BLACKLEY llevó después polen a la piel escarificada de propenso a la fiebre del heno, y observó que en el lugar del contacto se producía, al cabo de pocos minutos, una reacción caracterizada por un fuerte prurito e inflamación. Por consiguiente, BLACKLEY fué el primero que provocó una reacción local como indicador de un estado patológico del organismo.

El constipado del heno y el asma del heno son alergias contra e

polen de determinadas especies de plantas. Los tejidos sensibilizados y dispuestos para la reacción son, en circunstancias naturales, la conjuntiva y la mucosa respiratoria. El aire facilita en general el contacto desencadenante porque el polen, impulsado por el viento, alcanza los ojos y las aberturas respiratorias donde se fija a la mucosa o es inhalado. Por ello, las plantas cuya vía de fecundación es el viento, son las principales causantes de la fiebre del heno y del asma del heno, porque producen gran cantidad de polen redondeado, pequeño y de superficies lisas que no se aglomera entre sí, y siempre constituye masas secas de polvo fino que pueden ser arrastradas fácilmente por el aire. Una sola planta, la *Ambrosia trifida*, de América, produce, según W. SCHEPPEGRELL (1922), en cinco horas, ocho billones (probablemente, ocho mil millones, porque en América por un billón se entiende 10^9 y no 10^{12}) de granos de polen, y la producción anual del polen de *Ambrosia* en la ciudad de Chicago fué calculada por KÖSSLER y DURGHAM en varios cientos de toneladas.

El síndrome de la polinosis puede también producirse, aunque mucho más rara vez, por oler flores que se polinizan por insectos—las que se polinizan por el viento habitualmente no huelen—(rosas, lirios, claveles, violetas, tilos, acacia blanca, ligustros, lilas, saúcos, etc.). Según las investigaciones de G. STICKER (1912), E. URBACH y C. WIETHE (1931), S. M. FEINBERG y P. L. ARIES (1932) y J. T. BIEDERMANN (1937) puede demostrarse en algunos casos que el polen no actúa como agente desencadenante de la reacción; por ejemplo, en ciertas flores de jardín (rosas, variantes de lilas), en las que las anteras se transforman en pétalos o en las acacias blancas, cuyo polen, a consecuencia de la posición de las anteras, no puede ser transportado por corrientes de aire; resulta decisiva finalmente la demostración de que la insuflación del polen en cuestión en las aberturas nasales no provoca ningún síntoma. Por exclusión sólo queda la hipótesis de que se trate de aromas volátiles capaces de desencadenar (alergias a aromas), en favor de lo cual habla también el hecho de que el antígeno de los ascárides sea arrastrable en corriente de vapor [W. BORCHARDT (1929)] y que muchos cultivos de bacilos tuberculosos contengan sustancias volátiles que, inspiradas por individuos infectados de tuberculosis, les provoca fenómenos generales graves [R. DOERR, E. BERGER, W. JADASSOHN y W. G. SCHMIDT (1932)]. Si se considera que la existencia de una sola rosa en un gran espacio resulta suficiente para desencadenar estornudos paroxismales [M. MACKENZIE (1885)], se llega a la conclusión de que

cantidades infinitesimales de estas sustancias aromáticas bastan para provocar en el organismo un efecto incommensurable.

Los granos de polen son células esféricas u ovals rodeadas de una membrana. Esta membrana no posee ninguna sustancia activa (sensibilizante o desencadenante); las contiene el citoplasma rodeado por la membrana. El tamaño de los granos de polen—medidos por su diámetro—varían entre amplios límites; en las especies que puede tomarse en consideración como alérgenos para la fiebre del heno el diámetro alcanza de 18 a 24 μ (*Ambrosiaceae*), 40 a 50 μ (gramíneas) y 90 μ (maíz). La superficie de los granos de polen unas veces es lisa (gramíneas) o posee salientes espinosos, como en la *Ambrosia trifida*, o se caracteriza por relieves peculiares (polen de encina) [véanse figuras en URBACH y GOTTLIEB (pág. 248), en PL. NARANJO y E. DE NARANJO (1950, págs. 146 y siguientes) y otros].

Se ha intentado afanosamente aislar del citoplasma de los polen el factor activo. Ahora bien, los antígenos y los alérgenos poseen, como es sabido, dos funciones: la función sensibilizante, es decir, la capacidad de provocar la formación en el organismo de anticuerpos o de reagentes, y la propiedad de combinarse con los anticuerpos (reagentes) en virtud de su afinidad específica, proceso que en la anafilaxia y en la alergia se pone de manifiesto por el desencadenamiento de reacciones patológicas. En numerosas investigaciones efectuadas por distintos autores ha podido aducirse la demostración de que da resultado positivo el experimento animal de anafilaxia activa efectuado con sustancia inalterada de polen [M. E. ALEXANDER (1923), J. T. PARKER (1924), C. BERNSTEIN, jr. (1935), E. URBACH y S. WOLFRAM (1936), S. G. RAMSDELL (1926), L. F. LOEB (1928), E. J. COULSON y H. STEVENS (1940) y otros] y, adaptando el modo de administrar el antígeno de modo conveniente, se ha logrado imitar en lo posible el cuadro sintomatológico de la polinosis humana. H. L. ULRICH (1928) consiguió por la insuflación de polen en la cavidad nasal de animales sensibilizados una reacción semejante al catarro del heno, y E. URBACH, G. JAGGARD y D. W. CRISMAN (1946) consiguieron sensibilizar cobayos por vía bronquial y provocar por la inhalación de polen en ellos una especie de asma (consúltese pág. 76). Si de la materia cruda del polen se hubiera aislado una sustancia de modo que se dispusiera de "alérgeno del polen" purificado, tanto el preparado puro como la sustancia madre habrían de actuar sensibilizando y desencadenando; y, como el alérgeno del polen puro se debería encontrar en mayor concentración, su efecto dosológico habría de sobrepasar (en una y

otra acción) al efecto de la sustancia madre. Por el contrario, no debe considerarse necesario que el alérgeno del polen, aislado, haya de ser una sustancia proteica, ya que se conocen antígenos no proteicos [R. DOERR (1948, págs. 75 y siguientes)], y, por otra parte, no todas las proteínas son antígenos [véase R. DOERR (1948, pág. 28)]. Tampoco puede sostenerse que el alérgeno puro del polen haya de ser necesariamente una sustancia de alto peso molecular. La ribonucleasa da lugar a la formación de sueros inmunes precipitantes a pesar de que su peso molecular se ha calculado en sólo 15.000 y la copulación de clupleína e isocianato de fenilo da lugar a un antígeno cuyo peso molecular no pasa de 500.

La situación teórica es, por consiguiente, bastante indeterminada y no pueden adelantarse los resultados del aislamiento del alérgeno de un polen. El alérgeno obtenido del polen de *Ambrosia* por H. A. ABRAMSON, D. H. MOORE y H. H. GETTNER (1941) no posee ni alto peso molecular ni naturaleza de proteína. G. E. ROCKWELL (1942, 1943) del mismo producto crudo aisló, por extracción con HCl, una sustancia capaz de sensibilizar animales, de provocar reacciones cutáneas en personas propensas a la fiebre del heno y de ejercer acción terapéutica; posee un peso molecular de sólo 4496,08, la fórmula empírica $C_{206}H_{349}O_{70}N_{38}S$ y en cada molécula contiene una molécula de un pigmento derivado del flavonol (isorhamnetina), una molécula de pentosa (arabinosa) y dos moléculas de polipéptidos constituidas por aminoácidos básicos (arginina, histidina y lisina). Como ROCKWELL ha podido separar del polen de *Ambrosia* otros cuatro preparados biológicamente activos y todos ellos poseen una estructura análoga (complejo de flavonol y glucósido unido por enlace de éster con polipéptido), opina que la función antigénica del polen está determinada por el hidrato de carbono. Con ello concordaría que la función de alérgeno de la sustancia del polen posee propiedades que hablan en contra de que su soporte químico sea una proteína. La actividad de la sustancia del polen resiste la tripsina y una calefacción a 80-90° [M. WALZER y E. F. GROVE (1925), E. F. GROVE y A. F. COCA (1925), M. GUTMANN (1932)] el principio activo es dializable y se separa en la centrifuga con mayor dificultad que las proteínas [B. SANIGAR (1940)]. Estos resultados resultan, sin embargo, dudosos: G. F. HARSH y H. L. HUBER (1943) afirman, en oposición a GROVE y COCA, que las proteasas ocasionan una reducción considerable de la actividad del polen, y R. R. ROTH y T. NELSON (1942) observan que las fracciones de bajo peso molecular de las sustancias del polen, aunque

provocan reacciones cutáneas; dejan de producir los anticuerpos anafilácticos y las precipitinas que, además, producen las de alto peso molecular. De este modo se llega a la aseveración de que los alérgenos del polen *deben* ser proteínas [C. PRAUSNITZ (1930), A. H. W. CAULFEILD, C. COHEN y G. S. EADIE (1926), L. F. LOEB (1930), A. STULL, R. A. COOKE y R. C. CHOBOT (1932) y otros]. Pero el problema de si el alérgeno buscado del polen *debe ser* una proteína o no *puede serlo*, no ha hecho nada por aportar esclarecimiento al estado del asunto. Los métodos de fraccionamiento de la sustancia del polen, por ultracentrifugación, por electroforesis, por precipitación no dan lugar a sustancias puras, circunstancia que señala J. M. NEWELL (1943). Además existen sustancias que podrían designarse como "antígenos límites". Para hacer comprensible esta expresión permítaseme hacer un inciso que, aunque no pertenezca a la "polinosis", puede interesar al lector con orientación inmunológica.

El antígeno de FORSSMAN se encuentra en los órganos de determinadas especies animales, por ejemplo, en los riñones de caballo, de los que puede obtenerse por simple extracción con agua; provoca, en el organismo de los animales en cuyo organismo no exista, la formación de hemolisinas para los hematíes de carnero. Si se extraen los órganos que contienen el antígeno con alcohol se obtiene un producto que parece ser inactivo inmunológicamente, puesto que no puede producir ninguna hemolisina para el carnero. Pero no lo es, puesto que puede transformarse en antígeno completo no sólo mezclándolo *in vitro* con una proteína de alto peso molecular (suero de otra especie), lo que podría explicarse (según la hipótesis de la conjugación) como una copulación con un antígeno completo, sino por simple adsorción a una sustancia biológicamente inactiva (carbón animal o caolín). El antígeno de FORSSMAN, tal como se encuentra en los extractos alcohólicos de los órganos, no es un antígeno y, sin embargo, lo es; es un antígeno potencial y su actividad biológica sería comparable al estado que los físicos designan como "energía de posición". Si se aceptan las circunstancias que se observan con seguridad experimental en el antígeno de FORSSMAN, como prueba de la existencia de un límite lábil entre antígeno y no antígeno, se nos abre la posibilidad de explicar por qué las investigaciones acerca de la naturaleza de los alérgenos del polen o de la sustancia polínica da resultados tan diferentes y ocasión a juicios tan divergentes; con la expresión de "antígeno límite" no pretendo de ningún modo enriquecer la nomenclatura. Las necesidades están cubiertas por los términos antígeno, proantígeno y hapteno,

y la expresión "antígeno límite" sólo pretende facilitar la comprensión objetiva de un estado de cosas biológico.

De la inseguridad de la interpretación inmunológica de los alérgenos purificados obtenidos del polen resulta la consecuencia práctica de que se apliquen a fines terapéuticos extractos del polen que contienen la totalidad de las sustancias existentes en el citoplasma y de que se renuncie a aislar el alérgeno [URBACH y GOTTLIEB, pág. 251]. Hay que hacer notar que los extractos acuosos de polen pierden paulatinamente su actividad y que, en cambio, el polen la conserva ilimitadamente, en caso de que se mantengan de modo apropiado.

Propensión.

La polinosis es una enfermedad alérgica muy extendida, con unidad etiológica y caracterizada por una sintomatología determinada. Debido a estas propiedades ofrece circunstancias especialmente favorables para el estudio de los factores predisponentes. Si bien ya se expuso en otros lugares por qué se desarrollan enfermedades alérgicas y por qué no se producen en otros individuos sometidos a los mismos contactos con alérgenos, hemos de tratar aquí, en particular el problema de la predisposición a la polinosis, aun corriendo el peligro de repetirnos en parte.

a) *Factores endógenos.*—Si varios conejos de la misma raza y del mismo peso se inmunizan de modo idéntico con suero de caballo, algunos ejemplares rinden una precipitina de título elevado; otros, una precipitina de título bajo, e incluso el suero de alguno que otro animal carece de acción floculante. Se desconoce la causa de estas diferencias. Sin embargo, se pueden cruzar entre sí los buenos y los malos formadores de anticuerpos para observar si las variantes buenas productoras o las malas productoras se caracterizan por la posesión de predisposiciones hereditarias y pueden obtenerse razas puras a estos respectos. El autor desconoce si se ha efectuado este experimento con respecto a la formación de precipitinas. Pero existen observaciones, en las que se ha elegido otro criterio inmunológico [M. W. CHASE (1941), LEWIS y LOOMIS (1925)], que demuestran la existencia de caracteres hereditarios aunque no se haya podido precisar el modo de heredarse.

Tal pudiera ser el estado de cosas en la polinosis. Pero todos los argumentos aducidos en favor de esta opinión no se refieren a la herencia de una propensión especial a la fiebre del heno, sino a la

inclinación a enfermar de una alergia cualquiera, sin considerar el agente etiológico, la forma clínica ni la edad en que aparece la presunta predisposición; incluso se han impugnado los fundamentos estadísticos que deberían demostrar la herencia de una tal predisposición alérgica sin orientación etiológica (véase pág. 29 y siguientes). Un especialista de tanta experiencia como E. URBACH [véase E. URBACH y GOTTLIEB (pág. 514)] exterioriza su opinión sobre este problema como sigue: "However, all authorities agree that it is not the hypersensitiveness of certain organs or to certain substances that is inherited, but rather the capacity for or the tendency to allergization. Nevertheless, it cannot be denied that hay fever, more than other allergic conditions, shows a very high familial incident." Entre la primera y la segunda afirmación no debe existir ninguna contradicción. Cuando se ha descubierto la historia de una familia en la que se dan alergias con frecuencia, predominan la fiebre del heno y el asma porque cuentan entre las formas de alergia más frecuentes.

La fiebre del heno se considera como una enfermedad favorecida por la civilización. Esta afirmación se basa en datos estadísticos, según los cuales la enfermedad aumenta rápidamente en determinadas poblaciones o en las grandes ciudades. En apoyo se aportan los siguientes datos. Según W. SCHEPPEGRELL (1922), en los Estados Unidos de Norteamérica, en el año 1922, existían 1.200.000 enfermos de fiebre del heno; en cambio, PINESS y MILLER, en 1925, los tasan en tres a cuatro millones, es decir, en el 3 por 100 de toda la población; otros autores, como D. M. PIPES (1937), los elevan hasta el 8 por 100. El intervalo entre los cálculos de SCHEPPEGRELL y de PINESS y MILLER es de tres años y entre los de PINESS y MILLER y los de D. M. PIPES, de doce años. G. STICKER (1912) opina que en las grandes ciudades de Alemania a principios de siglo sólo existían algunos centenares de propensos a la fiebre del heno; según K. HANSEN, en 1928 su número era de 600.000, es decir, el 1 por 100 de la población. Teniendo en cuenta lo breve del intervalo entre datos tan diferentes no parece justificado atribuir el enorme aumento de morbilidad de la fiebre del heno a un efecto de la civilización. Evidentemente, en lo fundamental no se trata de aumento de la fiebre del heno, sino de una recogida más completa estadísticamente de esta forma de alergia, lo que puede atribuirse, en primer lugar, a la creación de las Cajas de socorro. Anteriormente las molestias causadas por la fiebre del heno incluso no llegaban a noticias del médico, y cuando un médico era consultado para uno de tales casos, como no era un especialista no se tomaba la

molestia de registrarlo; este estado de cosas se ha modificado porque los especialistas en alergia aumentan y ante todo, naturalmente, en las grandes ciudades. Se trata indudablemente de las mismas fuentes de error que entran en juego al enjuiciar el aumento del carcinoma en períodos relativamente cortos y modernos.

Ségún los datos estadísticos de R. REHSTEINER (1926), la fiebre del heno se distribuye entre la población de la ciudad y del campo en la proporción de 8,0: 1,3 por 1000, teniendo en cuenta que, sin embargo, muchas personas procedentes de la ciudad (maestros, párrocos, fabricantes, oficinistas) no se han contado entre la población del campo; sin esta corrección estadística el tanto por ciento de los enfermos de la fiebre del heno encontrado en 12.000 habitantes del campo ha resultado aproximadamente igual al obtenido al examinar 3.500 trabajadores de Zurich. REHSTEINER observa, además, que la frecuencia de la fiebre del heno entre estudiantes que se desplazan de comarcas campesinas a las escuelas superiores de las ciudades sube de 0,13 por 100 a 1,5 por 100. R. DOERR (1944, pág. 345) hace notar que la población campesina está, además, mucho más expuesta a la acción del polen que la de la ciudad, y, por ello, que los datos de REHSTEINER representan lo contrario de lo que cabría esperar de las idiosincrasias profesionales; las cifras por ello deben comprobarse especialmente en cuanto a su validez para otros países, ya que Suiza es un país de montaña. Por lo demás, la estadística comparativa no responde a las exigencias de tales encuestas (tamaño y heterogeneidad desiguales de los grupos, consideración del desplazamiento sólo en un grupo, etc.).

La predisposición, considerada como factor operante de la fiebre del heno, se ha situado en primer plano de la atención científica, de modo que, aunque no se niega la influencia de la exposición al alérgeno, se le concede menos valor que a las influencias del genotipo o del progreso de la civilización; este desplazamiento se debe a que no puede explicarse de otro modo el hecho de que no todos los individuos, sino sólo algunos, sean atacables por la fiebre del heno. Por esta razón expusimos al comienzo de este capítulo el ejemplo de la variación (desde cero a un valor máximo) observada en la capacidad de los conejos para producir precipitinas. Puede aducirse otro ejemplo que se acerca más aún al tema. Los cobayos pueden caracterizarse por la cantidad ínfima de antígeno proteico activo (medible en γ) que los pone en estado de anafilaxia activa [R. DOERR (1950, pág. 21)]. Ahora bien, dentro del campo de estas dosis mínimas capaces de preparar por vía activa al cobayo, tiene una enérgica influencia la indivi-

dualidad del cobayo; junto a los resultados positivos aparecen otros muchos negativos, y el grado conseguido del estado anafiláctico varía en cuanto a la intensidad de los síntomas de choque que se desencadenan. Análogamente, en el hombre parece que un único y efímero contacto con el polen puede bastar para despertar la fiebre del heno; muchos pacientes observan que sus síntomas aparecen por primera vez algunos días después de un viaje por ferrocarril o automóvil a través de campos y praderas, después de juegos sobre césped o marchas militares por campos de cereales en flor, etc.; en estos casos debe tratarse de individuos fácilmente sensibilizables. Debemos a R. P. WODEHOUSE (1947) un informe interesante sobre este problema. En el curso de una serie de experimentos de transmisión pasiva local efectuados en cuarenta y siete individuos, cuatro de ellos resultaron sensibles cutáneamente para el polen de *Ambrosia*. Los cuatro, al comienzo del experimento, no presentaron reacción positiva de la piel frente a este alérgeno polínico. Tres de las cuatro personas tenían antecedentes familiares positivos (urticaria alimenticia, dermatografismo, rinitis vasomotora). La cantidad total de polen de *Ambrosia* que se les había inyectado variaba entre 14,3 y 120 unidades, y la alergia inducida se limitaba estrictamente al polen de esta planta. Tres de estos individuos se volvieron alérgicos antes del año y el cuarto a los catorce meses. Durante la observación no aparecieron fenómenos generales. WODEHOUSE hace constar que es extraordinariamente difícil provocar una alergia para el polen por inyección cuando no se trata de un individuo propenso ni de polen que actúe durante todo el año sobre tales personas; opina que los individuos en los que se indujo una alergia cutánea ya se encontraban en vías de sensibilización natural, y que las inyecciones de polen sólo deben considerarse como el último paso en este camino. Los experimentos de WODEHOUSE y su interpretación coinciden enteramente con las observaciones de G. PINNEX y H. MILLER (1930), E. H. PHILLIPS (1940 a, b) y de J. A. CLARKE y H. LEOPOLD (1940). (Consúltese pág. 25.)

b) *Factores exógenos*.—En lo que respecta al polen debe distinguirse el proceso de la sensibilización del desencadenamiento del ataque una vez conseguida la previa preparación; pero existen ciertos puntos en los que coinciden ambos procesos.

En el experimento anafiláctico, la dinámica (actividad) del antígeno proteico se pone de manifiesto, primero, por la dosis sensibilizante mínima; segundo, por la brevedad del período de incubación y, tercero, por el predominio en la prueba de concurrencia [R. DOERR y

W. BERGER (1922)]. Las determinaciones de estos criterios se efectuaron en cobayos, porque ofrecen condiciones óptimas con respecto a la constancia de los resultados experimentales. En las especies de polen nos encontramos con análogas gradaciones de la actividad biológica. Pero no pueden determinarse experimentalmente porque, en el estado actual de cosas, sólo sería posible efectuarlo en pruebas en hombres, lo que, por ser prácticamente incurable la fiebre del heno, por sí mismo se prohíbe, y, además, porque los hombres difieren mucho en cuanto a su capacidad de sensibilización, factor que antes de efectuar estos experimentos era desconocido (consúltense las experiencias de WODEHOUSE). En estas circunstancias la actividad de las especies de polen se juzga por la frecuencia con que participan en la etiología de la fiebre del heno; en grado subordinado se tiene también en cuenta el tiempo que ha de transcurrir para que se manifieste el cuadro clínico de la fiebre del heno, por ejemplo, en los inmigrantes o al introducir una nueva planta en una comarca. Naturalmente, las conclusiones obtenidas de este modo están llenas de lagunas y nunca resultan perfectamente fundadas. Pero, sin embargo, se conocen plantas que no provocan nunca o casi nunca los síntomas del catarro del heno [C. PRAUSNITZ (1930), K. HANSEN (1940) y otros], como, por ejemplo, el polen de los pinos, que en muchas comarcas existe en grandes extensiones y que produce muy grandes cantidades de polen que el viento transporta fácilmente. El otro extremo lo ofrecen el polen de gramíneas que dominan la etiología de la fiebre del heno en todos los países del mundo. Pero también en este grupo parecen existir diferencias de actividad, porque los enfermos de la fiebre del heno de una comarca no están sensibilizados para todas las especies de gramíneas existentes en la misma (es decir, para el polen de ellas), sino sólo para una cantidad limitada de ellos. Esta observación, sin embargo, no es segura porque se ha señalado que las especies de gramíneas cuyo polen tiene efecto sensibilizante, unas veces se cultivan en grandes extensiones con fines forrajeros y en otras ocasiones crecen salvajemente sin ningún cultivo; la exposición al polen en tales casos puede facilitarse o reforzarse, y posiblemente también exista una "conurrencia de los alérgenos del polen".

En Europa, como plantas para la fiebre del heno deben tomarse en consideración las siguientes gramíneas: *Anthoxanthum odoratum* (grama de olor), *Alopecurus pratensis* (cola de zorra), *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Holcus lanatus*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Secale cereale* (centeno), *Triticum vulgare* (trigo); entre los árboles

européas tienen el primer lugar los tilos y las acacias (*Robinia pseudacacia*).

El hecho de que las plantas anemófilas, formadores de mucho polvo de polen, sean más peligrosas que las plantas entomófilas, pobres de polen, es decir, que el polen de las primeras sensibilice con más facilidad y quizás también más rápidamente, habla en favor de que la masa de polen inspirado, *ceteris paribus*, puede jugar un papel. Los casos, antes mencionados (véase pág. 92), de pacientes que después de una oportunidad única y muy breve de inspirar el polen de hierba manifiestan los primeros signos de la fiebre del heno, no deben considerarse como ejemplo de "sensibilización relámpago", sino, en el sentido de WODEHOUSE (véase pág. 92), como resultados de la transformación de un proceso de sensibilización hasta ahora latente en la forma clínicamente manifiesta, transformación provocada por un impulso nuevo que, en cierto sentido, actúa como catalizador. Los inmunólogos conocen perfectamente que la formación de anticuerpos puede intensificarse y acelerarse cuando el antígeno se inyecta varias veces a intervalos apropiados (E. v. DUNGERN, R. J. COLE) y que no se consigue el mismo efecto cuando el antígeno se inyecta una sola vez en una cantidad que corresponda a la suma de varias dosis distanciadas en el tiempo. La transformación específica que experimenta el organismo por una única inyección del antígeno y que se pone de manifiesto por la aceleración y reforzamiento de la formación de anticuerpos al repetir el estímulo del antígeno, fué designada por R. PFEIFFER y BESSAU como "estado dinámico de inmunidad". Este es el principio en que se basa la sensibilización por los alérgenos del polen. La sensibilización se produce lentamente y exige, en general, la acción repetida del polen o, formulado más exactamente, repetidos períodos de acción del polen, del tipo de los que supone la reiteración anual de la estación de floración de las plantas. Según los informes de E. W. PHILLIPS (1940 a), se necesitaron tres períodos de floración para que aparecieran en Arizona casos de polinosis a consecuencia de la introducción del cultivo de la remolacha, aunque antes ya se registraron reacciones cutáneas con el antígeno del polen, con frecuencia e intensidad crecientes. El desarrollo de una alergia contra hongos (especies de *Sphacelothera*) exige, según PHILLIPS (1940 b), cinco períodos de vegetación de la planta madre (*Holcus halepensis*). Una intensificación del cultivo de la remolacha en Nuevo Méjico y Texas, en 1935, tuvo como consecuencia un aumento de la fiebre del heno en 1937 [L. O. DUTTON (1938)].

Hagamos notar expresamente que las consideraciones anteriores se refieren sólo a la sensibilización por polen, y no deben considerarse como un esquema con validez general para la sensibilización por no importa cuál alérgeno. ¡*Anaphylaxis allergiae magister!* La albúmina y la globulina aisladas del mismo suero se diferencian considerablemente entre sí por su actividad antigénica; la diferencia entre ovalbúmina y hemoglobina alcanza un grado extremo, y en muchos casos es necesario repetir el impulso antigénico o aplicar coadyuvantes para conseguir la formación de anticuerpos. La actividad de los alérgenos del polen, aunque varíe de una especie de polen a otra, en general no es muy elevada. Pero lo que el polen pierde de actividad se compensa en circunstancias naturales por la repetición de la acción en largos intervalos [C. W. PHILLIPS (1940 a), J. A. CLARKE y H. F. LEOPOLD (1940)]. A. M. KULKA y D. HIRSCH (1945) han señalado que la acción antigénica del polen se refuerza por coadyuvantes. Si a extractos de polen de *Ambrosia* se añaden una sustancia del tipo de la lanolina y una suspensión oleosa de bacilos tuberculosos muertos, según los autores citados, se consigue sensibilizar y producir anticuerpos transmisibles por vía pasiva con mayor facilidad (es decir, con más frecuencia) que cuando para inmunizar se utilizan simplemente los extractos.

Es difícil decidir si la cantidad del polen que flota en el aire influye en la gestación de la polinosis. Lo seguro es que la acción repetida posee gran importancia, al menos en los climas templados. El desencadenamiento de los ataques anuales depende, por el contrario, de la concentración del polen en el plancton del aire. Este plancton se determina cubriendo un portaobjetos con una capa fina de una sustancia pegajosa (glicerina, aceite de cedro, gel de glicerina, vaselina), y abandonándolo veinticuatro horas en un lugar donde no corra aire y protegido de la lluvia y de los rayos directos del sol; el portaobjetos se examina al microscopio con pequeño aumento y se cuentan, promediando algunas zonas, los granos de polen fijados (por centímetro cuadrado de superficie) y se determina lo mejor posible la especie a que pertenecen, bien con ayuda de un botánico o utilizando muestras de polen de las distintas especies. Para conseguir una exposición del portaobjetos protegida y regular se utilizan aparatos especiales, uno de los cuales ha sido proyectado por C. O. DURHAM (1946, pág. 81). Durante el verano y el otoño, en muchas grandes ciudades, dan a conocer las revistas el número de granos de polen contados por distintos observadores; existen algunas comisiones para la vigilancia del polen, que se proponen fomentar las atenciones pertinentes desde el punto

de vista de la sanidad pública, organizan el registro de los recuentos y mejoran los aparatos para efectuarlos [Committee on Apparatus in Aerobiology, National research Council (1941)]. Una autoridad en este campo es C. O. DURHAM, que ha expuesto los resultados de su trabajo en numerosas publicaciones (1929, 1943, 1944, 1946, 1946 a, 1947). DURHAM (Chicago) se ha interesado también [según J. DYAKOWSKA (1936, 1937)] de la medida de la velocidad media de caída de distintas especies de polen, utilizando para este fin aparatos apropiados [DURHAM (1946 a); con figura]. Además, C. O. DURHAM introdujo el concepto de "spot-test" para designar la frecuencia absoluta de los alérgenos atmosféricos, es decir, el número de partículas existentes en un volumen dado de aire, en un determinado punto y un determinado lugar. Para efectuar tales "captaciones instantáneas" no puede utilizarse el método del recuento del número de granos de polen en que se funda la sedimentación espontánea del polen en el transcurso de veinticuatro horas. Para hacerlo se fija el polen mediante una bomba de polvo sobre portaobjetos pegajosos, o bien el portaobjetos se hace girar circularmente llevando hacia adelante la superficie pegajosa, de modo que capte las partículas del aire. Naturalmente, hay que dar normas para efectuar tales métodos con el fin de obtener resultados comparables. Si se tiene práctica, uno de estos ensayos de rutina se efectúa en unos cinco minutos con la ventaja adicional de que no solamente permite examinar el espacio de habitaciones con aire en reposo, sino efectuar las determinaciones al aire libre que refleje mejor las condiciones naturales. Pueden consultarse más detalles y tablas que recogen los resultados del "spot-test" en C. O. DURHAM (1947).

La producción, diseminación y dispersión del polen en el plancton del aire está regido por el tiempo y por el clima, que no es sino el tiempo medio de una comarca.

Por ello, la fiebre del heno es una enfermedad limitada a una estación del año, ya que está ligada fundamental a los meses en que aparece polen en el plancton del aire. Así se explica:

1. que los *mismos* propensos a la fiebre del heno, en la *misma* comarca, enfermen todos los años hacia la *misma época* (con frecuencia incluso el mismo día) y que los ataques vuelvan a desaparecer regularmente en una fecha también determinada;

2. que una persona propensa a la fiebre del heno pueda enfermar *dos* veces en un mismo año, si la planta peligrosa florece dos veces o

si está sensibilizado contra el polen de dos plantas que florecen en distintas épocas del año;

3. que distintos individuos en la misma comarca puedan enfermar en distintas épocas, porque no todos están sensibilizados a plantas que florezcan o desprendan el polen simultáneamente;

4. que los períodos de la fiebre del heno no coincidan en las distintas comarcas y que incluso las comarcas vecinas ofrezcan desplazamientos de la estación de la fiebre del heno.

En el centro de Europa la estación principal de seis semanas comienza a fines de mayo y termina a principios de julio; sin embargo, el período total puede tardar, por diferencias regionales, en una o dos semanas tanto al principio como al final de ella. Son relativamente raros los que enferman en febrero y marzo, así como a principios de abril, y estos casos están siempre provocados por polen de árboles (avellano, sauce, álamo). También son raros los casos rezagados que se observan desde mediados de agosto hasta principios de octubre; a no ser que exista una segunda floración de gramíneas, las personas atacadas han solido enfermar ya de fiebre del heno en la estación principal. Por el contrario, en América del Norte se distinguen perfectamente tres períodos con numerosos casos de enfermedad: *a*) período que va de mediados de marzo a fines de mayo (polen de distintos árboles y arbustos, plantaciones de algodón); *b*) período que va de mediados de mayo a primeros o mediados de julio, dominado por la fiebre "temprana" o fiebre "primaveral" producida por el polen de gramíneas, y *c*) período que va desde mediados de agosto hasta la aparición de los primeros hielos, durante el cual el polen de ambrosiáceas produce la fiebre "tardía" u "otoñal".

Para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de las polinosis es necesario el conocimiento de las plantas que hay que tener en cuenta en la comarca y los períodos de floración de ellas. De estos problemas se han ocupado numerosos autores [véase A. A. THOMMEN (1931, pág. 695)] y se han editado, en parte gracias a la colaboración de asociaciones especiales (Deutscher Heufieberbund, American Hay fever Prevention Association), manuales de tablas muy prácticas, los denominados "calendarios de floración", donde pueden encontrarse fácilmente los datos para una comarca determinada. Muestras de tales calendarios de floración se encuentran en W. BERGER y K. HANSEN (1940, página 350), y en E. URBACH y PH. GOTTLIEB (1946, págs. 525 a 537).

Cuando son iguales las restantes condiciones se hacen manifiestas las influencias meteorológicas. Las lluvias persistentes pueden lavar

de polen el aire o retrasar la liberación del polen; en cambio, largos períodos de buen tiempo y de escasa humedad aumentan la frecuencia de los ataques de fiebre del heno. Vientos intensos y prolongados pueden acarrear polen si soplan de comarcas en las que se esté diseminando polen. La presión atmosférica, probablemente, sólo interviene como factor parcial del tiempo en la frecuencia e intensidad de las enfermedades en la estación de la fiebre del heno. Es cierto que K. HANSEN y MICHENFELDER (1930) han afirmado que las pruebas cutáneas en hombres alérgicos dan reacciones más intensas a presión barométrica baja que a presión alta, y F. E. HAAG (1932 a 1933) llega a señalar que los cobayos muy sensibilizados no reaccionan a la inyección desencadenante de polen cuando sube la presión barométrica y que, en cambio, al bajar ésta se producen con frecuencia reacciones mortales. Hay que comprobar estos datos antes de concederles importancia. El estado actual de cosas es tal que hay que recurrir al experimento anafiláctico antes de afirmar con seguridad que la presión atmosférica ejerza influencia real sobre la reactividad alérgica.

La especificidad de los alergenos del polen ha sido objeto de numerosas investigaciones [W. BERGER y K. HANSEN (1931), H. L. HUBER y KÖSSLER (1922), W. T. HARRISON y T. AMSTRONG (1924), G. PINESS y H. MILLER (1931), A. STULL, R. A. COOKE, R. CHOBOT (1932), A. F. COCA y E. F. GROVE (1925), A. STULL, R. A. COOKE y J. H. BARNARD (1932), E. URBACH y S. WOLFRAM (1936) y otros]. W. BERGER y K. HANSEN (1931) observan que la especificidad del polen depende de la posición de la planta correspondiente en el sistema natural: a) los alergenos de polen que proceden de plantas de distintas familias (por ejemplo, ambrosiáceas y gramíneas) difieren manifiestamente entre sí; b) el polen de plantas de distintos géneros de la misma familia (por ejemplo, de diversos géneros de gramíneas) no ofrecen tan acusadas diferencias de especificidad; c) en el polen de plantas de distintas especies del mismo género (*Artemisia trífida* y *Artemisia artemisiae folia*, *Solidago canadensis* y *nemoralis*, *Festuca rubra* y *pratensis*) aparecen reacciones de parentesco tan intensas que en muchos casos no puede descubrirse una especificidad de especie ni en el experimento animal ni en pruebas en propensos a la fiebre del heno. La investigación en los pacientes se dificulta porque hay que contar con la posibilidad de una sensibilización múltiple, y en el experimento en animales la diferenciación puede impedirse por el hecho de que el polen de especies próximas puede contener junto a compo-

nentes específicos de especie factores comunes [F. A. SIMON (1943), G. PINESS y H. MILLER (1931)]. Para demostrar la identidad de los alérgenos del polen de dos especies vegetales distintas pueden aplicarse, según E. URBACH y PH. GOTTLIEB (1946, pág. 253), los siguientes métodos:

1. La prueba de agotamiento (*exhaustion test*), utilizada por A. F. COCA y E. F. GROVE (1925), y por A. STULL, R. A. COOKE y R. CHOBOT (1932):

La prueba de agotamiento (*exhaustion test*), utilizada por PRAUSNITZ-KÜSTNER. Cuando un hombre es sensible al polen de dos especies vegetales, A y B, muy próximas, se prepara una zona de la piel de una persona normal por inyección intracutánea de 0,1 ml. de su suero y se inyecta en el mismo lugar veinticuatro o cuarenta y ocho horas después el extracto de polen A, se obtiene una reacción positiva. A continuación se inyecta diariamente el extracto de A hasta que no aparezca ninguna reacción, es decir, hasta haber agotado los anticuerpos del lugar de la piel preparado por vía pasiva; inmediatamente se inyecta en el mismo lugar B, y si también resulta inactivo este extracto de polen se deduce que A y B pueden considerarse como un alérgeno idéntico. En un segundo lugar de la piel también preparado pasivamente con 0,1 ml. del suero del enfermo se intenta agotar por inyección continuada de B la reactividad frente a A, lo que constituye una corroboración del primer resultado.

2. La prueba de neutralización cruzada de WALZER y BOWMAN. Se funda también en el ensayo de transmisión de PRAUSNITZ-KÜSTNER; da un resultado cuantitativo y se efectúa mucho más rápidamente que la prueba de agotamiento. Se mezcla *in vitro* una cantidad determinada del suero que contiene anticuerpos con cantidades decrecientes de polen y la mezcla se inyecta intracutáneamente a una persona normal. Si los anticuerpos y los alérgenos para el polen se encuentran en la proporción conveniente no se produce la reacción. Si para neutralizar se utiliza un extracto del polen A, en caso de que A y B sean inmunológicamente idénticos a B, el lugar inyectado debe resultar insensible. Como prueba de ratificación puede utilizarse la inyección de una mezcla de suero de paciente y el extracto B, y demostrar que el lugar de la piel preparado con la mezcla no reacciona frente a A.

3. Según E. URBACH y S. WOLFRAM (1936), puede llevarse al estado de anafilaxia activa un cobayo mediante un extracto de polen A y observar si el choque puede desencadenarse sólo con A o si también desencadena B. Comprobación: preparar con B y desencadenar con A.

4. Preparar un animal con extracto de A y proteger de la reacción con A por una previa inyección de B; efectuar, para confirmar el resultado, en ensayo inverso [URBACH y WOLFRAM].

La afirmación de que dos especies de polen frente a las que reacciona un enfermo de fiebre del heno son biológicamente idénticas, puede resultar importante para la profilaxis y tratamiento de la fiebre del heno. Con respecto a los polen de *Ambrosia trifida* y *Artemisia elatior*, plantas que tienen destacada importancia en la etiología de la fiebre del heno, se demostró esta identidad por A. STULL, R. A. COOKE y R. CHOBOT (1932), AARON BROWN (1927), entre otros. Sin embargo, puede darse el caso de enfermos que reaccionen positivamente en las pruebas cutáneas con extracto de polen de distintas ambrosiáceas y que, sin embargo, los ensayos cuantitativos cruzados de neutralización descubran cuál es el alérgeno que de hecho hizo la sensibilización [F. A. SIMON (1943)].

Al juzgar las reacciones cutáneas de individuos sensibilizados por polen de *Ambrosia*, debe tenerse en cuenta que en ocasiones también pueden provocarse reacciones fuertemente positivas por ácidos nucleínicos (ácido timonucleínico y nucleínico de levadura) y sus derivados (adenina, guanina y citosina). Las cantidades necesarias son muy pequeñas (2 a 8 γ). Las reacciones aparecen en seguida y se presentan como un habón rodeado de una zona roja. Las personas no alérgicas o los individuos que sufren de otras alergias (contra polvo doméstico, alérgenos de la epidermis, alimentos) no dan casi nunca reacción positiva [W. L. WINKENWERDER, M. V. BUELL y J. E. HOWARD (1939)]. Estos datos han sido confirmados por W. B. SHERMAN (1942), que además los amplía con la observación de que la reactividad contra los ácidos nucleínicos puede transmitirse por vía pasiva mediante el suero de los pacientes. Los ensayos cruzados de neutralización, aunque no dan resultados inequívocos, no hablan en favor de que los ácidos nucleínicos cuenten entre los determinantes que condicionan la especificidad del polen de *Ambrosia*; en el mismo sentido pueden interpretarse las investigaciones de A. STULL, W. B. SHERMAN y S. HAMPTON (1941), según las cuales las proteínas muy purificadas obtenidas a

partir del polen de *Ambrosia* carecen de fósforo. En todo caso, los pacientes con sensibilidad cutánea frente a polen de *Ambrosia* y ácido nucleínico reaccionan también (con raras excepciones) frente a otras especies de polen y a otros alérgenos, como demuestran las pruebas cutáneas; 16 personas normales, utilizadas por SHERMAN como testigos, dieron, por el contrario, resultado negativo al practicar en ellas pruebas cutáneas con ácidos nucleínicos y sus derivados. Indudablemente debe tener alguna causa esta diferencia de comportamiento entre no alérgicos e insensibles a ácidos nucleínicos, por una parte, y, por otra, alérgicos contra polen de *Ambrosia*, otros alérgenos y ácidos nucleínicos. Téngase en cuenta que, en el segundo caso, sólo el polen de *Ambrosia* desencadena fenómenos clínicos generales y que las reacciones secundarias (por otros alérgenos y ácidos nucleínicos) se limitan al órgano de la piel, por lo que pudiera pensarse en la "riqueza del espectro de alergia de la piel", observado en los asmáticos por W. BERGER (1928). Sin embargo, no se trata sino de una analogía y ni siquiera acertada, pues W. BERGER pudo observar también personas sanas o con otro padecimiento que daban una reacción cutánea positiva, a veces muy intensa, con distintas sustancias; por el contrario, en las pruebas sobre testigos efectuadas por WINKELWERDER y colaboradores, y por SHERMAN, al investigar la piel de 61 personas que no sufrían de fiebre del heno causada por polen de *Ambrosia*, con una única excepción se mostraron insensibles para los ácidos nucleínicos y sus derivados. Por consiguiente, parece que existe una conexión inmunoquímica cualquiera entre el alérgeno del polen de *Ambrosia* y el de los ácidos nucleínicos. El autor desconoce si se ha profundizado más en este problema.

Síntomas y curso.

Los ataques de fiebre del heno comienzan con conjuntivitis y rinitis alérgica, que o bien se producen simultáneamente o se suceden tras un determinado período, adelantándose, en general, la conjuntivitis. Los síntomas de la enfermedad, en general, no se acusan inmediatamente, sino que, en un principio, sólo se observa prurito de los ojos, sensación de picor en la nariz y de ardor en la boca; los propensos a la fiebre del heno consideran estas sensaciones de irritación como el anuncio del ataque, tanto más cuanto que se producen hacia la misma época del año. Este estado previo dura varios días (por término medio una semana) y lleva rápidamente al cuadro clásico.

La conjuntiva, al principio, se enrojece muy ligeramente y la irritación del ojo sólo se manifiesta por el ardor en los párpados localizada especialmente en el ángulo interior del ojo, por una sensación semejante a la que produce la entrada de un cuerpo extraño, como arena, en el saco conjuntival, por fotofobia y por fuerte secreción lagrimal, con frecuencia profusa en los ataques de estornudos. Sin embargo, a los pocos días se transforman los trastornos objetivos en una inflamación de la conjuntiva extraordinariamente violenta, la secreción de lágrimas se hace más escasa pero en cambio aumenta la secreción de la conjuntiva de modo que del borde de los párpados se vierte un líquido mucoso y espeso. Los párpados se inflaman y se vuelven edematosos. La hiperemia inflamatoria o bien se limita a la carúncula y a la superficie interna de los párpados, o se extiende hasta el borde de la córnea y puede llegar incluso a tomar el carácter de quemosis. Simultáneamente aumentan los trastornos subjetivos. Los enfermos se quejan de tensión y sensación de opresión, y además de dolores punzantes en el globo del ojo y de un violento e insoportable prurito y escozor de los párpados. En la mayoría de los casos los dos ojos se atacan simultáneamente, pero también, en ocasiones, uno de los dos sufre un ataque más intenso o enferma antes que el otro. El estado de irritación de los ojos tiene como consecuencia una fotofobia acusada.

La mucosa nasal reacciona en un principio con una copiosa segregación de un líquido acuoso y la rinoscopia no puede descubrir sino ligera hiperemia. Cuando llegan a ser más fuertes los fenómenos subjetivos, que consisten en una sensación de ardor, escozor y picor en la nariz, que actúa como estímulo del estornudo y desencadena series formales numerosas de explosiones de estornudos que se producen varias veces al día de un modo totalmente inesperado, o en determinados momentos del día o en circunstancias determinadas (por ejemplo, al despertar, al abrir la ventana, al abandonar la habitación, al mirar una superficie iluminada por el sol). Es imposible la supresión voluntaria del estornudo; en cambio, inmediatamente después de haber sucedido una serie de estornudos, puede provocarse un nuevo paroxismo por una levísima incitación (una corriente de aire, tocarse la nariz, inspiración de algo de polvo). Los esfuerzos ligados a los estornudos conducen a dolores musculares de los grupos de músculos que intervienen en el estornudo y fatigan tanto al enfermo que después de uno de estos ataques queda completamente agotado y cubierto de sudor. Al comienzo de los ataques la punta de la nariz se siente

fría y aparece pálida; los enfermos, con frecuencia, tienen también una sensación sumamente penosa de frío en la nariz, esencialmente también en la punta de ella. Sin embargo, en las interrupciones o después de haberse prolongado el estado se enrojece la nariz, se pone roja y caliente y abultada, lo que, junto con el enrojecimiento e inflamación de los ojos, desfigura considerablemente al paciente.

Si el paciente no se ha desensibilizado anteriormente para la acción de la especie de polen a la que es sensible, el padecimiento anual dura tanto como la estación de la fiebre del heno, en nuestras comarcas unas seis semanas. Participan también otras mucosas en las reacciones alérgicas. El velo palatino, la garganta, la base de la lengua experimentan penosas sensaciones de picor, comezón y con frecuencia ardor violento, así como en los lugares de donde desembocan los tubos; sensaciones desagradables que el enfermo intenta suavizar por la aplicación de los dedos al conducto auditivo externo. Objetivamente se observan enrojecimientos e inflamaciones de las mucosas afectadas, así como una secreción más abundante que lo normal. El enronquecimiento significa laringitis, la sensación de irritación y ardor detrás del esternón, traqueitis. Con frecuencia se experimenta una sensación de opresión y estrechamiento de la caja torácica y disnea más o menos acusada, que o bien se mantiene con una intensidad regular durante toda la estación de la fiebre del heno, u ofrece elevaciones paroxismales en forma de accesos de asma que, por ejemplo, se inician en la tarde y terminan a medianoche. Los accesos de asma de los enfermos de la fiebre del heno pertenecen al tipo de asma bronquial y no se distinguen en nada de los ataques no provocados por polen, sino por otras sustancias. La disnea, predominantemente espiratoria, va acompañada con frecuencia de tos seca convulsiva en que faltan las flemas totalmente o son muy escasas, mucosas y condensadas; en individuos jóvenes puede expulsarse abundante secreción mucosa, muchas veces acompañada de un líquido más acuoso, transparente y muy abundante (trasudados de los capilares de la mucosa de los bronquios).

Los enfermos de la fiebre del heno se sienten débiles, pierden con frecuencia el gusto para esfuerzos físicos o espirituales, y padecen muchas veces de insomnio debido a inquietud nerviosa, dificultades respiratorias, accesos de sudoración y sensación de calor en el cuerpo y de frío en las extremidades. Con frecuencia se quejan de pesadez de cabeza que se localiza en la región superciliar y que se designa como dolor de cabeza (el denominado "dolor de senos frontales").

La fiebre falta con frecuencia o aparece en el momento culminante

del proceso patológico como aumentos de temperatura insignificantes y pasajeros que comienzan a remitir a los ocho-catorce días. La máxima casi siempre está por debajo de 39°, pero en casos excepcionales puede alcanzarse 40° e incluso 41°. Después puede apreciarse un tumor del bazo y eosinofilia elevada, síntomas que, cuando ya aparecen en el primer ataque, pueden llevar a un diagnóstico equivocado [URBACH y GOTTLIEB (1946, págs. 518 y siguiente)]. El pulso en general es débil y ligeramente acelerado, y en los ataques de asma suele hacerse más lento; sin embargo, bastan esfuerzos insignificantes para ocasionar una taquicardia considerable, con frecuencia acompañada de palpitaciones (120 pulsaciones y más por minuto).

La intensidad de los síntomas no se mantiene a la misma altura durante toda la estación de la fiebre del heno. Se producen remisiones variables, durante las cuales los enfermos se sienten bien, interrumpidas por exacerbaciones súbitas, desencadenadas por circunstancias inadvertidas, en las que los enfermos recaen en su padecimiento, que los inutiliza totalmente. Según la experiencia, entre las circunstancias que provocan las recaídas juegan un papel importante los procesos meteorológicos. La sequedad del aire combinada a un fuerte movimiento de la atmósfera, acarrea efectos desfavorables, mientras que un lavado profundo del aire por la lluvia tiene como consecuencia la mejoría de los fenómenos patológicos, fenómenos que se comprenden fácilmente sin más que considerar que el contenido de polen en la atmósfera se considera la causa desencadenante de la enfermedad (véase página 97). Al final de la estación van desapareciendo paulatinamente los síntomas.

Como otras formas de alergia, la fiebre del heno no se manifiesta en los primeros años, sino posteriormente, siendo rara en los niños pequeños; en general, aparece entre los cinco y los cuarenta años, y también es excepcional que se inicie en edad avanzada. Los primeros ataques suelen ser suaves, abortados, de modo que con frecuencia no se diagnostica la enfermedad, aunque el individuo tenga antecedentes familiares de fiebre del heno. Pero a continuación va aumentando de año en año la gravedad de los ataques, fenómeno en que ya habían reparado autores antiguos y que evidentemente hay que relacionar con una sensibilización creciente; además, en las personas jóvenes predominan las reacciones de la conjuntiva y de la mucosa nasal, y al crecer la edad, los síntomas anteriores se van combinando con los de la mucosa bronquial (traqueobronquitis, disnea, asma), que van adquiriendo preponderancia creciente. La propensión a sufrir la fiebre del heno

(alergia al polen) puede continuar hasta edad avanzada; pero también sucede que, como en otras formas de alergia, después de haber durado años remita de modo espontáneo, total o parcialmente, después de haberse debilitado paulatinamente los accesos anuales (desensibilización espontánea).

Además, en los predispuestos a la fiebre del heno la alergia no se limita a la conjuntiva y a la mucosa respiratoria. Aunque, en general, no reaccionan otros tejidos, esto se debe al tipo de contacto desencadenante (inhalación) y a la saturación local de los alérgenos del polen puestos en disolución en el tubo respiratorio. Pero, sin embargo, en algunos enfermos de la fiebre del heno, en especial al principio de la estación, se observan también dermatosis espontáneas (urticaria o, con frecuencia, eczemas secas y algunas veces húmedas), y en otros casos, dolor e inflamación de las articulaciones, ataques de jaqueca o perturbaciones del estómago e intestino (diarrea, estreñimiento). En las eczemas por polen se trata de reacciones de una piel extraordinariamente sensibilizada al contacto directo con el polen, y en los síntomas gastrointestinales se trata de reacciones de la mucosa gastrointestinal a polen inspirado, pero luego deglutido con la saliva, lo que concuerda con las experiencias de desensibilización *per os* de enfermos de fiebre del heno [W. BERGER]. Las otras complicaciones señaladas y, también probablemente, la perturbación grave del estado general deben considerarse efectos de los alérgenos del polen absorbidos. No cabe dudar que estas sustancias pueden pasar a la circulación y desencadenar procesos patológicos en lugares apartados. En efecto, a consecuencia de inyecciones intracutáneas o subcutáneas de sustancia de polen se ha observado urticaria, trastornos gastrointestinales e incluso choque visceral [J. FREEMAN (1930), K. HANSEN (1933), N. FRANCIS (1941), R. A. COOKE (1922) y otros], y la administración *per os* de la sustancia alérgica puede tener como consecuencia un choque circulatorio general o un ataque de asma que no pueden explicarse sino por la absorción y acarreo hematógeno de los alérgenos del polen.

La fiebre del heno puede repetirse durante una serie de años sin que en los períodos intermedios quede ninguna secuela, ni aun cuando los ataques se hayan caracterizado por una intensidad especial. Este carácter paroxismal (intermitente) es esencial en la fiebre del heno. Ahora bien, cuando exista propensión a la sinusitis, ésta puede agravarse considerablemente por la repetición de fuertes procesos inflamatorios de la mucosa nasal. Sin embargo, W. T. VAUGHAN (1939) observó

casos de asma que sólo aparecían durante la estación de la fiebre del heno, y no estaban causados por polen, sino por otro alérgeno cualquiera, por ejemplo, por un alimento. La supresión del alimento en la dieta durante la estación de la fiebre del heno impedía los ataques. Pero era notable que los accesos asmáticos jamás aparecían fuera de la estación de la fiebre del heno, y que pasada ésta, el alimento podía tomarse sin ningún inconveniente. Como los datos de VAUGHAN han sido confirmados por URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 510), parece que no se trata de sucesos raros. Desde el punto de vista etiológico, son totalmente incomprensibles. Cuando H. J. RINKEL (1936) señaló que la fiebre del heno, acompañada de fuerte rinorrea y sin prurito, es característica de una alergia a alimentos simultánea, se limita a esta observación, sin aclarar la intermitencia concordante de la alergia al polen y de la alergia al alimento.

Entre la fiebre del heno y el asma por el heno existe, de hecho, una diferencia, y es que la última no remite por completo en el período que transcurre entre las dos polinaciones. Los accesos asmáticos, en muchos casos prosiguen después de terminada la estación del polen y rebasan a ésta más cada año, de modo que, por último, se produce un asma crónico (perenne) con exacerbaciones durante la estación de la fiebre del heno. Aun se observa, afortunadamente sólo rara vez, otro cuadro. El enfermo comienza sufriendo un ataque de fiebre del heno (con frecuencia sólo benigno), pero éste rápidamente se transforma en asma del heno y éste se cambia rápidamente en un asma muy grave, perenne, que en la estación del polen no presenta exacerbaciones; es cierto que aun puede demostrarse por pruebas cutáneas la sensibilidad específica contra determinadas especies de polen, pero éstas no tienen ya ninguna participación en la patogenia del asma, que se ha transformado en endógena.

Bajo la designación de "fiebre del heno perenne" (rinitis alérgica perenne, rinitis nerviosa, rinitis vasomotora, "coriza atópico") se conoce una forma de la rinitis alérgica que no está ligada a ninguna época determinada del año y que clínicamente se asemeja, en todos los respectos, a la fiebre del heno, prescindiendo de la menor participación de las conjuntivas. Los síntomas, como expresa el nombre "fiebre del heno perenne", suelen ser de larga duración y difíciles de combatir si no se consigue descubrir el alérgeno desencadenante, por observación, pruebas cutáneas o por la aplicación de distintas sustancias a la mucosa nasal (prueba nasal); habitualmente se trata de sustancias del ambiente del enfermo (povos para la cara, epitelio de

animales, polvo de insectos) y en ocasiones de alergias polivalentes a polen o a alimentos que se toman con frecuencia, como harina o pan. El polen debe tenerse especialmente en cuenta cuando puede existir en el aire durante todo el año, como sucede en el sur de California [H. D. SMITH, V. GOODHILL y M. E. WEEB (1943)]. Para el resto, nos remitimos al apartado de "Rinitis y conjuntivitis" (pág. 82 y siguientes).

Los estados de irritación de los ojos que aparecen en la primavera y que por eso se denominan "catarros primaverales" (conjuntivitis vernal), son de etiología poco clara y, en todo caso, no unitaria. Se caracterizan, sintomatológicamente, por la inflamación intersticial de las conjuntivas, prurito constante, fotofobia y un lagrimeo casi permanente, a lo que se suma, después de larga duración del padecimiento, una excrecencia en empedrado de la conjuntiva de los párpados. L. LEHRFELD (1925, 1932), A. C. WOODS (1937) y otros se inclinan a admitir una patogénesis alérgica, principalmente porque la conjuntiva de tales enfermos reacciona de modo positivo a la aplicación de alérgenos específicos y porque la secreción conjuntival contiene células eosinófilas. LEHRFELD y J. MILLER (1939) también obtuvieron por inyección intradérmica de distintos alérgenos del medio reacciones cutáneas positivas; pero esta opinión ha sido impugnada desde otros puntos de vista y no ha podido ser demostrada convincentemente. R. A. COOKE (1937) defiende la idea de que se trata de una alergia bacteriana y otros autores consideran estos catarros de primavera como una alergia física contra la luz y el tiempo templado, porque un descenso de temperatura da lugar a una mejoría inmediata y el invierno a una total intermisión.

3. TIPOS GASTROINTESTINALES.

El tipo gastrointestinal de los trastornos alérgicos se debe, siempre que se trate de un caso puro (sin complicaciones), a una reacción de la pared del tubo digestivo, en la que los músculos lisos responden al estímulo conveniente con fuertes contracciones tónicas o aumentando el peristaltismo y los capilares con ensanchamiento y aumento de la permeabilidad (edema, hemorragias).

En la naturaleza misma de las cosas está que la forma gastrointestinal se desencadene con frecuencia máxima por alérgenos administrados por vía oral. Tales sustancias son las que llegan a estar en

contacto inmediato con las paredes del tubo gastrointestinal y, por consiguiente, las que pueden sensibilizar directamente estos tejidos dando lugar a reacciones alérgicas. En la gran mayoría de los casos se trata de alimentos, de modo que parecen justificadas hasta un cierto grado designaciones como idiosincrasias para los alimentos, alergias alimenticias o nutritivas (*food allergy*). Sin embargo, pueden también ocasionar trastornos enterales medicamentos deglutidos o sustancias (por ejemplo, polen) que alcancen, con la respiración, primero la cavidad bucal y sólo después pasen, de modo secundario, con la saliva al tubo digestivo.

La administración *per os* y el tipo gastrointestinal, sin embargo, no están ligados necesariamente entre sí. Las sustancias administradas *per os* pueden producir también otros fenómenos de alergia, por ejemplo, urticaria, eczema y asma, y las perturbaciones gastrointestinales pueden, a la inversa, producirse a consecuencia de la incorporación intracutánea, intramuscular o intravenosa (en una palabra, parenteral) de la sustancia desencadenante, hecho que nos es conocido de antiguo por los experimentos anafilácticos en animales. Lo que caracteriza el grupo es la localización enteral de la reacción alérgica y debe considerarse como un error fundamental el circunscribir al tipo de la administración del alérgeno la significación que *determina el concepto*. Por el contrario, la confirmación de que aparece una reacción alérgica en el tubo digestivo a consecuencia de la ingestión de un determinado alimento, supone una indicación decisiva para excluir este producto de la dieta del paciente, lo que constituye el medio más seguro para liberarle de sus síntomas, con frecuencia amenazadores. Así, y sólo así, puede aprobarse el punto de vista de T. H. G. RANDOLPH (1950): "Toda discusión de alergia por alimentación presupone que se ha considerado cuidadosamente la existencia de alergia por inhalación y se ha dominado por medidas de exclusión o de terapéutica antes y durante el curso de las medidas de diagnóstico indicadas para ayudar al reconocimiento del papel etiológico de alimentos como alérgenos específicos."

Ahora bien, si no es el modo de administración lo que decide la localización enteral, hemos de inquirir *cuáles* sean las condiciones genuinamente necesarias para que se produzca: dado el estado actual de la investigación en anafilaxia hay tres combinaciones posibles: 1. La pared del intestino reacciona porque ella misma está sensibilizada, lo que puede considerarse posible por el comportamiento en la prueba de Schultz-Dale del intestino aislado de cobayos sensibilizados por vía

activa o pasiva. 2. El intestino está estimulado por una sustancia (histamina, acetilcolina) liberada en un lugar cualquiera del organismo a consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo. 3. La participación del intestino no está condicionada ni inmunológica ni químicamente, sino fisiológicamente por procesos que se producen en otros lugares o en otros órganos (bloqueo venoso del hígado). En ningún caso la administración *per os* puede considerarse condición *sine qua non* y el intestino puede también reaccionar según 2 y 3, aunque él mismo no esté sensibilizado, es decir, aunque el alérgeno no haya actuado directamente sobre sus tejidos.

La complicada estructura del tubo digestivo y la complejidad de sus funciones indican ya *a priori* que las formas gastrointestinales han de poseer una gran diversidad.

En muchos casos aparecen inflamaciones edematosas, acompañadas de parestesias (picor, escozor, ardor) de los labios [cheilitis (1)], de la lengua, de las mucosas de la boca y de la faringe, que comienzan a los pocos minutos de ponerse en contacto con la sustancia desencadenante y que pueden alcanzar en seguida su desarrollo máximo, en ocasiones muy alto. Tal estomopatía alérgica no siempre se limita a un simple enrojecimiento e inflamación de la mucosa; puede dar lugar también a la formación de pápulas, vesículas y tumoraciones e incluso de grietas en la mucosa de la boca (en América designada como *canker sore*) que molesta extraordinariamente a los enfermos. La lengua se hace saburrosa, aparecen manchas de bordes enrojecidos y en años posteriores se desarrolla el cuadro de la "lengua geográfica" [N. W. CLEIN (1945)]. La cheilitis y la estomopatía alérgica pueden estar provocadas: *a*) por alimentos y complicarse frecuentemente con fenómenos gastrointestinales; *b*) por hipnóticos [E. CHARGIN (1922), F. WISE (1926) y otros]; *c*) por cosméticos, especialmente por barras para los labios [M. B. SULZBERGER y J. GOODMAN (1938)], pastas dentífricas y colutorios [H. J. TEMPLETON (1940), E. URBACH y WIETHE (1931), T. PORT (1932)] y especialmente por sustancias plásticas utilizadas para preparar las prótesis dentarias o para rellenar cavidades dentarias [H. RATTNER (1936), E. F. TRAUB y R. H. HOLMER (1938), H. N. COLE y J. R. DRIVER (1938), W. SPRENG (1945) y otros].

Con mucha frecuencia, inmediatamente después de la infección del alimento que contiene alérgeno o del medicamento que actúa como

(1) Del griego το χείλος (los labios).

alergeno se produce una sensación de opresión y dolor en la región del estómago. El enfermo se pone pálido, tiene regurgitaciones, náuseas y tendencia al vómito, y pronto vomita, efectivamente. Se explican fácilmente los datos de H. WIEDEMANN (1921), según los cuales si se producen vómitos muy copiosos y rápidos, este hecho puede oscurecer todos los otros síntomas, incluso los intestinales; en estos casos la sustancia desencadenante se expulsa antes de que pase al intestino ó de que ingrese por absorción en el torrente circulatorio. A veces transcurre cierto tiempo (hasta una hora y más) antes de que comiencen los vómitos, que entonces en general son menos abundantes y que pueden repetirse varias veces, aumentando de una a otra el dolor de estómago, incluso hasta cinco a seis horas después de haber tomado el alergeno; como incluso después de transcurrido un intervalo tan largo la masa de vómito puede contener aún restos de alimentos, esta observación clínica parece indicar que probablemente está dificultado el paso del contenido del estómago a través del píloro.

A estos fenómenos corresponden los descubrimientos objetivos. H. WIEDMANN (1921) hace tomar a los pacientes la sustancia desencadenante mezclada a una papilla de contraste con bario y observa los procesos en el intestino en la pantalla de rayos Roentgen; observa que en cuanto se deglute la papilla se produce un cierre espasmódico del píloro y se eleva el peristaltismo (vómitos) y en ocasiones también se desencadenan anillos de contracción espasmódicos en el estómago (estómago en reloj de arena). Estas observaciones roentgenológicas fueron confirmadas y completadas posteriormente por A. H. ROWE (1931), K. HANSEN y M. SIMONSEN (1937), K. HANSEN (1941), G. F. HAMPTON (1941), E. URBACH (1934), J. H. FRIES y M. MÖGIL (1943). Por investigaciones gastroscópicas, J. PAVIOT y R. CHEVALLIER (1936) y H. M. POLLARD y G. J. STUART (1942) pudieron demostrar, además, que la mucosa gástrica al contacto del alergeno reacciona con una inflamación aguda, que PAVIOT y CHEVALLIER consideran análoga a la urticaria. K. HANSEN (1941), por el contrario, compara la gastritis alérgica con el edema angioneurótico de la piel. Tales paralelismos tienen poco valor, tanto en el aspecto teórico como en el práctico. El estudio de la anafilaxia local demuestra que el tipo y la intensidad de una reacción anafiláctica local, incluso en la misma especie animal (conejo), dependen del lugar en que se produce y que incluso los mismos lugares del mismo tejido, por ejemplo, la piel, pueden reaccionar con muy distinta intensidad. Además, las distintas especies animales se comportan de modo totalmente diferente con res-

pecto al lugar óptimo para la reacción; por ejemplo, en el perro es muy débil o fracasa por completo la reacción cutánea local, mientras que es muy intensa la reacción a una inyección en la submucosa del intestino; estas circunstancias se invierten en el conejo [consúltese R. DOERR (1950, págs. 85 y siguiente)]. Por éste motivo, dicho sea de pasada, no tiene sentido forzar la investigación de la gastritis alérgica del hombre basándose en pruebas en animales, y tanto menos cuanto que en los experimentos en animales la reacciones se provocan por inyecciones intraparenquimatosas, mientras que en la alergia gastrointestinal humana se trata de contactos de superficie o, más rara vez, de desencadenamientos hematógenos.

Los trastornos de la mucosa gástrica, inducidos de modo alérgico, remiten después de los primeros ataques; pero si los ataques se repiten con frecuencia llegan a ser irreversibles y terminan en una gastritis crónica. Según K. HANSEN, del 20 al 30 por 100 de todas las gastritis tienen este origen.

Los dolores, con frecuencia muy violentos y que aparecen después de transcurrido un determinado tiempo desde las comidas, los eructos ácidos, los síntomas de una estenosis del píloro, hacen comprensible que las reacciones alérgicas del estómago, en tanto no se conozca su verdadera naturaleza, pueden dar ocasión a diagnósticos falsos (*Ulcus* o *Carcinoma ventriculi*) y que las personas que las padecen puedan llegar hasta la mesa de operaciones, tanto más cuanto que la radiografía no siempre permite una decisión segura [R. KAIJSER (1937, 1939), M. P. CARTH Y J. R. WISEMAN (1937)]. Los síntomas intestinales alérgicos pueden confundirse también con otros procesos patológicos (íleo, apendicitis, peritonitis con perforación, cólicos por cálculos biliares) en que parecen indicadas intervenciones quirúrgicas tan inútiles como peligrosas [R. KAIJSER, A. H. ROWE (1937), B. EFRON (1931), L. P. GAY (1934), M. GUTMANN (1933) y otros].

El intestino reacciona después que el estómago (con frecuencia de una a tres horas después de la comida crítica), pudiendo intervenir como factor del retraso el espasmo del píloro que impide el paso de la sustancia desencadenante al lumen del intestino. El abdomen, con frecuencia aparece hinchado y la pared abdominal tensa; el enfermo, en general, no tiene en ninguna parte un lugar, claramente circunscrito, sensible a la presión (aparte de la zona del estómago), pero se queja de una sensación peculiar, indeterminada y angustiosa, en el abdomen. Algunos casos graves pueden confundirse con el síndrome del íleo o del infarto de intestino [R. KAIJSER (1937, 1939)]. Muchas

veces aparecen dolores como de cólico y se hacen (dos a cuatro horas después de ingerida la sustancia desencadenante) varias deposiciones diarreicas, pastosas o líquidas, rara vez sanguinolentas; después de las diarreas, aisladas habitualmente, remiten las sensaciones dolorosas en el epigastrio, especialmente los cólicos, hasta que, por último, termina definitivamente todo el ataque, lo que suele suceder de tres a seis horas y muchas veces de siete a nueve, y aún más, después de empezado. Como substrato anatómico ha podido establecerse, en algunas operaciones, inflamaciones edematosas de la pared del intestino delgado (edema de QUINCKE); en dos casos operados por KAIJSER, es cierto que no indudables (desencadenamiento hematógeno de una reacción local del intestino por salvarsán), las inflamaciones eran tan graves que el intestino estaba obstruido mecánicamente [examinense las figuras en W. BERGER y K. HANSEN (1940, pág. 521)]. En todo caso tales edemas, capaces de producir estenosis locales, son muy raros y cuando se producen síntomas que se confundan con los del íleo casi siempre son debidos a espasmos de la musculatura. El hecho de que estos espasmos se limiten a determinadas porciones del tubo digestivo, en las que dan lugar a estrechamientos anulares, podría explicarse por la acumulación de la masa muscular en los esfínteres (píloro), o bien, como en el intestino delgado, por la sensibilización irregular de distintas porciones de la pared del intestino [D. H. CAMPBELL y G. E. McCASLAND (1944), A. H. KEMPF y S. M. FEINBERG (1948)].

En el intestino grueso las reacciones alérgicas pueden actuar de modo muscular o membranoso. Los espasmos de la musculatura lisa, que dan lugar al cuadro clínico de una oclusión repentina del intestino, han sido observados por R. KAIJSER (1939), B. G. EFRON (1931), M. GUTMANN (1933), C. H. EYERMANN (1927), L. P. GAY (1934) y otros; en algunos casos pudieron comprobar J. H. FRIES y M. MOGIL (1943) por rayos X la excitabilidad de la musculatura del colon transversal y del colon descendente, cuando los enfermos habían recibido una papilla de bario que contenía el alérgeno. La reacción alérgica membranosa del intestino grueso, designada como colitis mucosa, se caracteriza por una fuerte secreción de mucosidad y clínicamente por deposiciones diarreicas mucosas que pueden combinarse con un estreñimiento espasmódico; los trastornos inflamatorios, en general, no son acusados, de la misma manera que tampoco lo son en otras reacciones alérgicas de la mucosa. La mucosa segregada contiene abundantes células eosinófilas; pueden descubrirse cristales de CHARCOT-LEYDEN abandonando largo tiempo las muestras de las deposiciones o si la

mucosidad no se evacua sino después de haber permanecido mucho tiempo en el intestino. En casos graves puede arrancarse la mucosa misma y evacuarse en grandes colgajos.

Durante un ataque gastrointestinal, habitualmente se tiene una sensación muy intensa de enfermedad. Los enfermos se encuentran débiles y caducos, incapaces de todo esfuerzo físico, apáticos o inquietos y angustiados. El rostro se pone pálido; la piel, en especial en el rostro y extremidades, fría y, no rara vez, se cubre de sudor frío y pegajoso. Con frecuencia los enfermos se quejan de dolor de cabeza y de palpitaciones cardíacas. Pero de vez en cuando estos síntomas se exaltan y conducen a un colapso efectivo grave o a un coma con pérdida total de la conciencia. El pulso se debilita y acelera. La temperatura del cuerpo desciende (como en la caída de temperatura anafiláctica y se observan los fenómenos aducidos por F. WIDAL y sus adeptos como criterios de la denominada "crisis hemoclásica": caída de la presión sanguínea, alteraciones de la coagulabilidad de la sangre (generalmente hipercoagulabilidad) y de la velocidad de sedimentación de la sangre, leucopenia con inversión de la fórmula leucocitaria (linfocitosis relativa), reducción del valor refractométrico del suero y, en general, también una manifiesta disminución del número de trombocitos. A este síndrome no puede atribuírsele un valor decisivo para el diagnóstico [H. KÄMMERER (1926), M. WALZER en COCA, WALZER y THOMMEN (1931, pág. 192)]; en la práctica clínica la prueba de la leucopenia se efectúa cada vez más en aquellos casos en que se sospecha la etiología alérgica con más o menos motivos, sin que se pueda (o haya podido) confirmarse; nada puede objetarse, y tanto más cuanto que sin eso deben efectuarse análisis de sangre; ahora bien, el resultado de este análisis no puede decidir si se trata o no de un proceso alérgico.

Después del ataque los pacientes se alivian en seguida; se encuentran aún débiles, con necesidad de descanso y caídos, pero concilian fácilmente el sueño y se recuperan totalmente en un tiempo sorprendentemente corto.

Cuando la sustancia administrada *per os* se absorbe por el intestino sin modificar sus componentes alérgicos, se comprende que puedan participar en el ataque alérgico otros órganos y tejidos aparte de las paredes del estómago e intestino. Con máxima frecuencia la reactividad gastrointestinal se combina con un elevado estado de sensibilización específica de la piel, que responde con exantema al estímulo del alérgeno absorbido y transportado con la sangre. El exantema toma

habitualmente la forma de la urticaria, que, rara vez, ya aparece a los quince minutos de la comida crítica, pero habitualmente sólo después de una a cuatro horas, y que unas veces es general y otras se limita a determinadas partes del cuerpo, y que siempre va acompañada del más intenso prurito. Las pápulas, en general, son bastante grandes y pueden ser tantas que confluyan; la piel aparece entonces totalmente inflamada y edematosa, y no se puede plegar. Puede aparecer una de estas urticarias graves incluso cuando los síntomas gastrointestinales no son especialmente acusados; el autor observó una de estas complicaciones después de haber tomado él mismo una langosta, si bien, por otra parte, en distintas épocas de su vida había padecido alergias gastrointestinales bastante graves (contra frambuesas, contra proteínas del huevo de gallina y contra pescados de agua dulce) sin haber observado nunca ninguna participación de la piel, ni incluso después de una repetida acción del mismo alérgeno.

Además de la urticaria se observan eritemas e inflamaciones edematosas difusas, en especial en el rostro (edema "angioneurótico" o de QUINCKE). Rara vez se observan otras dermatosis como complicaciones espontáneas de las alergias gastrointestinales. Pero en esta forma de los ataques "idiosincrásicos", las conjuntivas pueden enrojarse fuertemente e incluso aparecer una rinitis alérgica. La complicación de alergia gastrointestinal y de asma bronquial, según las observaciones de A. H. ROWE (1931, pág. 124), no es rara, especialmente si la última se ha originado por sensibilización enteral.

Ya se ha señalado que las reacciones alérgicas del tubo digestivo pueden ofrecer una gran variedad clínica y confundirse con enfermedades de otra etiología (*Ulcus* o *Carcinoma ventriculi*, íleo, apendicitis, peritonitis perforada, cólicos por cálculos biliares). A la vista de estas experiencias se plantea la cuestión de si a partir de reacciones en un principio puramente alérgicas y reversibles puede desarrollarse, de hecho, uno u otro de los padecimientos designados con todas sus consecuencias y sus características anatómicas; es natural que apoye esta idea el hecho de que la causa de los síndromes dichos no se haya podido esclarecer y el de que no puedan ser comprendidos de modo unitario por las concepciones dominantes. De este modo se ha desarrollado la concepción de la "apendicitis alérgica" [F. WISE y M. B. SULZBERGER (1934), L. O. DUTTON (1943) y otros] y la tesis de que el *Ulcus ventriculi* y el *Ulcus duodeni* pueden producirse a consecuencia de una alergia gastrointestinal, así como las ideas que tienden a incluirlos en un concepto general [D. VALLONE (1930),

KERN y S. G. STUART (1931), L. P. GRAY (1937), J. EHRENFELD, A. BROWN y M. STURNEVANT (1939), K. HANSEN (1941)]. La base experimental en apoyo de la hipótesis de la etiología alérgica de las tumoraciones de estómago e intestino la constituyen los experimentos de H. F. SHAPIRO y IVY (1926), confirmados posteriormente por R. KNEPPER (1935), según los cuales a consecuencia de la inyección del antígeno pueden producirse úlceras en la submucosa del estómago de perros en estado de anafilaxia activa. En otro lugar (véase pág. 110) se señaló que, en el campo de la anafilaxia local, del comportamiento de una especie animal, no puede sacarse ninguna conclusión con respecto a la reactividad de otra; además, en el hombre los alérgenos no se inyectan en la submucosa de la mucosa, sino que actúan sobre las células epiteliales, lo que no es igual. D. VALLONE (1930) intenta vencer estas dificultades admitiendo que por la reacción inmunológica local se crea, sencillamente, un lugar de menor resistencia, que se transforma en úlcera por la acción de los ácidos gástricos y de la pepsina; sin embargo, en esta concepción queda sin explicar por qué en el estómago y en el duodeno habitualmente sólo existe una única úlcera, incluso cuando el enfermo ha sufrido ya numerosos ataques gastrointestinales.

Por último, un capítulo aún oscuro es la discusión de si el hígado y la vejiga biliar participan en las reacciones gastrointestinales de los individuos alérgicos. Considerando los experimentos anafilácticos en perros [véase R. DOERR (1950, págs. 111 y siguientes)] y en cobayos [R. WEIL (1917), L. B. WINTER (1945), K. DESSLER y G. M. HIGGINS (1934), P. KALLOS y L. KALLOS-DEFFNER (1937)], y el hecho de que en el hombre se hayan observado también choques de tipo abdominal o hepatógeno [véase R. DOERR (1950, pág. 153)], se siente uno inclinado a tomar más bien posición afirmativa. Si el hígado pertenece a los órganos sensibilizables del hombre y si el alérgeno (administrado por una vía cualquiera, por ejemplo, por absorción intestinal) tiene acceso a él, *a priori* no se entiende por qué no han de poder participar los vasos del hígado o la musculatura de la vejiga biliar en una reacción gastrointestinal, que no ofrece precisamente la forma extrema del choque agudo. De hecho, muchos autores han descrito inflamaciones de hígado que aparecen súbitamente y van acompañadas de dolor, trastornos funcionales y a veces de ictericia, y cuya naturaleza alérgica han considerado probable, en parte, por la determinación de la sustancia desencadenante y, en parte, por la demostración de una eosinofilia sanguínea simultánea o de complicaciones de tipo alérgico (urti-

caria, asma) [R. GLENNARD y J. VINCHOU (1929), ANDINA (1937), P. VON VEGH (1937), C. HENSCHEN (1932), R. A. GUTMANN (1932), G. PARTURIER (1924), A. VON EISELSBERG (1933) y otros]. Hay además noticia de casos de colecistitis en que se efectuó la colecistectomía, a pesar de lo cual continuaron las molestias del enfermo hasta que se descubrió el alérgeno y se excluyó de la dieta; el fracaso de la operación fué lo que condujo a pensar en la etiología alérgica [A. H. ROWE (1937), W. C. ALVAREZ (1934), E. A. GRAHAM, W. C. COLE, G. H. COPHER y S. MOORE (1928), A. VON EISELSBERG (1933) y otros]. En este punto hay que añadir que, conocida la etiología, sería mucho más notable que hubieran cesado las molestias de la vejiga de la bilis. En tal caso, se hubiese tratado de la curación de una alergia por la extirpación del "órgano reaccionante"—que tendría un paralelo en la separación del apéndice, en cuanto la apendicitis, de hecho o supuestamente, esté producida por alergia—. Según J. R. CANCADO (1944), a medida que aumenta la experiencia se establece con mayor frecuencia el diagnóstico de "colecistopatía alérgica"; pero lo mismo sucede con todas las formas de alergia, y se debe, menos que al aumento de experiencia, a la tendencia a suponer una reactividad alérgica en toda enfermedad de etiología poco clara. Este abuso, que se hace sentir especialmente en el campo de las enfermedades gastrointestinales, intenta corregirlo E. URBACH y PH. GOTTLIEB (1946, págs. 681 y siguiente), estableciendo las siguientes normas (que reproducimos sucintamente) para afirmar la naturaleza alérgica de tales estados patológicos:

1. La comprobación, por anamnesis, de que el paciente ha padecido antes enfermedades manifiestamente alérgicas (urticaria, fiebre del heno, asma, jaqueca) o de que las han sufrido sus antepasados o descendientes.
2. El examen de la influencia que la Epinefrina ejerce sobre los dolores, espasmos y otros síntomas.
3. Cuando se sospeche de un alimento hay que investigar el efecto de su exclusión de la dieta y el de volverlo a incluir en ella.
4. Las pruebas cutáneas habitualmente no son convincentes; sin embargo, podría observarse si desencadenan o refuerzan el síndrome gastrointestinal que sufre el paciente. El índice de leucopenia y la aceleración del pulso carecen de significación para el diagnóstico.
5. Se recomienda el análisis del jugo gástrico y de las heces, así como una exploración roentgenológica y, si es posible, gastroscópica.

6. Cuando un medicamento resulte sospechoso debe suprimirse, y si esta supresión da resultado positivo, como contraprueba, volver a administrarlo.

7. Si los ataques se repiten, en los intervalos suele observarse una eosinofilia de la sangre.

8. En casos de dolores abdominales acompañados de fiebre, leucocitosis y rigidez de los músculos está indicada una laparotomía de prueba, a menos que esté demostrada de modo indudable una alergia específica o que la Epinefrina reduzca esencialmente las molestias.

Es claro que no pueden satisfacerse todas estas exigencias ni en la práctica clínica y aun menos en la privada. Desde el punto de vista de la higiene social hay que considerar, si bien sólo en segunda línea, el precio de las investigaciones; no todas las alergias alimenticias son de tal tipo que hayan de justificar el mismo gasto, como si se tratara de salvar la vida con penicilina en un caso de pulmonía crupal.

De este criterio se aparta el punto de vista de H. J. RINKEL (1944) en muchos respectos. Según RINKEL, se dispone de tres síntomas para diagnosticar las alergias alimenticias, incluso cuando en el momento de observar el enfermo no se manifiestan síntomas alarmantes:

1. Los enfermos, de tiempo en tiempo, sufren de prurito en las fosas nasales o en la faringe. Si esto resulta dudoso en la anamnesis debe proseguirse más tiempo la observación. Este signo falta rara vez en la alergia alimenticia.

2. Temporalmente el enfermo puede disfrutar de un descanso nocturno exento de síntomas, pero despertarse por un ataque asmático o por la alergia nasal o sufrir de estos síntomas después de levantarse. O, también, existir síntomas diurnos que se mantienen a un nivel constante y la exacerbación producirse durante el sueño o al despertar.

3. Pueden aparecer exacerbaciones de los síntomas típicos que tengan una duración de dos a tres días, exacerbaciones que también se observan en enfermos que, fuera de los ataques, carecen de síntomas; tales exacerbaciones pueden también reforzar síntomas constantes.

RINKEL añade que existen también casos en los que no puede aplicarse ninguno de los tres criterios citados. Pero a pesar de ello constituyen una guía adecuada que permite probar el efecto de modificaciones de la dieta. Como, según la experiencia de los especialistas en alergia americanos [A. H. ROWE (1944, 1945), H. J. RINKEL,

T. G. RANDOLPH y M. ZELLER (1950), TH. G. RANDOLPH (1940, 1948), T. G. RANDOLPH y L. B. YEAGER (1947)], el maíz, la avena y el trigo juegan el papel principal en la producción de alergias crónicas alimenticias, se establece una dieta de ensayo exenta de cereales y además de huevo, leche y frutas.

TH. G. RANDOLPH (1950) opina en contra de la suposición muy extendida de que una anamnesis cuidadosa permite decidir siempre si se trata o no de una alergia alimenticia. Esto, en general, sólo es posible cuando se trate de un producto que se tome rara vez o regularmente, pero a intervalos de cinco a tres días. Pero cuando se trata de una alergia contra un alimento que se toma diariamente o varias veces en el curso del día, el paciente, en general, no está en condición de aportar datos seguros acerca de la sustancia que causa su padecimiento. Los autores citados no consideran que además puede intervenir un factor psicológico, a pesar de que, según la opinión y experiencia del que escribe, el juicio del enfermo suele estar influido unilateralmente por la tendencia a atribuir importancia a lo que se toma de modo extraordinario y no a lo que come a diario. Más bien, H. J. RINKEL (1944) considera que la clave de la falta de intuición del paciente está en la observación de que la acción desencadenante de un alimento que se toma a diario no es constante, sino que presenta oscilaciones cíclicas.

H. J. RINKEL pretende diferenciar dos formas de alergia alimenticia: 1. La fija, que se debe a un estado de sensibilización permanente; y 2. La cíclica, que se distingue por una reactividad intermitente. La primera forma es independiente de la frecuencia del alérgeno alimenticio en la dieta; puede, incluso, no tomarse durante muchos años y al ingerirlo de nuevo por primera vez provocar síntomas claros, con frecuencia graves. Las alergias alimenticias cíclicas se manifiestan clínicamente después de larga administración del alimento y tienen la tendencia a desaparecer con la exclusión del mismo; dependen, pues, de la presencia o ausencia del alérgeno en la alimentación y se originan cuando éste se ingiere diariamente. En un principio el paciente se vuelve alérgico, pero no se hace consciente de su estado porque, después de tomar la sustancia sensibilizante, con frecuencia se siente mejor que antes de la comida. Esta fase se designa por RINKEL como "alergia enmascarada". Si el agente sensibilizante se excluye bastante tiempo de la dieta, al volver a ingerirlo se desencadenan con frecuencia síntomas más intensos y en ocasiones

graves, y la alergia enmascarada o latente se ha transformado en un estado manifiesto de reactividad activa. Cuando el alérgeno nutritivo se evita durante largo tiempo puede reinstaurarse una fase de tolerancia y al volver a ingerirlo producirse de nuevo las fases del estado de sensibilización, primero enmascarada y luego manifiesta. Por una exclusión e inclusión ordenada en la dieta de un alimento que si no se consumiría a diario, se puede también lograr un ciclo de reacciones. RINKEL ha subdividido varias veces las tres fases que constituyen tales ciclos (modificación de la reacción por un alimento diario, y aumento y disminución del estado de sensibilización del enfermo) y, además, aduce importantes observaciones clínicas que no pudo encajar en su complicado esquema. Por ello sus normas, a pesar del esfuerzo para someter a un sistema la multiplicidad de los fenómenos en los que puede exteriorizarse la alergia alimenticia, ofrecen un cuño **casuístico**, pero inevitable, porque se dedica a la medicina, y en sus **consejos** ha tenido que contar con el carácter **multiforme de la alergia**. El hecho principal, según RINKEL, es que ni el paciente ni el médico pueden decir con seguridad si existe una alergia contra un alimento que se haya tomado en circunstancias tales que permitan un enmascaramiento de las reacciones. Del mismo modo ha considerado TH. G. RANDOLPH (1950, pág. 472) las investigaciones y puntos de vista de RINKEL. Las pruebas cutáneas con extractos de alimentos, que en un principio jugaron un papel tan importante, se consideran ahora como medios de diagnóstico de menor importancia, y RINKEL llega a opinar que la repetición frecuente de pruebas cutáneas sólo "contribuye al extravío general". En lugar de las pruebas cutáneas es mejor efectuar el mayor número posible de ensayos de dietas exentas de alérgeno [A. H. ROWE (1928 a, b, 1944, 1945), W. J. RINKEL, TH. G. RANDOLPH y M. ZELLER (1950)], y el objetivo actual de los trabajos es como efectuarlos no sólo con respecto a la composición de las dietas, sino también con respecto a su aplicación práctica y a la observación de sus efectos. Además, ha resultado, entre otras cosas, que muchos enfermos, cuando se someten a una dieta exenta en lo posible de alérgenos, si bien advierten una mejoría, se vuelven alérgicos contra los alimentos que se les permiten. Para lo demás nos remitimos al artículo citado de TH. G. RANDOLPH (1950), que contiene numerosas particularidades importantes para el médico práctico.

4. ALTERACIONES CUTÁNEAS.

En el hombre cooperan indudablemente factores psicossomáticos en la realización de los fenómenos alérgicos [F. R. ALEXANDER (1950)]. Todos sabemos cómo influyen los movimientos de ánimo sobre el sistema de vasos de la piel (rubor, palidez en el terror, congestión de la piel en el enojo, pérdida de color en la cólera). Y como en las afecciones de la piel genuinamente alérgicas participan más o menos las reacciones de los vasos, no puede sorprender que bajo el efecto de procesos psíquicos se produzcan también alteraciones de la piel que en otro tiempo hubieran sido interpretadas como manifestaciones de un estado puramente somático. De 500 casos de urticaria examinados por E. URBACH (1937), 23 debían su formación a una causa puramente psíquica; lo que—si las observaciones fueron correctas—supone un porcentaje de 4,6, es decir, bastante elevado. También en otras manifestaciones alérgicas actúan influencias psíquicas, por ejemplo, en el asma [S. MAYER (1944)], de modo que, finalmente, J. H. MITCHELL y C. C. CURRAN (1945) creyeron oportuno establecer la categoría de “alergias no alérgicas”, en las que fracasan todos los métodos de diagnóstico y de tratamiento y que poseen el acusado tipo de las psiconeurosis. Otras publicaciones [FL. DUNBAR (1947), FOSTER KENNEDY (1949), G. L. WALDBOTT (1949) y otros] se ocupan también, cada vez con más alcance, del origen y desencadenamiento de fenómenos alérgicos por afectos psíquicos. Considerando este estado de cosas, parece aconsejable partir de experimentos y observaciones en animales, porque en ellos, aunque no pueden excluirse las influencias psíquicas, éstas intervienen en mucho menor grado. Lo que se sabe a este respecto puede resumirse del modo siguiente:

1. La anafilaxia local (el denominado fenómeno de Arthus) tiene la ejemplaridad de enseñar que la acción local de un antígeno puede desencadenar graves reacciones inflamatorias cuando el organismo del animal de experimentación está empapado de anticuerpos. Pero es una “enfermedad por inyección”, en el sentido estrecho de la palabra, requiere la aplicación de antígenos proteicos de alto peso molecular y las reacciones de la piel no ofrecen las formas de las dermatosis alérgicas [consúltese R. DOERR (1950, págs. 83 a 90)].

2. Considerablemente más cerca de las enfermedades cutáneas alérgicas del hombre está la enfermedad del suero experimental del

conejo. M. FLEISCHER y L. JONES (1931, 1934) observan que en el conejo, a los cinco a siete días de haberle inyectado una gran dosis de suero de caballo, pueden observarse unos síntomas que poseen cierta semejanza con las alteraciones cutáneas que se aprecian en la enfermedad del suero del hombre; aparecen en el tercio inferior de las orejas enrojecimientos e inflamaciones. A semejanza de lo que sucede en el hombre, no todos los conejos reaccionan, sino que de los 310 animales ensayados dieron resultado positivo sólo el 51,3 por 100; si la inyección se repite a distintos intervalos (días 14, del 20 al 33, del 36 al 53), aparecen reacciones más prontas y finalmente inmediatas, y a los seis meses vuelven a predominar reacciones ligeramente adelantadas o normales y dejan de registrarse las reacciones inmediatas. Como en el hombre, no existe ninguna relación entre la enfermedad del suero y la formación de precipitinas; también se observó que el suero de caballo resulta más activo a este respecto que el de bovino, y éste más que los de oveja o de cerdo [FLEISCHER y JONES (1934)]. Estos resultados fueron confirmados por D. KHORAZO (1933), que además observó que el suero de otra especie se puede descubrir en la sangre del conejo incluso al cabo de diez a veintiséis días, con independencia de que hayan aparecido o no los síntomas de la enfermedad del suero.

3. La inducción de dermatitis de contacto constituye una tercera etapa de la investigación experimental. Por la inyección intracutánea de sustancias de composición química muy sencilla, como derivados del benzol por sustitución con Cl ó NO₂, cloruros de acilo, cloruro de picrilo, puede producirse una sensibilidad general de la piel frente a la aplicación de estas sustancias [K. LANDSTEINER y J. JACOBS (1936), LANDSTEINER y W. M. CHASE (1937, 1940, 1941)]. Se ha podido señalar que por la sensibilización con las sustancias dichas y otras semejantes (sales de níquel, salvarsán, Ursol) pueden producirse, juntas, dos formas de reacción, la de tipo anafiláctico ("reacción inmediata") y la del tipo alérgico de la dermatitis de contacto (reacción tardía, reacción demorada). La frecuencia relativa de ambos tipos de reacción depende principalmente de la naturaleza química de las sustancias sensibilizantes; existen sustancias que provocan predominantemente o exclusivamente el tipo anafiláctico, otras que producen de preferencia el tipo de la dermatitis de contacto y, finalmente, otras que producen ambos tipos en la misma proporción, aproximadamente. La reacción del tipo que aquí nos interesa más, el de la dermatitis de contacto, no puede transmitirse pasivamente, con el suero, a cobayos

normales; pero existen datos que permiten afirmar una transmisión por células [K. LANDSTEINER y M. W. CHASE (1942), H. HAXTHAUSEN (1947); véase R. DOERR (1948, pág. 20)]. Es esencial el hecho de que sustancias que como tales (es decir, sin estar copuladas a una proteína) no pertenecen a los anafilactógenos, pero que figuran en la lista de los alérgenos, consigan provocar en un animal de experimentación una reacción típicamente alérgica que no puede transmitirse pasivamente por el suero, sino sólo por células vivas. Es digno de notarse además que la reactividad de un punto se extiende a toda la piel. Con el propósito de esclarecer el mecanismo de esta propagación, que es importante para entender los "contactos mínimos" sensibilizantes, se han efectuado experimentos de los que hablaremos brevemente.

H. W. STRAUS y A. F. COCA (1937) aislaron de monos *Rhesus* zonas circulares de la piel practicando una incisión y pintaron las islas de piel con extractos oleosos de *Rhus toxicodendron*. Sólo se sensibilizaron las islas de piel, mientras que el resto de ésta se mantuvo fuera de las islas en estado normal. Experimentos análogos efectuados por H. TH. SCHREUS (1938) y W. SCHREIBER y W. MÜLLER (1938) dieron el mismo resultado; SCHREUS aplicó, también, como alérgeno el extracto de *Rhus* y SCHREIBER y MÜLLER utilizaron dinitroclorobenzol. K. LANDSTEINER y M. W. CHASE (1939) comprobaron, sin embargo, en pruebas en cobayos que la limitación de la sensibilización a parcelas de la piel sólo se consigue cuando las incisiones son tan profundas que cortan los vasos linfáticos eferentes incluídos en la musculatura de la piel; si se respetan los vasos linfáticos, por practicarse una incisión superficial, se sensibiliza toda la piel. A lo variable del resultado experimental corresponde la distinta manera de interpretar el fenómeno. STRAUS y COCA, que experimentaron con el alérgeno liposoluble de *Rhus*, opinaron que se trataba de una extensión del alérgeno de célula a célula de la epidermis por difusión. LANDSTEINER y CHASE opinan, por el contrario, que las incisiones profundas interrumpen el aporte del alérgeno, por los vasos linfáticos, a la circulación sanguínea, y que por ello el alérgeno no puede alcanzar los órganos formadores de anticuerpos. Por último, H. HAXTHAUSEN (1939) estudió también este problema, pero efectuando sus experimentos en hombres y utilizando como alérgeno dinitroclorobenzol. En un principio, pintó en 14 personas una porción de piel muy pequeña con dinitroclorobenzol al 30 por 100. Cuatro personas dieron un resultado totalmente negativo; cinco, una sensibi-

lización general de la piel; tres, una sensibilidad limitada al lugar de la aplicación, y dos, reacción también fuera del lugar pintado. HAXTHAUSEN llega a la conclusión de que la zona de la piel que alcanzaba el pincel era siempre excesiva y, por ello, efectuó un nuevo experimento en otras doce personas, sumergiendo un alfiler en dinitroclorobenzol fundido y lesionando con él la piel de modo punctiforme; procediendo así los resultados fueron totalmente negativos, por lo que el autor llega a la conclusión de que "los procesos de la piel no son capaces de provocar una hipersensibilidad general y que el antígeno sólo se vuelve activo después de su absorción". Estos resultados experimentales no pueden explicarse satisfactoriamente; pero considerados desde el punto de vista práctico permiten afirmar que un contacto mínimo de la piel—que, por consiguiente, no puede recordarse en general—con ciertos alérgenos, puede tener como consecuencia una alergia cutánea general.

4. Las lagunas que presenta la investigación experimental de las alteraciones cutáneas alérgicas en animales han procurado colmarse por un gran número de observaciones, de las que se deduce que las formas experimentales de las reacciones cutáneas alérgicas [eritema, urticaria, eczema, y edema angioneurótico (edema de QUINCKE) y sus variantes] pueden producirse de modo espontáneo en caballos, bovinos, cabras, cerdos y perros. Los datos de la literatura concernientes a este punto no los citaremos por extenso porque ocuparían demasiado espacio. Nos basta referirnos al informe de E. URBACH (1935, páginas 716 a 724), que contiene también muchas láminas instructivas, y al artículo reciente de F. W. WITTICH (1949), en el que el lector encontrará, entre otros, un caso de dermatitis de contacto en un caballo, debido a una sensibilización por sustancias con las que se habían tratado los arreos [L. REDDIN jr. y D. W. STEVER (1946)].

Los experimentos y observaciones en animales resultan, pues, totalmente apropiados para negar, a la influencia psíquica sobre la aparición de enfermedades alérgicas cutáneas, el amplio campo que pretenden atribuirles muchos autores modernos, que han intentado considerar las cosas a través de las gafas profesionales del neurólogo o del psiquiatra. Se lee que una mujer de sesenta y dos años siempre que se disponía a jugar al bridge sufría un ataque de urticaria [G. L. WALDBOTT (1949)], y el tipo alérgico de la reacción no debe llevar a sacar más consecuencias de una observación de este tipo que de una fiebre psicógena o de las hemorragias cutáneas inducidas psíquicamente, en especial cuando se trate de individuos femeninos.

Los trastornos de la piel pueden aparecer no sólo como síntomas coordinados o subordinados a los tipos de reacción ya expuestos (asma, rinopatía y conjuntivitis, alergia de tipo gastrointestinal), sino presentarse como fenómenos independientes que se perciben con unidad clínica; la reactividad alérgica, aislada, del recubrimiento exterior del cuerpo se observa incluso con más frecuencia que las alergias de la mucosa respiratoria y de la mucosa intestinal, especialmente si se cuentan los casos en que la predisposición para reaccionar sólo se pone de manifiesto a consecuencia de una aplicación voluntaria de un alérgeno (prueba cutánea).

Las reacciones alérgicas de la piel pueden provocarse por contacto directo de la sustancia desencadenante (yodoformo, primulina, tremen-tina, sales de níquel, leña de abeto, etc.) o estar provocada porque la sustancia inhalada, ingerida o inyectada parenteralmente alcanza, por vía sanguínea, el tejido epitelial de la piel (desencadenamiento hématógeno). Además, tampoco es raro una extensión *per continuitatem*; una reacción cutánea en un principio localizada, como puede provocarse por contacto limitado a una cierta zona o por inyección intracutánea, se extiende y recubre una zona más amplia o incluso toda la superficie del cuerpo. Si se trata de dermatosis intermitentes desencadenadas hématógenamente (eczema crónica), en ocasiones puede observarse que determinadas partes de la piel vuelven siempre a ser atacadas, mientras que otras quedan siempre a salvo, sin que pueda encontrarse ninguna razón que explique la causa de las localizaciones preferentes ni la inmunidad relativa de las zonas exentas; muchas veces existe incluso una diferencia considerable entre las partes de la piel bilateralmente simétricas, diferencia que se mantiene en cada nuevo brote (observación propia).

Como formas principales de las reacciones cutáneas alérgicas deben considerarse: *a*) el eritema, *b*) la eczema (dermatitis), *c*) la urticaria y *d*) el edema angioneurótico o de Quincke. Puede diferenciarse fácilmente entre sí y también se diferencian por su localización, ya que la eczema se debe predominantemente a procesos que se producen en la epidermis (células epiteliales y cuerpos papilares), mientras que el proceso urticarial tiene lugar en los capilares y precapilares del cutis, y el edema de Quincke tiene su sede en el tejido subcutáneo.

El eritema puede aparecer como exantema por medicamentos, pudiéndose hacer un grupo especial en que se observan dos particularidades, a saber: la aparición del exantema tras un período regular de unos nueve días después de la administración del medicamento, y, en

segundo lugar, la inmunidad que consigue, debido a la cual una nueva aplicación del medicamento, después de remitido el primer brote, no tiene ninguna consecuencia. A este grupo pertenece el Nirvanol ($\gamma\gamma$ -feniletihidantoína), que si se administra con bastante frecuencia y en suficiente dosis provoca una erupción acompañada de fiebre elevada muy semejante al exantema del sarampión o de la alfombrilla; no se han observado síntomas de alteración de otros órganos [R. L. MAYER (1933)]. Observaciones semejantes se han efectuado en el exantema agudo por salvarsán, que ha sido designado por G. MILIAN (1929) como "eritema del noveno día" a causa de su incubación de nueve días. Por la incubación regular, por la forma del exantema y por la inmunidad específica fugaz que se adquiere, estos dos exantemas por medicamentos se asemejan a las enfermedades infecciosas que acabamos de nombrar [M. B. SULZBERGER (1940)], sin que, sin embargo, pueda darse ninguna razón ni incluso adelantar una opinión. En especial lo que sorprende es la inmunidad, porque las alergias contra medicamentos, una vez producidas, en general se mantienen muchas veces durante toda la vida. También sorprende la fiebre, que así mismo se observa en otros medicamentos (por ejemplo, después de un tratamiento interno con sulfonamidas) si su administración provoca exantemas (eritemas o eritema nodoso); en estos casos también remite con frecuencia de modo espontáneo la sensibilidad, pero no siempre, y la desensibilización sistemática tropieza entonces con dificultades [J. B. HOWELL (1944), R. G. PARK (1944) y otros]. Entre los síntomas de las enfermedades del suero causadas por la inyección de suero de caballo se cuenta también la incubación, el exantema morbiliforme y escarlatinoso, y una desensibilización temporal. De este modo en la maleza de la casuística de las reacciones alérgicas surgen perpetuamente tanto relaciones especiosas como atrayentes fuegos fatuos que, si intentamos seguirlos, no pueden conducirnos a la ruta del conocimiento causal.

Los eritemas no son, de ningún modo, las únicas manifestaciones de las idiosincrasias por medicamentos. Estas, con frecuencia, aparecen en forma de urticaria o de eczema, o no se manifiestan en ninguna de estas formas fundamentales, sino que ofrecen una diversidad acusada que se declara en eritemas o manchas, erupciones vesiculosas o en forma de nódulos, etc. Un mismo medicamento no sólo puede desencadenar distintas reacciones cutáneas en diferentes personas, sino también en el mismo individuo. Por otra parte, pueden existir alergias, como ya se ha indicado, que no estén causadas por medica-

mentos y que se manifiesten en forma de eritemas de la piel, como, por ejemplo, muchas alergias a alimentos (contra cereales, carne de cerdo, cangrejos, langosta, langostinos, ostras, zarzamoras, etc.) en las que también en lugar de un eritema simple aparece el eritema exudativo multiforme. Hagamos notar aquí que el médico, al determinar el origen de una alergia a medicamentos, no siempre debe prestar atención exclusivamente a la anamnesis o a las pruebas cutáneas; los denominados exantemas fijos están provocados, no siempre pero sí la mayoría de las veces, por antipirina o por fenoltaleína. Se desconoce o es objeto de especulación a qué se debe esta regla y las excepciones a ella [E. W. ABRAMOWITZ y J. J. RUSSO (1940)].

Bajo el nombre de urticaria se conoce la erupción, acompañada de fuerte prurito, de habones en general blanquecinos y del tamaño de lentejas; en muchas ocasiones las eflorescencias son mayores, hasta del tamaño de la palma de la mano, y constituyen la transición a la urticaria confluyente, en la que la piel se espesa totalmente y se hace difícilmente plegable; la erupción de las eflorescencias, y en especial el prurito, suelen ser más fuertes de noche que durante el día. Se distingue una urticaria aguda y otra crónica, que difieren menos por la morfología del exantema que por su curso; la forma aguda sólo dura unos días o pocas semanas y la crónica persiste durante meses o incluso años, aunque con intermisiones circunstanciales exentas de síntomas. La urticaria no siempre se limita de modo estricto a la piel, sino que puede atacar también las mucosas, los labios, la lengua, la laringe y, posiblemente, las mucosas del estómago e intestino. La erupción de los habones puede provocar calentura (fiebre urticarial).

Una erupción urticarial puede estar provocada por pelos de ortiga, picaduras de insectos, contacto con pelos de orugas, actinias, o con fibras urticantes de distintos animales marinos, por inyecciones intracutáneas de histamina o morfina, por irradiación de la piel, por esfuerzos musculares (escalamientos de montañas) o por preparación mecánica de la piel (*Urticaria factitia* o dermatografismo), de modo que no es siempre, necesariamente, un fenómeno alérgico. Por otra parte, no cabe duda de que una urticaria, como un eritema, una eczema o un edema angioneurótico, puede ser la manifestación cutánea de una alergia existente; por ello se plantea la cuestión de en qué se diferencia una urticaria alérgica de una no alérgica (o como lo expresa E. URBACH, no de modo muy correcto, aunque más breve, de una urticaria patérgica); pregunta a la que no se puede dar una respuesta general, pues el cuadro de la erupción no da indicación de la etiología

sino en casos especiales. Sin embargo, hay que procurar descubrirla porque de ella depende, si no totalmente, en gran parte, el tratamiento conveniente. En primer lugar se recomienda efectuar una anamnesis a fondo. Cuando se trata de enfermos que padecen de urticaria siempre que injieren un determinado alimento (queso, peces, tomates, fresas, huevos crudos, cangrejos, langosta, langostinos, trigo sarraceno, etc.), suele estarse ya en el buen camino. Sin embargo, ya se dijo en otro lugar que esta exploración sólo conduce al fin perseguido cuando se trata de un alimento que no se toma en la dieta diaria, sino sólo de tarde en tarde (véase pág. 118); no repetiremos aquí cómo debe procederse para determinar el alérgeno en caso contrario. Si se trata de un medicamento que se toma por vía oral, existe, en general, una relación entre causa y efecto tan evidente que se impone al enfermo mismo. Pero también sucede, y cada vez con mayor frecuencia (y es un reverso de la industria químico-farmacéutica y también una consecuencia de la vigilancia insuficiente en el suministro de remedios de acción energética), que ciertos preparados se tomen diariamente o varias veces al día, como, por ejemplo, Aspirina (ácido acetilsalicílico), Antipirina, Piramidón, Saridón, Optalidón, Helvagit y especialmente los barbituratos utilizados como somníferos. En mi opinión aún no se ha investigado si en estas circunstancias, lo mismo que con los alimentos que se toman a diario, el uso cotidiano no enmascara las alergias (las hace cíclicas). Si se concentra la atención en un alimento determinado en un medicamento, y se excluye, primero, y luego vuelve a tomarse el presunto alérgeno, en ocasiones se consigue la seguridad de si se trata o no de él; ahora bien, cuando se trata de estupefacientes o de somníferos, es necesaria la colaboración del enfermo, y ésta, en general, no se logra cuando se ha desarrollado el vicio. Las pruebas cutáneas en la urticaria crónica dan casi siempre resultado negativo; por el contrario, en algunos casos de urticaria aguda, aunque excepcionalmente, se han conseguido resultados positivos indudables por el método de escarificación (*scratch test*) o por el de la inyección intracutánea. Por ejemplo, E. LEHNER y E. RAJKA (1929) informan de una alergia contra el ácido acetilsalicílico, en la que la inyección intracutánea de esta sustancia no sólo ocasionaba una reacción local intensa, sino también fenómenos generales; también registran el caso de una paciente, alérgica a la leche, que reaccionaba con una reacción local y un choque grave a la inyección intracutánea de 0,05 ml. de Aolan. Finalmente, una sustancia sospechosa puede descubrirse por la prueba de transmisión pasiva según PRAUSNITZ-

KÜSTNER, y este ensayo, además, puede adoptar una forma sugestiva: inyectar intracutáneamente el suero del enfermo a una persona normal y provocar en ésta una reacción urticarial local, por la ingestión del alimento en cuestión o por la inhalación de ciertas sustancias [M. WALZER (1926), A. WALZER y M. WALZER (1927), M. B. COHEN, ECKER, BREITBART y RUDOLPH (1930)]. Los resultados, en conjunto poco satisfactorios, que se obtienen con la prueba cutánea y con la prueba de transmisión pasiva según PRAUSNITZ-KÜSTNER los atribuye H. HAXTHAUSEN (1949), apoyándose en opiniones que se han expuesto repetidamente e incluso se han apoyado en pruebas, a que no se conoce la sustancia activa del alimento o del medicamento; opina este autor que el paso fácil y regular de estos componentes activos desde el tubo digestivo a la sangre habla en favor de que se trata de sustancias de bajo peso molecular, y señala que la deglución de ciertos medicamentos provoca regularmente una urticaria, mientras que las pruebas cutáneas suelen dar resultado negativo. Pero es dudoso que esto pueda explicar la diferencia entre reacción local y desencadenamiento a distancia; pudiera jugar también un papel el modo de administrar el alérgeno, y, en el caso de la prueba de escarificación, la destrucción misma del tejido, de la que hay que esperar una reacción. Es posible que todas las erupciones urticariales, aunque aparezcan provocadas de modos muy distintos, posean un fundamento patogénico común que pudiéramos referir, de acuerdo con las investigaciones clásicas de TH. LEWIS (1927), a sustancias semejantes a la histamina ("sustancias H") liberadas a consecuencia de la excitación de las células cutáneas. La reacción alérgica no sería, pues, sino uno de los estímulos a que podría dar lugar esta liberación de histamina, que habría que suponer favorecida por una predisposición particular. H. KALK (1929) fué el primero en señalar que en los individuos con dermatografismo sube el contenido de ácido clorhídrico libre en el jugo gástrico cuando se provoca la reacción urticarial por una estimulación mecánica persistente de la piel; BR. ROSSE (1941 a) pudo apreciar, en cinco a diez enfermos, una elevación de la histamina en la sangre, y en algunos casos dió también resultado positivo la prueba de transmisión de PRAUSNITZ-KÜSTNER [A. WALZER (1928), E. LEHNER (1932), P. M. TOSATTI (1936) y otros]. Pero, en todo caso, la transmisión local pasiva sólo excepcionalmente se consigue, lo que también puede decirse de otras formas de las alergias denominadas físicas (sensibilidad exaltada para el frío, el calor, la luz ultravioleta), de modo que los autores que sólo han registrado resultados negativos en la prueba

de transmisión pasiva dudan de la existencia de una verdadera alergia física o la consideran como algo excepcional [E. URBACH y PH. GOTTLIEB (1946, pág. 753), H. HAXTHAUSEN (1949)]. Finalmente, para explicar las alergias físicas y psicógenas, que tan mal concuerdan con el concepto de una reacción antígeno-anticuerpo con manifestación patógena, se ha emitido la hipótesis de que el agente físico o psíquico contra el que reacciona el enfermo facilita la reacción de un alérgeno existente en el organismo con un anticuerpo igualmente existente en él (como, por ejemplo, en la hemoglobinuria paroxismal), y que a consecuencia de tal reacción se libera acetilcolina, y ésta, a su vez, sustancias histaminoides. El estado reaccional de tales individuos se designó, de acuerdo con la hipótesis, como "urticaria colinérgica"; debe caracterizarse porque si se les inyecta por vía intracutánea un derivado estable de la acetilcolina (Mecolil o Doril), se producen habones como los que también provoca una inyección de histamina [J. G. KOPKINS, B. M. KESTEN y O. G. HAZEL (1938), J. G. HOPKINS (1949), R. T. GRANT, R. S. B. PEARSON y J. W. COMEAU (1936)]. También G. A. PETERS y J. J. SILVERMAN (1946), como conclusión del estudio de un caso de alergia para el calor, señalan que la acetilcolina debe ser la sustancia que ocasiona la reacción, pero no excluyen la histamina. J. GAY-PRieto (1942), E. RAJKA (1942), M. B. SULZBERGER y R. L. BLUM (1945), F. H. BLUM, R. L. BAER y M. B. SULZBERGER (1946) han conseguido transmitir pasivamente a individuos normales urticarias provocadas por exposición al sol, y O. DIETHELM y colaboradores (1945) han comprobado que con la sangre de enfermos bajo el efecto de estímulos psíquicos se puede contraer el intestino del conejo; todos estos datos, opiniones, correlaciones, indicaciones de analogías más o menos sugestivas no pueden desecharse sin más ni más. Ahora bien, de antemano, nada puede adelantarse de cómo pueden ponerse en conexión con la reacción patógena antígeno-anticuerpo.

Del mismo modo que la urticaria, la eczema puede originarse tanto de modo alérgico como no alérgico; ahora bien, en la eczema la demostración de que se trata de una reacción alérgica es aún más difícil que en las otras formas de alteraciones cutáneas. Tan sólo ha dado, en una serie de casos, resultado positivo la prueba de la sensibilización pasiva de la piel propuesta por E. URBACH y KÖNIGSTEIN que utilizan como líquido transmisor el contenido de vejigas provocadas adrede, por ejemplo, por un emplasto de cantáridas; pero estos resultados resultan muy raros en comparación con el gran número de fracasos, y guardan, además, una sorpresa, a saber, que las reacciones

desencadenadas (en oposición a las transmisiones pasivas de la urticaria alérgica por la técnica de PRAUSNITZ-KÜSTNER) no pertenecen al tipo inmediato, sino al de las reacciones demoradas ("delayed reaction"). También las reacciones que en la eczema alérgica pueden provocarse por la inyección intracutánea del alérgeno son reacciones demoradas, lo que lleva a H. HAXTHAUSEN (1949) a distinguir dos tipos de anticuerpos, los "urticariales" y los "eczematosos", bien porque los anticuerpos mismos difieren o porque su formación y su combinación obedezcan a leyes distintas. La investigación histológica de la piel atacada de eczema no permite decidir si se trata de un proceso alérgico o no. Lo que fundamentalmente se ataca es la epidermis; en las células de las redes de Malpigio se produce un edema intracelular, del que se forman las primeras vesículas microscópicas que van acompañadas de trastornos degenerativos de las células de la epidermis. Simultáneamente se ataca el corion, produciéndose una emigración de leucocitos y linfocitos, que representan infiltrados perivascuales [W. FRIBOES (1924), W. JADASSOHN (1932), G. MIESCHER (1936) y otros)]. No ha podido saberse con seguridad si las alteraciones del corion son de naturaleza secundaria, es decir, si están provocadas por los procesos patológicos de la epidermis. Según investigaciones de J. ROKSTAD (1941) [citado por HAXTHAUSEN (1949, pág. 189)], deben existir dos tipos de reacción eczematosa, uno de los cuales se caracteriza porque predomina la formación de vesículas y juegan poco papel la hiperemia y la infiltración; mientras que el otro tipo se caracteriza por hiperemia e infiltración enérgicas y débil formación de vesículas. La distinción entre estos dos tipos se basa en la observación de que muchos individuos dan respuesta más enérgica a la prueba epicutánea que a una reacción intracutánea, mientras que en otros la relación entre la intensidad de las respuestas es la inversa.

No se sabe si la eczema alérgica se provoca exclusivamente por una reacción intracelular entre antígeno y anticuerpo o por mediación de sustancias semejantes a la histamina liberadas previamente de los tejidos por la reacción inmune. En todo caso, la eczema es una inflamación de la piel, una dermatitis, y si, efectivamente, entre la reacción de inmunidad y la manifestación eczematosa ha de intercalarse una sustancia liberada, ésta habría de tener actividad distinta que la histamina, de modo que el concepto de sustancias H no podría estar ligado a una determinada actividad farmacológica, sino extenderse, en resumidas cuentas, a todas las sustancias tóxicas liberadas por reacciones antígeno-anticuerpo. No se ha podido demostrar la liberación de sus-

tancias estimuladoras de la inflamación en la eczema alérgica, y más bien existen observaciones, según las cuales parece verosímil que la causa inmediata de la erupción sea un proceso que transcurre en las células de la piel. Por ejemplo, J. ROCKSTAD informa que la erupción local puede impedirse si previamente se deja actuar en el lugar de la piel una concentración tóxica del alérgeno, y HAXTHAUSEN (1947) observó que una ligera aplicación de nieve carbónica a personas sensibilizadas puede impedir la reacción eczematosa a sales de níquel o mercurio. Mencionemos en este lugar una última observación. En el apartado dedicado a la fiebre del heno se expuso que puede utilizarse la denominada prueba de agotamiento para decidir frente a cuál de dos especies de polen semejantes está sensibilizado un enfermo. La primera fase de este ensayo consiste en sensibilizar por vía pasiva un lugar de la piel de una persona normal que se somete a la experimentación, inyectándole por vía cutánea 0,1 ml. de suero del enfermo, y después, en el mismo lugar, se inyecta una de las dos especies de polen hasta que resulte negativa la reacción urticarial que inicialmente era positiva, lo que se designa como agotamiento (neutralización) del anticuerpo. Según HAXTHAUSEN (1947 a), tal agotamiento no se produce en la eczema, sino que, por el contrario, las reacciones que sucesivamente se van desencadenando en el mismo lugar no se hacen más débiles, sino más fuertes. Sin embargo, esta contradicción sólo es aparente. En la prueba de agotamiento se sensibiliza solamente un determinado lugar de la piel de un individuo normal con una cantidad mínima del suero que contiene anticuerpos, mientras que en un hombre enfermo de eczema toda la piel se vuelve sensible; sin embargo, el mismo HAXTHAUSEN (1943), en experimentos efectuados en gemelos univitelinos, observó que un trozo de piel normal injertada a un individuo sensibilizado se volvió alérgica, y en estos experimentos se trataba precisamente de reacciones eczematosas.

En la obra de E. URBACH y P. M. GOTTLIEB (1946, pág. 691), el capítulo "Dermatitis (Eczema)" comienza con las palabras: "Ninguna otra palabra de la terminología médica se ha utilizado tan ligeramente y sin sentido crítico como la de "eczema". El término fué mucho tiempo, y sigue aún siéndolo, un verdadero cajón de sastre donde se reunían formas muy distintas de enfermedades cutáneas inflamatorias no diagnosticadas." Pero URBACH y GOTTLIEB no han podido armonizar con dos hechos la propuesta de derogar la voz "eczema" y de sustituirla por otras de significado etiológico; estos hechos son: 1, que la eczema se distingue por un cuadro clínico determinado y por unas

características histológicas concretas, y 2, que la histología puede ser tan diversa, y la diferenciación entre eczemas alérgicas y no alérgicas puede ser tan difícil en los casos particulares que necesariamente ha de fracasar en la práctica la subdivisión etiológica. ¿Qué hacer cuando una incómoda voz de raíz ajena, del tipo de la que nos ocupa, ha adquirido carta de ciudadanía y es tarde ya para excluirla? Como se hizo con los términos alergia, antianafilaxia, agresinas, etc., se las subdivide en tantas posibilidades de aplicación especiales como exija la experiencia. Esto es lo que ha sucedido también con la eczema, como demuestran las clasificaciones de P. BONNEWIE (1939), M. B. SULZBERGER (1940), W. BURCKHARDT (1940), J. H. STOKES (1942), S. EPSTEIN (1944), H. M. ROBINSON (1944). Por su parte, E. URBACH y PH. M. GÖTTLIEB (1946) han propuesto su diferenciación en ocho grupos principales:

1. La dermatitis de contacto (la denominada epidermatitis o epidermitis).
2. La dermatitis alérgica, desencadenada:
 - a) por un alimento.
 - b) por un medicamento.
3. La neurodermatitis.
4. La dermatitis de la infancia.
5. La dermatitides seborreica.
6. Las dermatitides infecciosas y parasitarias.
7. La dermatitis de metabolismo.
8. Las dermatides designadas también, de modo bufo, sencillamente como "ids".

Como, además, la mayor parte de estos ocho grupos se subdividen a su vez, la clasificación se aproxima a una casuística. El autor cede a los dermatólogos el cuidado de penetrar en todos los detalles; él, en el caso de la eczema, también se considera—*sit venia verbo*—nada más que dermópata. Acerca de la diagnosis y tratamiento de las distintas formas de la eczema, se encuentran datos extensos en URBACH y GÖTTLIEB (1946). Únicamente la última categoría exige un comentario.

Bajo la designación de "ids" se conocen exantemas alérgicos que, en general, aparecen con distribución simétrica y que están provocados por alérgenos que ni actúan desde el exterior sobre la piel ni han sido introducidos en el organismo como sustancias desencadenantes de la reacción, sino que se han producido originalmente en el organismo. Las "ids" pueden ser muy distintas en cuanto a la morfología; la

“id” eczematosa no es más que un caso particular. Un experimento en animales puede ilustrar lo esencial de estas reacciones. R. HECHT, M. B. SULZBERGER y H. WEIL (1943) consiguieron obtener por inmunización de conejos con extractos de piel de conejo precipitinas específicas para la piel de conejo, cuando se utilizaba como factor sinérgico toxina estafilocócica. Los autores interpretan su resultado suponiendo que la piel se daña por la toxina, y que a consecuencia de ello da lugar a productos nuevos que actúan como antígenos, y que, de este modo, el conejo se sensibiliza también contra extractos de piel de conejo. H. H. HOPKINS y E. L. BURKY (1944), publicaron experimentos análogos de una autosensibilización local de un enfermo contra queratina del propio organismo, en los que también se utilizó toxina estafilocócica, no como coadyuvante (esta expresión no estaría aquí en su lugar), sino como transformador de una sustancia propia del organismo, y por tanto inactiva, en una sustancia extraña a él y que actúa como alérgeno.

Mucho más frecuentes son las “ids” debidas a una sensibilización intensa de la piel provocada por sustancias producidas en un foco infeccioso alejado y transportadas a la piel por la circulación sanguínea. BRUNO BLOCH (1928) fué el primero que observó, primeramente, en experimentos en animales y a continuación también en el hombre, que cambia la reactividad de toda la piel cuando una infección limitada a un lugar se complica con hongos del género *Trichophyton*; la transformación puede manifestarse como reacción más débil a una reinfección o como una alergización de la piel, que responde a la acción hematogena del material del hongo con una “trichophytid” que ofrece un cuadro de tipo eczematoso, máculo-papuloso, pustuloso, escarlatiniforme o liquenoide, es decir, un cuadro clínico muy variable. Pero existen también exantemas que por su aspecto y aún más por su localización permiten, sin más, diagnosticar un “id”, y son las epidermofítides vesiculares en manos y pies [C. M. WILLIAMS (1927), S. M. PECK (1930), H. BAERMAN (1934), J. H. STOKES y G. V. KULCHAR (1934), E. D. OSBORNE y E. D. PUTNAM (1932), F. WEIDMAN (1937), H. HAXTHAUSEN (1949, pág. 213)]. En especial, han llamado la atención de los médicos las denominadas micosis de los pies, que antes eran relativamente raras en muchos países, pero que modernamente han llegado a ser (en parte por contagio) más frecuentes. Están producidos por un grupo, rico en especies, de hongos filamentosos que se reúnen bajo el nombre común de *Epidermophyton interdigitale*. La infección se adquiere por chapotear en la arena de las playas, y

los hongos se asientan en la piel entre los dedos del pie; comienzan ocasionando un proceso de escamación, que pronto se transforma en una eczema local y puede conducir a erupciones eczematosas en lugares alejados (manos y otros). Los brotes eczematosos con frecuencia pueden dar lugar a recaídas, lo que constituye un síntoma de que no existe ninguna tendencia a una curación espontánea, es decir, al desarrollo de una inmunidad clara, como sucede en los *Trichophyton*, que sitúan en las capas de la piel profundas. Si bien a las infecciones por *Trichophyton*, en especial las localizadas en las capas profundas de la piel, les corresponde el primer lugar en cuanto a la importancia etiológica, hay que tener también en cuenta como causantes de "ids" otros agentes de infecciones, como, por ejemplo, el *Achorion Schönleini*, *Microsporon furfur*, blastomicetos [R. RAVAUT y R. RABEAU (1932)] y también bacterias, especialmente estreptococos [A. WHITFIELD (1921)].

Como criterios para descubrir las "ids" debidas a la acción sensibilizante de las infecciones focales, URBACH y GOTTLIEB (1946, página 782) enumeran los siguientes: 1, en las "ids" casi nunca pueden descubrirse microorganismos; 2, la piel de las personas que sufren de "ids" reacciona casi siempre de modo muy específico frente a extractos de los microorganismos existentes en el foco sensibilizador; 3, el único tratamiento que casi sin excepción conduce al éxito es curar el foco infeccioso que sensibilizó de modo primario o, cuando se supone que el foco se encuentra en las amígdalas, la eliminación quirúrgica de ellas. G. C. ANDREWS y G. F. MACHACEK (1935), de 24 casos, en los cuales la existencia de pústulas en la palma de la mano y en la planta del pie señalaban una "estreptococid", en nueve se observó por la amigdalotomía una curación definitiva, y en tres una mejoría manifiesta; en un caso la eliminación del pus existente en las amígdalas por expresión ocasionó una mejoría del proceso de la piel y, finalmente, la amigdalotomía, la curación del mismo.

Quando se observa un fenómeno nuevo—como sucede con el fenómeno de las "ids" que nos ocupa—y se explica, mecanicistamente; hasta un cierto grado, se intenta deslindar su campo de aplicación. Esto se explica por sí mismo. Pero la experiencia enseña que al hacerlo no suele procederse con espíritu crítico, sino que, simplemente, se intenta subordinar a los nuevos puntos de vista todos los procesos patológicos posibles que no estén suficientemente esclarecidos. Lo mismo ha sucedido con el fenómeno "id". Se ha sopesado y sigue sopesándose si los exantemas del sarampión, de la roseola y de la escarlatina, las

infecciones cutáneas sifilíticas y tuberculosas, el eritema multiforme y el eritema nodoso [J. H. STOCKES (1924)], el acné que acompaña o puede acompañar a la menstruación [E. URBACH (1939)], etc., pudieran incluirse dentro del esquema de la alergización focal. Este desarrollo recuerda vivamente a la expansión de la teoría de las infecciones focales, en especial en la forma particular de la "sepsis oral", según la cual todos los imaginables procesos, graves o benignos, se consideraban como consecuencias de una infección, en sí misma insignificante o clínicamente latente, de las amígdalas, de los dientes, o del apéndice [consúltese R. DOERR (1949), pág. 79 y siguiente]. Ahora bien, es posible que entre la alergización focal y la infección focal exista alguna otra conexión, fuera de la analogía en la extensión, efectuada sin espíritu crítico, de ambos campos de investigación. Sin embargo, resulta sorprendente que entre las enfermedades de la piel designadas como "ids" sea tan difícil descubrir los microorganismos del foco, es decir, que no se trata de infecciones focales, ni incluso cuando el foco primario es una colonia de bacterias, por ejemplo, de estreptococos. Se tiene la impresión de que la alergización focal actúa de modo antiinfeccioso.

El edema angioneurótico fué descrito por primera vez en 1882 por H. QUINCKE bajo la designación de "edema de la piel circunscrito agudo". Reunió una serie de observaciones análogas, que comunicó en 1921, y de las que se deducía que debía tratarse de un cuadro clínico *sui generis*. Por ello, desde entonces, en lugar del término edema angioneurótico se ha usado muchas veces la expresión de "edema de QUINCKE". El substrato morfológico lo constituyen edemas circunscritos de la piel o de las mucosas, es decir, del tejido conjuntivo subcutáneo o submucoso, o de otros tejidos de protección (meninges, sistema nervioso central, nervios periféricos). Estos trastornos se desarrollan rápidamente y también desaparecen con rapidez, de modo que hacen pensar en una salida súbita de líquido probablemente de los capilares tal vez dilatados, extravasación debida bien a una súbita elevación de la permeabilidad de las paredes de los capilares o, como supone E. P. PICK (1922), a consecuencia de un espasmo de las venas; la hipótesis de un bloqueo local por contracción de las venas explicaría la rápida desaparición de las inflamaciones, pero no justificaría porque no reaccionan sino los vasos de un terreno perfectamente circunscrito; esta limitación también alcanza a la hipótesis que atribuye la causa de la formación de los edemas locales al ensanchamiento y aumento de la permeabilidad de los capi-

lares. Añádase que el edema de QUINCKE es potencialmente "ubicuo", es decir, que no está ligado a un determinado lugar; dentro de un continuo de tejido, al parecer perfectamente homogéneo anatómica y funcionalmente, el edema se localiza de modo estricto; la causa de esta "elección de lugar" no se puede explicar actualmente, como tampoco se conoce la causa del fenómeno del exantema fijo causado por medicamentos.

El edema de QUINCKE puede aparecer en el rostro, donde los ojos se obturan por una inflamación en almohadilla de los párpados; las inflamaciones de los labios y de las mejillas dan un aspecto grotesco. No existe prurito, ni tampoco ningún otro síntoma secundario; sólo en los ataques graves se reduce considerablemente la eliminación de orina, y después de haber desaparecido el ataque se produce un flujo de orina transitorio. Sin embargo, el volumen de líquido retenido en los tejidos durante el ataque no alcanza a explicar ni la oliguria ni la poliuria subsiguiente. Debe existir otra conexión causal; pero no se conoce el verdadero fondo del trastorno. La aparición del edema en el rostro no es sino una de las localizaciones posibles. Se han observado también edemas de lengua que impiden el cierre de la boca y edemas agudos de laringe que pueden ocasionar la muerte por asfixia si no se efectúa a tiempo la traqueotomía [P. KÖNIG (1924), y esta localización fatal puede presentarse con frecuencia en varias generaciones sucesivas [E. HANHART (1940), A. H. FINEMAN (1940)]. En otro lugar se ha tratado ya del edema estenosante del intestino (véase página 112) y existe la suficiente experiencia clínica para suponer con fundamento que el sistema nervioso (en primer lugar las meninges, pero también la sustancia de centros y nervios periféricos) puede también sufrir este edema [T. OLIARO (1933), H. QUINCKE (1921) y otros].

Como en la urticaria y en la eczema, en el edema de QUINCKE el estudio teórico, diagnóstico y terapéutico se complica por el hecho de que el cuadro de síntomas no ofrece ningún punto de apoyo para saber en cada caso si el trastorno es o no de etiología alérgica. Que en casos concretos se trate de una alergia, parece muy probable por el hecho de que el edema aparezca después de la inyección de un alimento determinado (carne de cerdo, carne de bovino, pan, harina de trigo, zarzamoras, huevos, leche, etc.) o, en ocasiones, después de tomar cierto medicamento (yodo, antipirina, aspirina, tanino, salvarsán). Si en tales casos los edemas aparecen en los labios o en la lengua, puede pensarse en un desencadenamiento por contacto; si están

localizados en el intestino, en una alergia alimenticia, y si se limitan a la laringe, en una reacción provocada por vía hematógena; pero se trata sólo de analogías y permanece dudoso el tipo efectivo de la acción del alérgeno, y tanto más cuanto que se han registrado también fenómenos vinculados al sistema nervioso central y desencadenamientos por la inhalación de humo de tabaco [S. SILBERT (1940)]. El problema de cuál sea la causa por la que una alergia de la piel tan pronto se manifieste como eritema, como urticaria, como eczema o como edema de QUINCKE, queda sin contestar; este problema ha encallado en el pantano casuístico. Esto atañe especialmente al edema de QUINCKE, ya que en este tipo de las reacciones cutáneas alérgicas es más difícil que en los otros concebir el mecanismo del proceso patológico como una reacción alérgeno-reagína producido en células, pues es totalmente inseguro cuáles sean las células que puedan tomarse en consideración como portadores de las reaginas; resulta además incomprensible por qué entre las células del tejido subcutáneo o de las submucosas sólo las de un determinado lugar, que varía de un caso a otro, se sensibilizan; y la aparición y desaparición del edema tampoco puede explicarse, como en el caso de la urticaria, por la acción intermediaria de una sustancia liberada de los tejidos por la reacción alérgeno-reagína. Se opina que en la aparición del edema de QUINCKE pueden cooperar, en mayor grado que en otras alteraciones alérgicas de la piel, los factores psíquicos como estímulos favorecedores de la reacción. A lo que puede oponerse que el edema angioneurótico se ha observado también en perros por ST. VAN LEEUWEN (1931) y J. PHILLIPS (1922).

CAPÍTULO VI

DIAGNOSIS

No existe ningún síntoma que sea patognomónico para todas las alteraciones alérgicas; cualquiera de los síntomas pueden faltar en un caso concreto y todos ellos pueden desarrollarse tanto a consecuencia de una reacción alérgica, como por cualquier otra causa. Lo anterior no solamente es válido para el asma bronquial, la conjuntivitis, la rinitis, la urticaria, la eczema, el edema de QUINCKE, etc., sino también para la eosinofilia de la sangre (el número de eosinófilos en algunos ataques alérgicos sube hasta constituir del 5 al 10 e incluso el 30 por 100 de los leucocitos), para las eosinofilias de las secreciones de las mucosas enfermas (secreciones conjuntival, nasal, bronquial, vaginal) y para los criterios de las denominadas crisis hemoclásicas, en especial el brusco descenso de leucocitos (reducción en un 30-50 por 100 del número de leucocitos; consúltese pág. 113).

A pesar de ello, en ocasiones puede establecerse—a menudo con facilidad—el diagnóstico de si se trata de una reacción alérgica cuando, además de los síntomas clínicos, se consideran de cerca las circunstancias en que se produjo la enfermedad y, en especial, los datos de anamnesis. Muchos enfermos han experimentado antes uno o más ataques del mismo tipo, y no sólo informan de ello de modo espontáneo, sino que, con frecuencia, están en situación de facilitar datos correctos sobre la naturaleza de la sustancia desencadenante. El diagnóstico de la polinosis, debido a la repetición anual de los ataques en una determinada estación del año, casi nunca ofrece dificultades, ni aun tratándose de un primer ataque; asimismo, la coincidencia de los trastornos con la ingestión de un alimento poco frecuente o con la toma de un determinado medicamento, se impone incluso a personas poco inclinadas a la autoinspección. Además, la anamnesis con frecuencia informa de si el paciente está expuesto por su profesión a determinados contactos sensibilizantes (inhalaciones de sus-

tancias asmógenas, trabajo con determinadas drogas o productos químicos) y de si en su familia o en su ascendencia se descubren casos de reactividad alérgica. Se entiende que siempre que exista sospecha de un ataque alérgico hay que excluir otras posibles causas de los trastornos observados (por ejemplo, en los síntomas gastrointestinales, envenenamientos o cálculos biliares; en los casos de asma, estenosis traqueales, alteraciones graves de la cavidad nasofaríngea, etc.).

Las manifestaciones de los pacientes con respecto a la sustancia desencadenante, incluso cuando se expresen de modo muy determinado, deben recibirse con reservas. Es muy fácil confundirse. En efecto, ESKUCHEN informa de un enfermo que, regularmente, después de consumir un bistec sufría un acceso grave de asma, y consideró la carne como la sustancia perjudicial, cuando su reactividad se dirigía contra la cebolla utilizada como condimento. Los molineros y los comerciantes en granos reaccionan frecuentemente a la inhalación de harina o de polvo de cereales, sin que muchas veces estén sensibilizados contra los componentes normales de los cereales (fitoproteínas), sino contra impurezas circunstanciales (sustancias procedentes de parásitos del cereal) [FRUGONI y G. ANCONA (1925), G. ANCONA (1923), STORM VAN LEEUWEN (1926)]. Además, la alergia puede ser poliespecífica, es decir, pueden desencadenarse ataques (y, no rara vez, incluso de distintos tipos clínicos) en un mismo individuo por sustancias distintas; por ejemplo, asma a consecuencia de la inhalación de un determinado polen y urticaria por la degustación de fresas. Con frecuencia sólo se descubre el verdadero estado del asunto después de observar al paciente durante largo tiempo o después de haberle confiado a él mismo la observación, poniéndole alerta, pero sin hacerle ninguna sugerencia concreta.

E. URBACH y PH. M. GOTTLIEB (1946), en un apéndice a su obra *Allergy*, dan un ejemplo de cómo habría que proceder al hacer la historia de un enfermo de alergia. Aparte de los datos personales, hay que recoger información sobre las molestias principales del enfermo, sobre la historia de su enfermedad actual, sobre los antecedentes de la misma (enfermedades alérgicas de la infancia, enfermedades de su infancia, gusanos intestinales, trastornos gastrointestinales, anomalías de metabolismo, operaciones sufridas, tratamientos por suero, en las mujeres perturbaciones de la menstruación, complicaciones del embarazo), sobre los antecedentes familiares de alergia: sobre el hogar del enfermo (en especial sobre su dormitorio), sobre la profesión del enfermo, sobre sus aficiones, sobre su alimentación,

sobre los medicamentos que toma con frecuencia y sobre su estado psicossomático, sobre el resultado de la exploración física y sobre las infecciones focales que pueda tener. En tal obra se detallan aún más a fondo todos estos puntos, de modo que se consigue una visión acerca de "todo lo que pudiera ser necesario tomar en consideración". Se trata, evidentemente, de un formulario impreso, en el cual los dermatólogos sólo han de llenar algunas partes, mientras que en muchas otras sólo hay que subrayar lo "pertinente". Ahora bien, si no se tratara solamente de la respuesta a preguntas que se dirigen al enfermo, sino también de investigaciones que hay que plantear primero, sería excesivo el tiempo que habría que dedicar a cada paciente. En una clínica de enfermedades de la piel se da la posibilidad de hacerlo; en la visita domiciliaria o en la consulta del dermatólogo apenas es posible efectuar un trabajo sistemático, y hay que compensar lo incompleto del estudio (como con frecuencia sucede en la diagnosis interna) por el ojo clínico del médico experimentado y por la prolongación del período de observación. Para el asma bronquial (incluyendo la rinopatía y la polinosis), URBACH y GOTTLIEB facilitan un cuadro especial de preguntas y exigen también de los niños datos con respecto a su vida en la casa paterna, las condiciones del jardín de la infancia y de la escuela, castigos que se aplican, fenómenos nerviosos, etc.

La administración, sin conocimiento del enfermo, de la sustancia que se supone culpable de la alergia (administración con la comida, ingestión de un medicamento en un sello con una designación falsa, poner en contacto la piel con la sustancia convenientemente enmascarada, etc.), aunque en caso de resultado positivo tiene el carácter de experimento con fuerza demostrativa, sólo puede autorizarse o disculparse cuando la intensidad de los ataques anteriores y la consideración de la dosis aplicada a la prueba y el modo de incorporación permiten asegurar que no se corre ningún peligro inmediato. En general, el médico, para ponerse a cubierto de una eventual exigencia de indemnización, debe emprender las pruebas necesarias para determinar la sustancia desencadenante, contando con la aprobación del enfermo, al que debe informar del fin y consecuencias del proceso. En cuanto sea posible debe impedirse que la reacción de diagnóstico repercuta sobre la totalidad del organismo o sobre órganos totalmente sensibilizados, e intentar las conclusiones deseadas mediante una aplicación local apropiada del alergen sobre zonas bien delimitadas de

tejidos a los que se llegue fácilmente (superficiales). Este fin lo cumplen las pruebas sobre las mucosas y sobre la piel.

I. *Pruebas en la mucosa (pruebas epimucosas).*

a) Pruebas intranasales. Están indicadas en las rinopatías aisladas, cuando dan resultados negativos los ensayos cutáneos o intracutáneos [E. URBACH (1933)]. El alérgeno puede aplicarse a la mucosa nasal, en forma de polvo seco, con un micropulverizador [E. URBACH (1935, pág. 243)] mediante un asa de platino, o bien en toques. Cuando a los diez minutos de la aplicación se produce un prurito violento acompañado de rinorrea, se considera que la reacción es positiva.

b) La reacción conjuntival u oftálmica propuesta por WOLFF-EISNER y A. CALMETTE para las pruebas de tuberculina, y por W. P. DUNBAR para la fiebre del heno, y utilizada posteriormente por A. F. COCA (1920), A. DE BESCHE y otros en otras formas de alergia. Consiste en la instilación de disoluciones diluidas del alérgeno en el saco conjuntival. En la prueba de la tuberculina, la reacción positiva aparece al cabo de algunas horas y alcanza su máximo a las veinticuatro, remitiendo después. Tratándose de otros alérgenos, la reacción transcurre más rápidamente. Cuando la respuesta es fuertemente positiva, la conjuntiva de los bulbos y párpados se enrojece de modo intenso y segrega abundantemente, el párpado puede ponerse edematoso y experimentarse un prurito y escozor violentos. Se propuso una variante para los casos de alergia contra pelo de animales o contra alérgenos epidérmicos; según DE BESCHE, por ejemplo, en un caso de asma al caballo, basta tocar un caballo con un dedo y después aplicarlo suavemente a la conjuntiva de la persona que se explora; cuando el individuo es alérgico contra el contacto con caballo, reacciona con enrojecimiento e inflamación de la conjuntiva y con una sensación de ardor o de prurito del ojo.

Para evitar la posibilidad de una lesión del órgano de la vista, el autor siempre se ha pronunciado en contra de la aplicación de esta prueba en medicina humana, y se mantiene como antes en este punto de vista porque no entiende por qué han de ponerse en peligro los ojos cuando puede disponerse de otras pruebas. Tal ensayo sólo estaría justificado cuando la reacción oftálmica pudiera descubrir un peligro de vida para el paciente, para cuyo diagnóstico no se dispusiera de ninguna otra prueba. Ahora bien, esto es lo que, efectivamente, afirma

W. H. PARK (1913). Cuando haya de inyectarse un suero curativo y se sospeche que exista una sensibilidad máxima contra el suero de caballo, debe instilarse, según PARK, una gota del suero en el saco conjuntival inferior; cuando al cabo de diez minutos no aparece ninguna reacción (prurito, ardor, enrojecimiento), puede aplicarse el suero, aunque la prueba cutánea resulte positiva, pues éstas no dan indicación en tales casos de la reactividad constitucional peligrosa. Ahora bien, resulta más que dudoso que estos viejos datos sean correctos. El grado máximo de sensibilidad contra el suero de caballo corresponde, como es sabido, a los denominados asmáticos al caballo y a tales individuos no se les debe inyectar nunca suero de caballo, a no ser que la inyección del suero curativo se considerara necesaria para conservar la vida y sea grave el peligro que suponga una desensibilización preventiva [consúltese R. DOERR (1950, págs. 159 a 163)]. Sin embargo, muchos autores se inclinan, sin un fundamento suficiente a la aplicación de la reacción oftálmica, como, por ejemplo, B. W. T. VAUGHAN, R. CHOBOT, H. DUNDY y N. SCHAFFER (1940), H. SCHERMAN y B. BARON (1944) y otros. El hecho de que los fenómenos que se provocan en el ojo puedan reducirse por la instilación de una o dos gotas de una disolución de epinefrina (1:1000), no es ninguna razón para aplicar esta prueba, y que la reactividad de la conjuntiva pueda ser diez veces más fuerte que la de la piel (SHERMAN y BARON), constituye una contraindicación.

c) La investigación de la sensibilidad de la mucosa de la boca (prueba bucal). Se aplica cuando se sospeche que la mucosa de la cavidad bucal esté sensibilizada por elixires, pastas dentífricas, material de prótesis o por el relleno de cavidades de los dientes, y hayan resultado negativas otras pruebas; también medicamentos administrados *per os* puedan causar tales sensibilizaciones aisladas de la boca y de la lengua. Las reacciones que se producen a consecuencia de la aplicación local del alérgeno aparecen, por término medio, al cabo de treinta o cuarenta minutos, y consisten, en general, en eritema y edema, más rara vez en la formación de úlceras y necrosis, y sólo excepcionalmente en la formación de vesículas. Pueden encontrarse más datos en L. GOLDMAN y B. GOLDMAN (1944), P. BLANK (1943) y E. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 185).

d) Prueba bronquial. Fué recomendada por A. PEIPERS (1931) y aplicada, desde 1935, por E. URBACH para el descubrimiento de distintos alérgenos de inhalación (polen, harina, polvo, pelos de animales, etcétera). Para este fin, los alérgenos deben aplicarse en disolución,

debiendo procurarse que el disolvente no contenga ninguna sustancia irritante; URBACH y GOTTLIEB utilizan extractos obtenidos con una disolución de sal común en glicerina, que pulverizan con un microinhalador impulsado eléctricamente, y en esta forma finamente dispersada se hace inspirar el alérgeno por el explorando, sentado delante del aparato. Se debe comenzar con una dilución del alérgeno al 1:1000, y cuando después de aspirarlo durante una hora la respiración no se dificulta, se eleva la concentración del alérgeno al 1:100, y, finalmente, al 1:10, tomando la precaución de no ensayar sino una concentración por día para precaverse de reacciones demoradas. Las reacciones pueden variar desde dificultad respiratoria hasta un ataque acusado; cuando produzcan desasosiego, puede hacerse inhalar epinefrina nebulizada; sin embargo, no debe inyectarse epinefrina, ni administrarla nebulizada, en las horas que preceden a la prueba para evitar que inhiba la reacción.

La prueba bronquial puede desencadenar un ataque grave de asma, y por ello sólo debe aplicarse cuando otros ensayos hayan resultado negativos y a pesar de ello exista fundada sospecha de una alergia por inhalación. F. A. STEVENS (1934) observa que de 410 casos con reacciones cutáneas negativas, diez reaccionaron con asma en la prueba de inhalación, y por otra parte, que de 39 enfermos con reacciones cutáneas fuertemente positivas sólo siete reaccionaron con asma en la prueba bronquial.

En el campo de las alergias por hongos, la regla es que den resultado negativo las pruebas cutáneas, mientras que las pruebas bronquiales descubran los alérgenos desencadenantes de la reacción. Ahora bien, no puede dudarse de que los mohos o sus esporas que flotan en el plancton atmosférico provocan estados alérgicos, y que de modo análogo el polen u otras partículas de polvo desencadenan reacciones pulmonares o bronquiales [L. O. DUTTON (1945), G. J. DULMSTEIN (1945) y otros]. Los hongos que hay que tener en cuenta pertenecen a diversos grupos botánicos (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Chaerotomium*, *Cephalosporium*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Homodendron*, *Monilia*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Ustilago*, *Torula*, *Blastomyces*) y, en general, no son infecciosos, sino que, como el polen, sólo actúan provocando alergia. La primera prueba bronquial efectuada con esporas de *Chaerotomium* y *Penicillium* fué efectuada por C. H. BLACKLEY (1873) sobre sí mismo; pero la prueba resultó tan dura que desistió de continuar en pruebas propias el estudio del problema. Los epígonos de BLACKLEY acordaron los siguientes criterios diagnósti-

cos: *a*) el hongo debe existir en el ambiente inmediato al enfermo (en su casa o en su lugar de trabajo); *b*) los ataques deben cesar cuando el enfermo se aleja de su medio o cuando los factores meteorológicos reducen el contenido en el aire de muestras de hongos; *c*) se provoca un ataque por pruebas nasales o bronquiales o por inyección del alérgeno; *d*) reacción cutánea acusadamente positiva frente a las esporas del hongo, y *e*) transmisión pasiva local de la reactividad con ayuda de la prueba de PRAUSTNIZ-KÜSTNER. Estas exigencias son relativamente severas; es manifiesto que *a priori* se tiene por improbable que las alergias puedan estar provocadas por sustancias tan extendidas como los mohos y sus esporas. Sin embargo, las circunstancias fundamentales se asemejan a las que se dan con el polen de las plantas, sólo que en éste las posibilidades de desencadenamiento se limitan a una época restringida del año, mientras que las alergias por hongos, aunque presentan variaciones anuales, éstas no son tan acusadas. Los recuentos de las especies de esporas más importantes pueden efectuarse exponiendo un portaobjetos con superficie adhesiva al aire y determinando microscópicamente los tipos de esporas, o dejando depositar las esporas sobre un medio nutritivo y cultivándolas O. G. DURHAM (1933, 1941), S. M. FEINBERG y H. T. LITTLE (1936)].

En lo que respecta a la obtención de extracto de hongos con fines de diagnóstico hay que exigir, en primer lugar, que no contengan ninguna sustancia que por sí misma sea irritante o actúe sobre las mucosas bronquiales o sobre la piel. Tales sustancias pueden proceder de los medios nutritivos en que se cultivaron los hongos, ya que muchas suertes de peptona que se encuentran en el comercio pueden contener hasta 0,003 g. de cloruro de histamina en 100 g. de peptona [M. T. HANKE y K. K. KOESSLER (1920)]; contra ello es posible ponerse a cubierto por el empleo de peptonas que con seguridad estén exentas de histamina. Pero también es posible que las sustancias irritantes procedan de los hongos o de sus esporas o que se haya originado por los métodos de extracción aplicados. Pero W. A. SELIE (1944) observó que en el caldo en el que se habían cultivado *Aspergillus niger* o *Alternaria tenuis* no se descubría ni histamina ni sustancias histaminoides, y lo mismo podía decirse de los líquidos en que se habían lavado los hongos y de los extractos concentrados.

En segundo lugar, los preparados que van a aplicarse en las pruebas deben contener los alérgenos en forma lo más concentrada posible, y éstos estar valorados biológicamente. Sin embargo, hasta la fecha no se ha logrado este propósito. H. E. PRINCE y M. B. MORROW (1944)

comprobaron que una parte considerable de la capacidad alergénica se pierde en la preparación y que difieren los datos acerca de cuál sea el método óptimo; y en 1949 H. E. PRINCE y sus numerosos colaboradores comunicaron que por la precipitación de extractos acuosos de *Alternaria* por nueve veces su volumen de acetona habían obtenido preparados más activos que ningún otro de los que hasta la fecha ellos habían investigado. Cinco individuos, sensibilizados a la *Alternaria*, dieron siempre reacciones cutáneas positivas con el preparado diluido al 1:1000, en tanto que dos individuos con alergia de otra etiología y cuatro personas normales no reaccionaron. Esto suena, naturalmente, de modo muy distinto que la referencia pesimista del "Comitee of Allergists" de 1944, que se planteó la tarea de tomar posición acerca de las causas hasta entonces desconocidas de la fiebre del heno y del asma con especial consideración de las esporas de hongos existentes en el placton aéreo, y que llegaron a la conclusión de que estos agentes no podían ser la causa de la fiebre del heno "X" ni del asma. Pero los resultados comunicados en 1949 por H. E. PRINCE y colaboradores se refieren sólo a una especie de hongos (*Alternaria*), y el número de personas examinadas fué pequeño. Hay, pues, que esperar el desarrollo de las cosas y, especialmente, si en vista de los resultados de las reacciones cutáneas puede prescindirse de los ensayos nasales y bronquiales; después de todo lo que se sabe acerca de la "elección de órgano" y la "elección de lugar" de las reacciones alérgicas, resulta extraordinariamente improbable que la reactividad de la piel pueda constituir un indicador suficiente y admisible para cualquier forma de alergia que se manifieste en otro lugar. Con respecto al problema de las alergias por hongos también ha tomado la palabra FRANK K. HANSEL (1949); pero ha utilizado, para efectuar las pruebas cutáneas, un preparado que obtuvo de una mezcla de *Alternaria*, *Homodendrum*, *Helminthosporium*, royo y tizón, de modo que no podía descubrir la especificidad de una determinada alergia por hongos; sin embargo, precisamente la demostración de alergias mono-específicas a hongos, tal como se efectúa por H. E. PRINCE y colaboradores, es lo que nos ha convencido de que existen realmente las alergias por hongos y de que causan estados semejantes al asma por la fiebre del heno o a la fiebre bronquial. El estado del problema es algo distinto del de las alergias por polen, en las que bastó la mera observación de las circunstancias epidemiológicas para dirigir hacia el camino justo (catarro estival).

Desde las investigaciones fundamentales de R. A. KERN (1921)

y R. A. COOKE (1922) sabemos que el denominado "polvo de habitación" cuenta entre los más importantes alérgenos por inhalación. Sin embargo, en este caso el ensayo bronquial sólo se efectúa separando el paciente del medio cargado de alérgeno y devolviéndolo a él, y si no contentándose con pruebas cutáneas (véase éstas).

e) La prueba intestinal o la administración de la sustancia sospechosa está indicada cuando los ataques aparecen después de tomar alimento o después de ingerir un medicamento. En otro lugar se señaló que especialistas competentes (en oposición a opiniones anteriores) consideran prácticamente sin valor los resultados de las pruebas cutáneas. Si defendemos esta opinión, actualmente dominante, parece lógico que lo que hay que intentar es reducir las posibilidades con que haya que contar (en cada caso, *a priori*, numerosísimas) mediante una anamnesis profunda y un prolongado período de observación en ocasiones con la ayuda del enfermo. Procediéndose así basta la exclusión de la sustancia sospechosa, y si se desea una confirmación, la vuelta a ingerirla, para conseguir certeza respecto a su papel. Cuando de este modo no se consiga el objetivo, puede recurrirse a otros métodos que, sin embargo, exigen más tiempo y resultan también más incómodos para el paciente.

Uno de estos métodos se designa con eufemismo como dieta de prueba (*trial diet*), pero que consiste en comenzar administrando al paciente únicamente las calorías necesarias para que no perezca de hambre, pero exentas con seguridad de alérgenos, y después se va añadiendo, de día en día, uno de los alimentos representados en la alimentación habitual del enfermo, de modo que, finalmente, si no se ha producido anteriormente ninguna reacción (asma, jaqueca, urticaria, eczema), se pasan a considerar también hidratos de carbono, grasas, sales, especias, aceites esenciales (por ejemplo, los contenidos en dulces aromatizados, en gomas de mascar, en limonada). Los autores que han tomado partido por esta prueba [O. H. BROWN (1922), A. F. R. ANDRESEN (1925), W. S. VAN LEEUWEN (1925), W. H. OLMSTED, C. G. HARFORD y S. F. HAMPTON (1944)] han respondido de modo distinto a si debe comenzarse por una dieta de 300 a 400 gramos de azúcar disueltos en agua, por una mezcla de aminoácidos puros o, incluso, por simple agua de arroz; y después, cuando se procede a añadir cada día un nuevo alimento que, según la experiencia, rara vez actúa como alérgeno (arroz cocido, patatas solas), también difieren en el orden en que los introducen. En todo caso, la denominada dieta de prueba se considera por el enfermo como una exi-

gencia, de modo que no es de admirar que muchas veces se aparte de ella y, en otros casos, como índice de la incapacidad del médico que sigue el camino más fastidioso para ahorrarse observaciones y reflexión. Y, finalmente, este procedimiento, al parecer tan metódico, puede fracasar cuando se trate de un alimento que se toma diariamente y el paciente se encuentre precisamente en la fase de la "alergia enmascarada" (véase pág. 118).

Mejor fundado está el plan de dietas exentas de alérgenos (*elimination diets*) propuesta por A. H. ROWE (1937, 1944), aunque sólo sea por la razón de que no solamente impide que los enfermos padezcan hambre, sino que les prescribe un régimen con las cantidades suficientes de proteínas, hidratos de carbono, combinaciones inorgánicas, vitaminas y el número necesario de calorías. Pero como cada una de tales dietas debe mantenerse durante dos semanas, presenta dificultades invencibles para las personas que comen en restaurantes o en pensiones. Por lo demás, refirámonos al capítulo, citado en otro lugar, de H. J. RINKEL, TH. G. RANDOLPH y M. ZELLER (1950), que, aunque **está ideado para adaptarse a las circunstancias americanas**, que, como **es sabido, son muy peculiares** en lo que respecta a la alimentación, *mutatis mutandis* puede adaptarse al género de vida de las poblaciones de los países europeos. Numerosas publicaciones informan de que por el procedimiento de la "dieta de eliminación" puede determinarse en muchos casos cuál es el alimento o el producto de degustación peligroso. Pero puede también suceder que el paciente reaccione en un momento dado frente a dos o más sustancias con síntomas gastrointestinales; lo que, naturalmente, complica el análisis de una de estas alergias poliespecíficas a alimentos. Además, en el curso de la vida de un individuo muy propenso a la alergia pueden aparecer nuevas alergias alimenticias, lo que obliga a poner de nuevo en marcha el difícil aparato de la "dieta de alimentación". Afortunadamente, tales "alérgicos de profesión" saben cuándo de pronto no pueden tomar un alimento, por ejemplo, riñones de ternera o hígado de ternera, sin que, transcurrido el tiempo que él conoce, le afecte el trastorno abdominal, que también le es familiar. Tales expertos pasivos rara vez dudan de qué es lo que han de evitar y lo que les hace daño.

2. Pruebas cutáneas.

Pueden clasificarse en pruebas epicutáneas (epidérmicas) o pruebas de contacto y en pruebas cutáneas o traumáticas. No existe una deli-

mitación clara entre los dos métodos; entre uno y otro puede situarse el procedimiento recomendado por E. MORO y F. HAMBURGER para determinar la sensibilidad contra la tuberculina, y que consiste en frotar con la pomada que contiene la tuberculina una zona de piel del esternón previamente desengrasada con éter, procedimiento expeditivo e indoloro que se ha utilizado especialmente en las pruebas sobre poblaciones de escolares.

a) Completamente exentas de influencias mecánicas están las pruebas mediante las cuales se determina la sensibilidad anormal de la piel frente la luz solar, y mediante las cuales se analiza, simultáneamente, cuál es la porción del espectro solar a que se deba predominantemente la lesión de la piel. E. URBACH y PH. M. GOETTLIEB (1946, pág.179) recomienda para este fin un juego de nueve vidrios de un espesor de 0,5 mm., coloreados de modo que dejan pasar toda la luz con la excepción de las radiaciones de una longitud de onda de 3750, 4250, 4750, 5000, 5700, 6000, 6300 y 6750 Angström, mientras que el vidrio noveno es permeable para toda la parte visible del espectro y para todos los rayos ultravioletas. Los vidrios se sostienen en un soporte de cartón y las zonas de la piel inmediatas se protegen con papel negro. Como testigo se utiliza una persona de sensibilidad normal para la luz, en las que sólo debe provocarse un débil enrojecimiento en los dos lugares cubiertos por dos de los primeros vidrios; el enfermo sensible para la luz reacciona, por el contrario, en ambos lugares con una fuerte inflamación local o en los lugares cubiertos con los otros vidrios aparecen también reacciones que significan que está sensibilizado contra la luz azul, verde, amarilla, anaranjada y roja del espectro visible. Como el ensayo sólo puede efectuarse en un día claro y el enfermo, así como la persona testigo, deben estar por lo menos dos horas sentados en reposo, se ve que la posibilidad de aplicar la prueba es muy limitada. A esto debe añadirse que con frecuencia la sensibilidad para la luz no se pone de manifiesto en un solo ensayo, sino que sólo aparece después de efectuar varios experimentos o en circunstancias especiales (sudor, consumo de alcohol). Las pruebas de la alergia frente a otros agentes físicos (frío, presión, dermatografismo) no exigen consideración especial.

b) Una prueba muy semejante a la descrita para descubrir la alergia contra la luz, es el método de los parches (*patch test, Lappchenmethode, prueba de eczema*) que, con el fin de eliminar efectos traumáticos en la prueba, propuso, en 1894, J. JADASSOHN y, posteriormente, utilizó en gran escala BUNO BLOCH. Ahora bien, es completamente

te evidente que debe comenzarse por orientar la sospecha, en lo posible, hacia un determinado alérgeno, practicando a este fin una anamnesis minuciosa (teniendo a la vista un cuestionario análogo al considerado en otro lugar, págs. 139 y siguiente) y no intentar sujetar el caballo por la cola, iniciando el procedimiento de diagnóstico con pruebas cutáneas. Debe continuar siendo necesario recordar estos puntos, por lo demás en sí mismos evidentes, de no ser superfluas las advertencias de autores antiguos y recientes [H. STAUFFER (1930), URBACH y GOTTLIEB (1946, págs. 156 y siguiente). Por lo demás tal vez deba culparse a BRUNO BLOCH de la aplicación sin orientación de la prueba de los parches cuando recomendó apreciar "hipersensibilidad *general*" de la piel por la aplicación de esencia de trementina al 50 por 100, de disolución alcohólica de quinina al 1 por 100, de disolución de formol al 3,5 por 100, de tintura de árnica, de disoluciones acuosas de sublimado al 1 por 100, de yodoformo, de hojas de primula o de esparadrapo.

La técnica de la prueba de los parches difiere según las propiedades de la sustancia que debe ensayarse. Si se trata de disoluciones acuosas o alcohólicas se humedecen trocitos de lienzo o de papel de filtro de 0,5 cm. de diámetro que se fijan mediante un trozo grande de esparadrapo sobre la piel. Los polvos se aplican directamente sobre una pequeña zona de piel y después se cubre con papel encerado o celofán y finalmente se fija por un esparadrapo algo grande. Si se han de ensayar telas deben humedecerse antes de la aplicación. Con los esmaltes de uñas, las barras de labios y otros cosméticos pueden pintarse directamente pequeñas zonas de la piel. Habitualmente la sustancia que se ensaya se deja actuar durante veinticuatro horas; los cosméticos, cuarenta y ocho horas, y los tejidos, de dos a cinco días; sin embargo, cuando se trate de hojas de plantas o de oleorresinas no debe prolongarse el contacto más de una hora, pues si no las reacciones pueden llegar a ser demasiado fuertes. Debe tenerse en cuenta que muchos enfermos resultan ya sensibles para el esparadrapo utilizado para fijar la muestra y que debe aplicarse celofán y suertes de colodión que no sean irritantes [N. GROLNICK (1936), J. G. DOWNING (1941)]. Este método simple de los parches se ha modificado de diversos modos; por ejemplo, en forma del método de los parches con mira de B. P. GUILD (1939), que permite no sólo la observación del curso de la reacción, sino corregir el pH que puede estar influido por la secreción de la piel.

Las reacciones provocadas por la prueba de los parches no suelen estar bien desarrolladas sino al cabo de veinticuatro a cuarenta y ocho

horas; son, pues, "reacciones tardías" (*delayed reactions*). Según la gravedad se distinguen cuatro grados que pueden señalarse o registrarse por el número de signos más. Por ejemplo, simple enrojecimiento (+), 2, enrojecimiento, inflamación y aparición de nódulos (++) , 3, enrojecimiento intenso e inflamación, numerosos nódulos y vesículas (+++) y 4, grandes vejigas confluentes (++++). Como muchas sustancias actúan de modo tóxico o irritante sobre la piel normal cuando se aplican a concentración excesiva, se han reunido los datos determinados empíricamente en tablas especiales de concentraciones; por ejemplo, las de K. SCHREINER en el tratado de W. BERGER y HANSEN (pág. 632 y sig.) y las de E. URBACH y PH. M. GOTTLIEB (págs. 890 y sigs.) (la tabla citada en segundo lugar se extiende a más de 800 sustancias). En general las pruebas de los parches se efectúan en una de las dos caras del antebrazo, pero muchos especialistas usan el brazo, la espalda, el muslo, o el pecho [J. G. DOWNING (1943)]. Cuando el paciente se encuentre en la fase aguda de una dermatitis no debe efectuarse la prueba. Si la reacción aparece el cabo de varios días no debe considerarse, en opinión de URBACH y GOTTLIEB, "como reacción", sino como síntoma de que el enfermo se ha sensibilizado por la prueba lo que según los autores citados no debe ser demasiado raro (*not extremely unusual*); lo que, si es cierto, debe impedir efectuar tanto ésta como otras pruebas cutáneas a no ser que lo exija necesariamente el interés del enfermo. De todos es sabido que este principio no se tenía antes en cuenta y no cabe tampoco duda de que aun hoy no se obedece en la medida que se debe; y, así, URBACH y GOTTLIEB en otro lugar (pág. 197 de su obra) han de recomendar que no se efectúen más de diez pruebas de parches simultáneas por la "posibilidad de una acumulación" y además que se recomiende al enfermo que se separe el parche inmediatamente que experimente dolor o prurito en el lugar de la aplicación. ¿Cómo puede el médico apreciar si el resultado de la prueba es positivo o negativo?

Volvamos a dejar la palabra a especialistas de competencia reconocida porque aparte de su experiencia hemos de tener en cuenta que no deben tender a enjuiciar de modo negativo un método recomendado por las primeras autoridades (J. JADASSOHN, BRUNO BLOCH) y utilizado muy frecuentemente por los colegas de especialidad. Y, por leerse en URBACH y GOTTLIEB (obra citada, pág. 176), debe subrayarse ante todo "que la prueba de los parches—como los otros tipos de pruebas cutáneas—, si bien es *específica* no tiene necesariamente valor para el diagnóstico". Con otras palabras, una reacción positiva no puede

considerarse como prueba absoluta de que la sustancia aplicada sea el agente etiológico que causa el trastorno al enfermo, ni un resultado negativo permite excluir definitivamente esta posibilidad. Genuinamente no es de extrañar, puesto que muchas alergias que se manifiestan como dermatosis no se provocan de este modo porque la sensibilización no se verifica de fuera a dentro, sino de dentro a fuera. Por ello no puede esperarse que mediante una prueba de contacto, como lo es la prueba de los parches, haya de descubrirse necesariamente el agente causal. Esta es también la razón por la que las pruebas cutáneas han perdido todo valor para el diagnóstico en las alergias por alimentos.

La prueba tiene más sentido cuando antes de distribuir los trabajadores en determinadas tareas se intenta observar si dan resultado negativo, al ser sometidos a la prueba, con las sustancias que han de manipular. Pero hay que apartarse también de ella si se tiene en cuenta que la alergia sólo se produce cuando el trabajador lleva algún tiempo en el nuevo oficio y también que muchas personas se sensibilizaron al someterse a la prueba [J. G. DOWNING (1943)]. Por el contrario, parece prudente, determinar la capacidad sensibilizante de ciertos artículos industriales (telas, cosméticos, pieles, cueros, calzado, gomas) por continuas pruebas de parches (diez a veintiocho días). Muchos individuos ya reaccionan al ser sometidos a la prueba primera, bien porque estuvieran ya sensibilizados o por tratarse de sustancias irritantes; por las pruebas continuadas se determinan después las personas que resultaron sensibilizadas por el ensayo [M. B. SULZBERGER y R. L. BAER (1945), L. SCHWARTZ y S. M. PECK (1944)].

Las pruebas cutáneas o traumáticas se han efectuado de dos formas distintas, a saber: a) como prueba de escarificación (*scratch test*) o b) como inyección intracutánea.

c) La prueba de escarificación fué aplicada primeramente por C. H. BLACKLEY (1873) para diagnosticar la fiebre del heno, pero cayó en desuso hasta que J. CH. WALKER (1917 a) volvió a utilizarla y la recomendó para la diagnosis etiológica de otras formas de alergia.

Se comienza por limpiar con agua estéril o con disolución fisiológica de cloruro sódico una zona de piel de la parte anterior del antebrazo o de la espalda y se espera a que la piel quede totalmente seca. La limpieza con alcohol y éter, que naturalmente acelera mucho la desecación, ya no se recomienda porque puede influir sobre la reacción. En el campo preparado de este modo se practica un cierto número de arañazos de 0,5 cm. de longitud (no cortes) con un pequeño bisturí para cataratas o con una lanceta para vacunar (y eventual-

mente con una aguja de coser ordinaria fijada en un mango), el instrumento debe únicamente penetrar la epidermis de modo que la herida no sangre. Inmediatamente se cubre cada arañazo con una gota de disolución de sosa 0,1 ó 0,05 N y se distribuye en ella la sustancia que se ensaya con ayuda de un mondadientes que se hace girar simplemente. Los alergenos líquidos o los extractos de alergen se aplica y extiende directamente sobre la piel escarificada. Cuando se practican varias pruebas de escarificación con distintos alergenos deben distanciarse unos arañazos de otros por lo menos 2,5 cm. De una vez pueden ensayarse de 10 a 20 sustancias distintas; pero debe procurarse que las pruebas se ordenen según un plan para impedir toda posible confusión; también puede señalarse la sustancia que se utiliza con una disolución alcohólica de eosina al 2 por 100 o con un lápiz graso. En cada uno de los ensayos debe practicarse por lo menos una prueba testigo que consiste en tratar un lugar de la piel de la persona que se examina del mismo modo que en las pruebas propiamente dichas, pero con la diferencia que en ella no se deja actuar ningún alergen; esta prueba testigo nos informa del efecto del traumatismo (escarificación, frotación) y de la lejía sódica.

En la primera edición de su obra acerca de la clínica y tratamiento de las enfermedades alérgicas, E. URBACH (1935, pág. 224) exige que, después de transcurrida media hora, se elimine por lavado la sustancia aplicada y se examine el resultado del ensayo; considera que un tiempo de actuación de la sustancia disuelta más prolongado resulta inútil, incómodo para la persona cuya reactividad se analiza, y cuando ésta tenga una sensibilidad elevada no exenta de peligro, porque a consecuencia de la absorción de grandes cantidades de alergen pueden producirse fenómenos generales graves (asma, choque), como habían demostrado las experiencias de ROCH y SCHIFF, KOLMER, PASTEUR-VALLERY-RADOT y HAGUENAU. En la obra *Allergy*, editada en 1946 por GOTTLIEB, se prescinde de esta recomendación sin que sepamos si se efectúa a propósito o casualmente. En todo caso, al lavar la sustancia testigo debe procederse con cuidado para impedir el arrastre del alergen del lugar donde se efectuó su ensayo a los lugares de otras pruebas, y de este modo evitar falsos diagnósticos.

Recientes experiencias de A. A. BROWN, E. A. SOCOLA, J. FRIES y G. W. OWEN y W. WALZER (1942), demuestran que la prueba de escarificación no está exenta de peligro, y enseñan también que, como consecuencia de la prueba de escarificación con alergenos muy dis-

tintos (polen, chocolate, nueces de Pará, medicamentos), pueden provocarse fenómenos generales; W. T. VAUGHAM ha dado a conocer algunos casos de muerte, y señala que no es improbable que se hayan producido otros muchos que no se hayan publicado. Entretanto conocemos dos casos especiales en los que hay que proceder con gran cuidado al efectuar pruebas cutáneas y son la alergia contra las proteínas del huevo de gallina (véase pág. 43) y la alergia de los "asmáticos al caballo", contra el suero de caballo. Estos casos, cuando sea realmente imprescindible efectuar una prueba, debe comenzarse con diluciones muy altas de alergenos y sólo en caso de que las reacciones sean negativas subir a concentraciones más altas.

Cuando se trate de sustancias que desencadenan ataques alérgicos típicos, la reacción transcurre como "reacción inmediata". Aparece ya al cabo de cinco a diez minutos y a los treinta los síntomas presentan la intensidad máxima y desaparecen rápidamente; una persistencia de dos o más horas es relativamente rara. Según WALTER en los resultados positivos hay que distinguir cuatro grados: 1, una zona urticarial que rodea a la escarificación que, en el caso de una reacción especialmente intensa, emite prolongaciones ("pseudópodos") y está rodeada de una aureola roja; 2, una inflamación urticarial (del tipo de pápula) de pequeño diámetro con una amplia aureola eritematosa roja (de 1 a 2 cm. de ancha); 3, un eritema más extenso en cuyo centro falta la elevación en forma de pápula o sólo está desarrollado hasta un grado mínimo y 4, pequeño eritema que sólo tiene un diámetro de 0,5 cm. o menor y que puede considerarse como "dudoso".

La conveniencia y la utilidad práctica del método de escarificación se ha enjuiciado de diversos modos. K. HANSEN le reprocha que no permite una dosificación exacta del alergen y que resulta incómodo cuando hay que investigar numerosos alergenos. El dermatografismo puede hacer imposible la aplicación de la prueba de escarificación porque en este caso se producen seudoreacciones en todos los lugares escarificados incluyendo los testigos; S. M. FEINBERG y S. FRIEDLÄNDER (1945) recomiendan impedir en tales enfermos la acción de histamina liberada (véase pág. 64), para lo que se les administra cinco, tres y una hora antes del ensayo 50 mg. de Benadril cada vez, procedimiento que está fundado en las investigaciones de B. ROSE (1941). Se han recomendado también varias modificaciones de la prueba de escarificación, que tienen la finalidad principal de, por una parte, reducir el traumatismo y, por otra parte, graduar la profundidad conveniente de la lesión de la piel [J. LEVINTON (1944), H. VOLL-

MER, H. W. HYSLOP y H. V. LOMANT (1942)]. A. V. STOEßER (1944) propone instilar una gota del alérgeno líquido en un lugar de la piel y practicar a través de la gota de una a tres lesiones puntiformes mediante un perforador de la piel de PIRQUET con lo que se obliga a que el alérgeno penetre directamente en las capas profundas de la piel; esta técnica resulta menos dolorosa que la escarificación, y los enfermos, en oposición de ésta, no es necesario que permanezcan quietos para impedir el desplazamiento de la gota, de modo que esta forma de lesionar la piel (es decir, la inoculación percutánea del alérgeno) resulta especialmente apropiada para niños.

d) Mediante la introducción electroforética del alérgeno en el tejido de la piel [H. A. ABRAMSON (1939), L. O. DUTTON (1940)] se consigue eliminar totalmente el traumatismo. Para ello se necesita un electrodo cargado positivamente con 0,5 miliamperios que se deja actuar durante dos a tres minutos. Según los autores citados las reacciones positivas resultan menos numerosas que con el método de escarificación, pero sumamente específicas. Pueden ensayarse en una sesión de unos diez, e incluso más, alérgenos distintos. L. O. DUTTON (1940) subraya que la posibilidad de aplicar el método depende de las propiedades de los extractos de alérgenos que se utilizan para el ensayo. La concentración de los iones hidrógeno (pH), la presencia de electrolitos y la concentración de los alérgenos que se encuentran en disolución influyen sobre la movilidad electroforética, de la que depende que actúe sobre el tejido de la piel una cantidad suficiente de alérgenos. DUTTON prefiere extractos acuosos, pero CH. O. MORSE (1950) obtiene también resultado satisfactorio con extractos glicéricos de polen. En el artículo de MORSE se encuentra una descripción más detallada del método junto con dibujos de los aparatos y prescripciones para efectuar en una sesión pruebas en un gran número de personas.

e) La prueba intracutánea fué propuesta, en 1908, por MENDEL y C. MANTOUX y E. ROUX para investigar la sensibilidad para la tuberculina y se aplicó en 1912, por el pediatra O. SCHLOSS para las pruebas de alergia. Se efectúa en la espalda, en la parte exterior del brazo o aún mejor en la parte anterior del antebrazo, utilizando una buena jeringa de 1 ml. de capacidad (jeringa para tuberculina), provista de una cánula fina, bien afilada, de 1,0 cm. de longitud, y dividida en centésimas de mililitro con la que se inyecta por vía intracutánea (no subcutánea) de 0,02 a 0,05 de ml. de una disolución de la sustancia correspondiente. Si la inyección se efectúa de modo con-

veniente debe formarse al practicarla un habón pequeño, blanquecino; si así no sucede es que la punta de la cánula ha penetrado en una capa de la piel demasiado profunda. Como inyección testigo se utiliza el líquido en que se disolvió el alérgeno (disolución de cloruro sódico al 0,9 por 100, la disolución anterior a la que se añade una disolución de tricresol y carbonato sódico al 0,2-0,3 por 100, o análoga); los testigos suelen dar resultado negativo, pero cuando la piel sea muy irritable mecánicamente pueden parecer positivos, y en este caso las reacciones causadas por los alérgenos deben sobrepasar manifiestamente en intensidad a las reacciones testigo, para que tenga valor de diagnóstico específico. La zona de la piel en la que hayan de efectuarse las inyecciones intracutáneas debe lavarse previamente con un algodón humedecido con alcohol al 70 por 100. La aguja no sólo debe estar esterilizada, sino rigurosamente liberada de todo resto de alérgenos precedentes de un uso anterior, para lo que se procede como se dijo en otro lugar (véase pág. 42 y s.).

Las reacciones positivas que pueden aparecer a consecuencia de una inyección intradérmica de alérgenos pueden ser reacciones inmediatas o reacciones tardías. Las reacciones inmediatas se desarrollan dentro de los veinte primeros minutos. Morfológicamente constituyen una urticaria local, es decir como pápulas que, en casos de una sensibilidad extrema del enfermo, puede ofrecer prolongaciones en forma de pseudópodos y estar rodeadas de un halo eritematoso. En 1927 TH. LEWIS describió la terna de síntomas, la *triple response* (de eritema, pápula y halo rojo). Las reacciones demoradas sólo aparecen al cabo de diez a diez y ocho horas, alcanzan su máximo a las veinticuatro y persisten de dos a tres días, en oposición a las reacciones inmediatas que remiten en seguida. No ha podido explicarse hasta hoy satisfactoriamente cual sea la causa por la que la alergia en el ensayo intracutáneo se manifieste unas veces como reacción inmediata y otras como reacción demorada. Carece de objeto entrar en el estudio todas las hipótesis que intentan armonizar este conflicto o interpretar todos los hechos establecidos sin posibilidad de comprensión actual. En opinión del autor debe darse la preferencia a aquellas teorías que no establecen ninguna diferencia fundamental entre las formas alérgicas basándose de los diferentes cuadros de las reacciones intracutáneas, sino que destacan los hechos que en ambos casos señalan que se trata de estados adquiridos de reactividad específica. La justificación de este punto de vista se deduce, en primer lugar, de los trabajos de S. RAFFEL (1946, 1948), S. RAFFEL y J. E. FORNET (1948) según los cuales las reacciones

tanto generales como locales desencadenadas por tuberculina se deben a una anafilaxia contra la proteína tuberculosa; el tipo especial de las reacciones de tuberculina se debe, según RAFFEL a la cooperación de una sustancia existente en la cera del bacilo tuberculoso, con cuya ayuda las reacciones inmediatas desencadenadas por los antígenos proteicos de tipo tuberculínico resultan más acusadas.—A continuación L. DIENES (1928, 1931) inyectó diariamente por vía intracutánea a unos cobayos antígenos proteicos típicos (suero de otra especie u ovalbúmina). Al tercero o cuarto día de tratamiento apreciaron en los lugares de la inyección eritemas claros y justamente veinticuatro horas después de la última inyección antigénica reacciones demoradas. Al cabo de ocho a diez días aparecieron sin embargo, los fenómenos locales del tipo de reacciones inmediatas urticariales y en el suero de los animales se descubrieron anticuerpos específicos. Los resultados obtenidos en estos experimentos pudieron reproducirse en el hombre al que se había inyectado por vía intracutánea suero de cobayo [F. A. SIMON y F. M. RACKEMANN (1934), T. D. JONES y J. R. MOTE (1924) y O. TEZNER (1935, 1935 a)]; en este caso se observó también la aparición de fenómenos inmediatos acompañados por la aparición de anticuerpos transmisibles por vía pasiva en la sangre circulante. Finalmente mencionaremos aún los experimentos de K. LANDSTEINER y M. W. CHASE (1942) sobre la dermatitis experimental de contacto contra cloruro de picrilo que no puede transmitirse con el suero de un cobayo sensibilizado a un cobayo normal; consiguieron trasplantarla por vía pasiva, pero utilizando como vehículo células de los exudados peritoneales [consúltese R. DOERR (1948, págs. 20 y siguientes)]

La prueba de escarificación es menos sensible que la prueba intracutánea que, con mucha frecuencia, da síntomas manifiestos y específicos cuando fracasa la primera prueba nombrada [BLACKFAN, BOOWN, RACKEMANN, ESKUCHEN]. La prueba intracutánea permite además, sin duda, dosificar mejor el alérgeno por lo que resulta más apropiada para realizar valoraciones cuantitativas exactas. Por el contrario ofrece mayor peligro de que el alérgeno alcance la circulación, sea por absorción o por una inyección fortuita en un vaso pequeño y que de este modo se desencadenen síntomas alérgicos o ataques de choque, que pueden ser muy peligrosos. Cuando exista la sospecha de una alergia especialmente grave, debe comenzarse por el método de escarificación, en ocasiones con disoluciones de alérgeno muy diluidas, y si dan resultado muy intenso, prescindir totalmente del ensayo intracutáneo. Además, hay que subrayar que en el ensayo intracutáneo no sólo hay

que tener en cuenta la dilución del alérgeno, sino también el volumen del líquido inyectado. Además, no deben efectuarse pruebas simultáneas con grupos de alérgenos, por ejemplo, con todas las especies de polen que haya que considerar en la comarca, porque puede producirse una acumulación de acciones. Hay que recordar insistentemente que es necesario disponer de una jeringa cargada con epinefrina para caso de que se produzca una reacción inesperada de choque, y además que en caso de que se produzca asma cardíaco o colapso vasomotor hay que administrar inmediatamente estrofantina, medidas de precaución consideradas necesarias, ya en 1922, por R. A. COOKE.

En lo que respecta a la especificidad, las reacciones intracutáneas no se comportan de modo distinto que las distintas pruebas cutáneas; es decir, que existen también reacciones falsas negativas y positivas. La expresión "reacciones negativas falsas" significa que no se produce una reacción cuando era de esperar que apareciera. Esto puede deberse simplemente a que no se ha ensayado el alérgeno conveniente o a que se trata de un alérgeno que primero se origina en el organismo (alergia endógena) o, por último, de una alergia enmascarada por agotamiento de las reaginas después de un ataque alérgico, por estar localizada la alergia en un órgano distinto de la piel, por inanición, caquexia o edad avanzada, por la existencia de un exantema (sarampión, escarlatina, sífilis), porque la prueba se efectúe en un período en el que tiene lugar una desensibilización, etc. Más importantes son los resultados positivos falsos. En muchos casos, la causa de la confusión es el desmografismo, o la existencia de sustancias irritantes en los extractos de alérgenos (fenol, mertiolato, glicerina, quinina) o el hecho de que la jeringa esté impurificada por restos de alérgeno que procedan de una prueba anterior. Existen también, por decirlo así, "reacciones genuinamente falsas"; es decir, casos en los que una inyección intracutánea provoca la reacción triple típica, descrita por T. H. LEWIS (vasodilatación local, edema local—formación de una pápula—y halo rojo—aréola—), de la que puede ser responsable, en efecto, el alérgeno aplicado, y, sin embargo, no deberse a él los trastornos observados en el enfermo. P. KALLOS y L. KALLOS-DEFNER (1949) partieron de la suposición de que toda reacción triple sólo puede deberse a la acción de histamina liberada, y como no pudieron llegar al convencimiento de que las personas sometidas a la prueba que ofrecían el fenómeno de la reacción positiva falsa fueran más sensibles que otros individuos a la histamina (en sustancia), incurrieron en la concepción, totalmente arbitraria, de que las células de tales

personas liberan más histamina que las células de las normales. Ahora bien, se trataron 17 personas alérgicas durante tres días con antistina, y después se ensayaron en ellas por la prueba intracutánea cinco alérgenos, de los cuales tres no podían considerarse como alérgenos específicos, mientras que los otros dos se comportaron como tales en la prueba de transmisión de PRAUSNITZ-KÜSTNER, por lo que estaban legitimados desde el punto de vista etiológico. En once casos de los diecisiete se consiguió de este modo "impedir de tal forma las reacciones inespecíficas, que no ofreció ninguna dificultad la apreciación de las reacciones alérgicas que se manifestaban claramente incluso después del tratamiento con antistina". En los restantes seis casos se necesitó un nuevo tratamiento con antistina a otra dosis para "conseguir el efecto deseado". Hay que demostrar la corrección de estos datos por su confirmación en un número mayor de casos, usando, además de antistina, otros antihistamínicos, aunque sólo sea porque la capacidad de estos preparados de paralizar envenenamientos por varias dosis mortales de histamina varía entre amplios límites [S. FRIEDLÄNDER, S. M. FEINBERG y A. R. FEINBERG (1946), J. M. ROSE, A. R. FEINBERG, S. FRIEDLÄNDER, S. M. FEINBERG (1947)]. A la vez habría que explicar teóricamente cómo se verifica la acción de los antihistamínicos sobre la especificidad de las reacciones intracutáneas, si objetivamente se confirmara este hecho. La hipótesis de que por el tratamiento previo con antistina u otro antihistamínico se neutralice la histamina precisamente en una proporción tal que el resto de ella sea suficiente para las reacciones específicas, pero que no alcance ya a las reacciones positivas falsas, no sólo es improbable, sino completamente incomprensible.

En el comercio se facilitan extractos, obtenidos en varias fábricas, dispuestos para el diagnóstico cutáneo de las alergias. Mencionemos los preparados en el Schweizerische Serum-und Impfstoffinstitut de Berna. la firma "Zyma" en Nyon (Suiza), Parke, Davis and Cie (Londres, W. 1, Beak Street 50/54), los Lederle-Laboratories, Inc. (Rockefeller Plaza Nueva York), los Hollister-Stier Laboratories, Inc. en Spokane (Washington), los Angeles (California) y Wilkinsburg (Pensilvania) y la Helisenfabrik de Lübeck.

Muchos especialistas prefieren obtenerse ellos mismos los extractos para asegurarse de que la actividad de los preparados necesarios para el ensayo no está reducida o perdida totalmente por una prolongada conservación. En general, los extractos de alérgeno no conservan su actividad completa, sino durante pocos meses, y, además, difieren

unos de otros en lo que respecta a su estabilidad. Según los datos de L. TUFT y G. J. BLUMSTEIN (1942), los extractos de frutos son particularmente sensibles; el zumo de frutas frescas o congeladas pierde casi completamente su actividad al cabo de veinticuatro horas, probablemente a consecuencia de la demolición de los alergenos por fermentos, y a los tres o cuatro días es ya totalmente inactivo. La filtración de los zumos frescos de fruta por filtro de Seitz disminuye la actividad; lo mismo puede decirse de los distintos métodos de conservación. Sólo la liofilización de los extractos permite su conservación durante meses; pero también en este caso se pierde rápidamente la actividad de los alergenos al redisolver el agente liofílico.

También hay que tener en cuenta otro factor. "El polvo casero", por ejemplo, puede tener una composición sumamente distinta, y por ello es posible, y lo confirma la experiencia, que un enfermo sólo reaccione de modo positivo frente a un extracto del polvo de su propia vivienda. Se encuentran prescripciones para la preparación de extractos de alergeno en E. URBACH (1935, págs. 262 a 271), W. BERGER y K. HANSEN (1940, págs. 256 y siguiente), K. JAFFE (1939, páginas 148 a 150), A. COCA y E. L. MILFORD (1925) y otros. La obtención de extractos es complicada, exige tomar muchas precauciones, a las que no están habituados quienes carezcan de experiencia en la materia, y además requiere aparatos especiales y los preparados obtenidos deben ensayarse en personas testigo que sufran una alergia con respecto a uno de los alergenos extraídos. Los grandes laboratorios disponen de todos los medios y por razones puramente mercantiles están obligados a vender productos convenientes. Por ello, cuando no se trate de casos especiales, como el del "polvo de la propia vivienda", debe trabajarse con extractos que haya puesto en el comercio una firma de garantía.

Las reacciones cutáneas se aplican: 1, para comprobar las opiniones relativas a la naturaleza de la sustancia desencadenante orientadas por lo expuesto por el enfermo o por la observación y anamnesis o 2, para determinar esta sustancia en los casos en que no exista ningún punto de partida o sólo referencias vagas. La primera de las dos tareas es, naturalmente, la más fácil de resolver; la segunda exige con frecuencia llevar a cabo un gran número de reacciones de prueba con las sustancias más diversas que puedan considerarse como alergenos.

Como la lista de las sustancias desencadenantes (incluso si no se consideran sino las sustancias que aparecen con mayor frecuencia en la casuística) es muy larga, se impone inmediatamente la conveniencia de

mezclar entre sí varias sustancias o extractos análogos (por ejemplo, las especies de polen que deben de tenerse en consideración en la comarca o los alérgenos epidérmicos, es decir, pelos de distintas especies animales o escamas cutáneas de caballos, perros, gatos) y comenzar investigando la sensibilidad de la piel con las mezclas; si la prueba da resultado negativo con una mezcla hay que excluir todos los componentes de tal "extracto de grupo" como sustancias desencadenantes de la reacción; en caso contrario, hay que emprender pruebas con los correspondientes extractos monovalentes, hasta concretar en una sola sustancia el diagnóstico etiológico. En realidad este procedimiento que parece que evita al médico el trabajo de una anamnesis cuidadosa y de una larga observación, se utilizó durante una época pero pronto cayó en descrédito por dos razones. En primer lugar aumentó el número de extractos de grupo y, en parte, el número de componentes de cada extracto de grupo. Las molestias del enfermo crecen, naturalmente, en la misma medida. En K. HANSEN (véase BERGER y HANSEN, pág. 251) se describe como ejemplo una "prueba general" con 21 extractos de grupo y 2 testigos, lo que equivale a 23 inyecciones intracutáneas, a las que hay que añadir las inyecciones intracutáneas necesarias para discriminar cuál es el factor desencadenante dentro del extracto de grupo positivo; y las inyecciones intracutáneas incluso cuando se efectúan por una mano ejercitada son dolorosas. Pero ante todo se indica que el fundamento teórico del ensayo de grupos no es totalmente admisible, ya que, en ocasiones, al detallar una reacción de grupo positiva no se descubre ningún ensayo particular positivo o, recíprocamente, resulta un ensayo particular positivo con un extracto contenido dentro de un extracto de grupo negativo [FRUGONI y ANCONA (1925) W. BERGER y K. HANSEN (1940)]. No son frecuentes tales resultados contradictorios entre factores de grupo y pruebas singulares, pero pueden producirse, quizás por causa de razones cuantitativas ya que los extractos singulares están diluidos—naturalmente—en la mezcla y el volumen total de la inyección intracutánea no ha de sobrepasar de 0,05 ml.

La fuerza de la reacción local provocada por una inyección intracutánea se expresa habitualmente por 1 a 4 signos más, sirviendo de criterio el tamaño (superficie) de la reacción, el desarrollo (el diámetro) de la pápula y la aparición de prolongaciones de ésta en forma de pseudópodos. Para fines prácticos bastan tales datos. Pero como la medida de la intensidad de la reacción y su designación con +, ++, +++, ++++, posee, indudablemente carácter subje-

tivo, se han propuesto distintos métodos objetivos entre los cuales citaremos la técnica de H. A. ABRANSON, y M. H. GORIN (1939), que no sólo determinan la extensión de la superficie, sino también la elevación de la pápula sobre el nivel de la piel, o el procedimiento de P. KALLOS y L. KALLOS-DEFNER (1949) que consiste en cubrir el campo de la reacción con celofán y calcar en él el contorno de la zona de reacción con tinta y medir la superficie contenida con un planímetro. Como se trata de reacciones inmediatas que son relativamente efímeras se recomienda leer quince minutos después de la inyección.

Con ayuda de las reacciones cutáneas se puede determinar, no siempre pero si en un gran porcentaje de casos, la sustancia desencadenante, lo que permite asegurar el carácter alérgico al menos con gran probabilidad. K. HANSEN (en W. BERGER y HANSEN) pretenden incluso conceder a la reacción negativa un cierto valor para excluir el carácter alérgico, pero sólo cuando se hayan aplicado un número suficiente y suficientemente variado de alérgenos, el método se haya seguido regularmente y se haya estudiado con espíritu crítico el orden seguido en la serie de reacciones; bajo tales condiciones, la reacción cutánea negativa permite "excluir la etiología antigénica del síndrome en cuestión". Ahora bien, esta aseveración no es correcta; puede asegurarse que se dan casos de reacciones cutáneas negativas en estados que indudablemente son alérgicos. Especialistas experimentados admiten la influencia de determinados factores de los que depende la producción desde reacciones indudablemente positivas a las negativas. Estos factores son:

1. La forma de la alergia. En general la sustancia desencadenante se determina fácilmente en las alergias del aparato respiratorio. Esto resulta especialmente válido para la fiebre del heno, en la que el tanto por ciento de reacciones cutáneas positivas oscila entre el 90 y 100 por 100 (W. BERGER y K. HANSEN, K. JAFFE, P. KALLOS y L. KALLOS-DEFNER y otros). En estricta oposición se encuentran las reacciones cutáneas en las alergias para alimentos; en estas alergias tales reacciones en general se consideran, prácticamente, carentes de valor para el diagnóstico (véase pág. 119). También resulta notable que fracase con frecuencia la determinación de la sustancia desencadenante por reacción cutánea en determinadas formas de alergia limitadas a la piel (eritema, urticaria, edema de QUINCKE).

2. La intensidad de la alergia específica existente. Cuanto más intensa sea, con tanta más frecuencia e intensidad reacciona la piel frente a la inyección de la sustancia desencadenante. Sin embargo, este

paralelismo no es constante; trastornos alérgicos benignos pueden estar ligados a *intensa capacidad de reacción* específica de la piel, y, en cambio, trastornos graves a *escasa capacidad reaccionante*.

3. La edad en que se manifieste la *alergia*. Las personas en las que aparece la *alergia* poco después del nacimiento o en los primeros años de la vida dan un tanto por ciento de *reacciones cutáneas positivas* mayor que los individuos cuyos trastornos hayan aparecido en *edad avanzada*.

4. La zona de la piel donde se efectuó la prueba. La piel de la espalda es más sensible y reacciona con pápulas mayores que la piel de las extremidades superiores y dentro de las extremidades superiores la piel de la parte flexora reacciona con más intensidad que la de la parte extensora. Estas diferencias regionales se conocen desde hace tiempo por el estudio de la *anafilaxia local experimental del conejo* y deben tenerse en cuenta al aplicar al diagnóstico las *reacciones intracutáneas*, especialmente cuando se efectúan *simultáneamente numerosas pruebas* y se pretenda deducir de ellas conclusiones por la comparación de las intensidades de *reacción*.

5. El estado circunstancial del individuo en que se efectúan los ensayos. No es raro que las *alergias* remitan y se reproduzcan y en ocasiones de modo que una *alergia* preexistente de lugar a otras con especificidad y localización distinta. Por consiguiente, las *reacciones cutáneas* de un hombre una vez que se han desarrollado no son completamente estables sino que son variables hasta un cierto grado. Puede también suceder que la *reacción cutánea* a un alérgeno determinado se haga paulatinamente *negativa* y que simultáneamente se vaya desarrollando una *capacidad de reacción positiva* para otro alérgeno enteramente distinto [C. L. KARRENBERG (1932), H. DEKKER (1930), WERNER SCHMIDT (1940) y otros]. Tales pérdida y adquisición, según las observaciones efectuadas, se cumplen con frecuencia en el transcurso de un largo período (de varios años). Pero cuando se trata de alérgenos muy semejantes, la transformación de la *alergia* o la superposición de nuevas especificidades a las preexistentes puede producirse en poco tiempo, como ha podido observarse varias veces en enfermos de fiebre del heno [E. W. PHILLIPS (1940 a), WERNER SCHMIDT (1940) y otros]. Además las *reacciones cutáneas positivas* pueden hacerse temporalmente *negativas* cuando la persona afectada acabe de sufrir un acceso y a consecuencia de él se haya desensibilizado temporalmente. Trastornos en el sistema endocrino, en procesos metabólicos, o en el contenido de iones (en especial un fuerte aumento

de los iones calcio, pero también la captación de sales de bromo o de yodo) pueden disminuir la capacidad de reacción de la piel, pero también exaltarla, e inhibir o alterar la especificidad de las reacciones. Alguna rara vez se ha observado también una variación de la intensidad de reacción en el transcurso de pocos días o semanas sin que se haya observado ninguna circunstancia que pueda explicarlo [WERNER SCHMIDT (1940)].

Así pues cuando no se consigue determinar la sustancia desencadenante con ayuda de las reacciones cutáneas las causas pueden ser las siguientes:

a) Que a pesar de haberse efectuado abundantes ensayos no se haya aplicado la sustancia verdadera. Esto puede suceder especialmente cuando los síntomas alérgicos no están provocados por una sustancia única sino por una combinación de sustancias distintas. Por ejemplo, L. ADELBERGER y H. MUNTER (1934) informan del caso de un enfermo que sufría ataques graves de jaqueca cuando tomaba simultáneamente huevos crudos (o cocidos) y tomates, y al que, en cambio, ninguno de los dos alérgenos, aislados, le provocaba ningún trastorno; los mismos autores estudiaron un segundo caso en que el enfermo reaccionaba frente a huevos más aceite, pero no frente a huevos ni frente a aceite por separado. FECHNER describe casos de alergias a peces más Fenobarbital o codeína. B. RATNER comunica un caso de alergia cuyos accesos se provocaban por tomar simultáneamente chocolate y fresas y otra desencadenada por langosta y maíz, y en las dos, analógicamente, los componentes aislados resultaban inofensivos. W. W. DUKE y H. DEKKER y otros describen alergias contra tales extrañas combinaciones. Por la naturaleza misma de las cosas se entiende que la etiología de tales formas alérgicas (que suelen ser contra alimentos) en general, no pueden determinarse por ensayos y que únicamente la autoobservación del enfermo puede alcanzar al fin deseado. A la inversa, puede suceder que una sustancia que daría reacción positiva en estado puro, se administre en el preparado utilizado para la prueba mezclada con otras sustancias y que en esta combinación resulte inactiva. Por ejemplo, en el asma frente a cereales, la piel puede reaccionar negativamente frente al extracto de trigo y en cambio positivamente frente a la gliadina o a la glutenina [FRUGONI y ANCONA (1925)].

b) Por una razón cualquiera, la reactividad anormal de la piel puede haber cesado (haberse extinguido) temporalmente en el momento de la reacción; por ejemplo, porque acabe de sufrirse un ata-

que grave, por desensibilización terapéutica, por inanición o caquexia, porque el enfermo sufra una infección (sarampión, escarlatina, tífus), por cambio del tiempo o del lugar de residencia [MAYER y CAJKOVAC (1932), BRANDT (1935), HOFBAUER (1931), K. HANSEN y MICHELFELDER (1930) y otros]. Con frecuencia tales influencias no hacen sino disminuir la intensidad de la reacción; pero cuando esta reducción es grande, la reacción puede perder el carácter de "indudablemente positiva".

c) El fracaso de las pruebas cutáneas puede deberse a la imposibilidad de efectuarlas del modo usual cuando exista dermatografismo (Urticaria factitia), como ya dijo en la página 153, en donde también se expusieron los medios para orillar esta dificultad.

d) Porque la piel de la persona examinada, aunque reaccione de modo positivo, sólo lo haga en una zona muy determinada de la piel (exantema fijo a medicamentos, alergias eczematosas, localizadas).

e) Porque la piel no sólo reaccione frente a las sustancias que desencadenan el ataque (es decir, frente al "agente causal" buscado), sino también frente a otras varias, en ocasiones muy numerosas (sensibilidad poliespecífica o polivalente del órgano de la piel). Muchas veces esta especificidad polivalente es sólo aparente, porque, aunque realmente se trata de sustancias distintas, éstas poseen en común un componente o grupo químico que representa la sustancia activa propiamente dicha. Pero, con frecuencia, existe realmente una poliespecificidad, y en este caso entre los alérgenos que dan reacciones positivas con sorprendente frecuencia están representados los extractos de escamas cutáneas, en especial de las de la piel humana [STORM VAN LEEUWEN, Z. BIEN y H. VAREKAMP (1925)], pero también de pelos de animal y plumas de pájaro [L. TUFT (1934), M. M. PESHKIN (1936), S. H. FEINBERG (1944), BR. RATNER (1922), N. P. LARSEN y S. D. BELL (1922), A. DE BESCHE (1921), K. BAAGOE (1926), G. MELLI (1930) y otros], extractos de polvo casero y de otros tipos de polvo. La explicación que se ofrece de inmediato es que la piel está sumamente expuesta a contactos con tales "alérgenos del ambiente", y que por ello la sensibilización puede limitarse a aquellos tejidos con los que se pone en contacto directo; ahora bien, se trata de alérgenos que se encuentran por todas partes y, sin embargo, sólo sensibilizan la piel de un número relativamente escaso de individuos, lo que obliga a admitir que coopera como factor en la producción de la alergia una predisposición especial para la sensibilización. Entre tanto debe señalarse que W. BERGER (1928), entre 207 personas nor-

males (no alérgicas), cuya piel examinó en su comportamiento frente a 40 alérgenos distintos (pelos de animal, plumas de ave, yema de huevo, clara de huevo, cereales, distintas especies de peces y de verduras, esporas de mohos, etc.), mediante inyecciones intracutáneas, sólo encontró un 44 por 100 que dieran reacciones totalmente negativas; y KAY BAAGOE (1923), de 121 asmáticos, si bien 88 dieron reacciones cutáneas positivas, sólo 33 de éstos mostraron una alergia clínica manifiesta frente a la sustancia ante la que su piel había reaccionado de modo acusadamente positivo. Resulta claro que tal "alergia poli-específica de la piel" ha de dificultar la determinación del "agente causal" bajo cuya designación el clínico sólo debe comprender la sustancia que, incorporada de un modo especial (ingestión, inhalación), provoca síntomas graves que requieren tratamiento especial. El objeto de ensayo ideal para este caso lo constituiría, en todo caso, el órgano reaccionante. Su sustitución por la piel constituye un expediente cuya imperfección no debe olvidarse un momento en aquellos casos en que no haya que renunciar totalmente a las pruebas cutáneas (como sucede en las alergias a alimentos). Las reacciones cutáneas muy manifiestas frente a sustancias incapaces de provocar el desencadenamiento de los fenómenos patológicos alérgicos observados suelen denominarse en las publicaciones modernas "reacciones falsamente positivas", designación incorrecta; estas reacciones ofrecen el carácter descrito por TH. LEWIS como "triple response"; sólo son "falsas", o mejor dicho equívocas, en el sentido de que pueden conducir a una falsa ruta al investigar el agente causal. Ya en la página 157 se señaló una propuesta para excluir estas reacciones cutáneas positivas falsas.

De las reacciones cutáneas poliespecíficas deben separarse los casos designados como alergias poliespecíficas que se caracterizan porque un individuo reacciona a dos o más sustancias con fenómenos patológicos, de modo que clínicamente hay que considerar dos o más "agentes causales". También se conoce un gran número de tales complicaciones, y por ello, al efectuar pruebas cutáneas no satisface el diagnóstico la primera reacción positiva indudable, en especial cuando la historia del enfermo permita suponer la posibilidad de un desencadenamiento por varias sustancias distintas entre sí.

Si se consiguen reacciones cutáneas positivas con dos o más preparados de alérgenos, se recomienda valorar cuantitativamente el efecto de cada uno de los mismos (procedimiento cuantitativo mediante diluciones progresivas) para descubrir, entre el número de las alergias cutáneas existentes, cuáles son las predominantes, es decir,

las que están más intensamente desarrolladas. Sin embargo, lo anterior no pretendió afirmar que tal selección cuantitativa descubra siempre lo que se quiere saber por razones profilácticas y terapéuticas; es decir, la sustancia o sustancias que pueden resultar peligrosas para el enfermo alérgico. Como en otro lugar se dice, la piel, en cuanto órgano sensibilizable, es independiente hasta un cierto grado de otros órganos y del mismo modo que un individuo que se comporte como "normal" puede reaccionar con reacciones cutáneas positivas a una o varias sustancias, la piel de una persona alérgica puede ofrecer una sensibilidad mono o poliespecífica que no tenga ninguna relación etiológica con la enfermedad que interesa al clínico.

f) Personas propensas pueden estar sensibilizadas por productos de demolición de las bacterias que parasitan sus vías respiratorias, y después en la liberación por accesos de tales sustancias reaccionan de modo alérgico, en especial con asma. Las pruebas cutáneas con extractos de cultivos de bacterias aisladas de los esputos de tales pacientes, no suelen ser, sin embargo, apropiadas para descubrir la relación etiológica por la simple razón de que también individuos normales reaccionan de modo positivo a pequeñas cantidades de extractos de bacterias.

g) Las pruebas cutáneas pueden, finalmente, resultar negativas o fracasar de otro modo, cuando no sea cierta la suposición del médico de que las perturbaciones observadas sean de naturaleza alérgica. Téngase en cuenta que no todo asma bronquiál se debe necesariamente a una alergia del tubo respiratorio desencadenable por una sustancia determinada [W. BERGER en BERGER y HANSEN (1940)]. Modernamente se ha incurrido en atribuir libérrimamente la etiología alérgica en especial en el campo de los trastornos nerviosos. Pero no sólo la jaqueca [FOSTER KENNEDY (1949), R. A. COOKE (1949)], la esclerosis diseminada [L. STEVENSON (1949), E. A. KABAT, A. WOLFF y A. E. BEZER (1947) y otros], la enfermedad de Meniere [consúltese KALLOS y KALLOS-DEFNER (1949)] y los simples dolores de cabeza [H. G. WOLFF (1948)], sino también las enfermedades de todo tipo del corazón y de los vasos, como miocarditis, endocarditis, angina de pecho, periarteritis nodosa, hipertensión e hipotensión, han sido englobadas en este proceso de expansión, de modo que casi se adquiere la impresión de que el concepto de alergia puede llegar a coincidir con lo que bajo esta designación pretendía comprender inicialmente CL. v. PIRQUET: "la alteración clínica de la capacidad de reaccionar el organismo en todo respecto, temporal, cuantitativo y cualitativo, sin ningún

prejuicio bacteriológico, patológico o biológico" (véase pág. 1). Este recelo, sin embargo, no está justificado. El que las reacciones de la piel hayan resultado decididamente sin valor para descubrir el agente causal de las alergias de la alimentación demuestra que no se evita, donde sea necesario, una revisión crítica, y que el gasto de trabajo experimental y clínico es enorme, aunque esté industrializado en sus cuatro quintas partes. No puede predecirse actualmente cómo se conseguirá reducirlo a un grado racional ni cuándo sucederá esto.

CAPÍTULO VII

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

La profilaxis y terapéutica de las alergias, en principio, pueden perseguir una doble finalidad, puesto que pueden dirigirse bien contra la reactividad anormal en sí misma (contra el estado alérgico) o únicamente contra las manifestaciones del mismo, es decir, contra los ataques alérgicos. De las cuatro combinaciones teóricamente posibles (profilaxis de la predisposición a la reacción, profilaxis del ataque, tratamiento de la predisposición a la reacción, tratamiento del ataque), se prescinde casi totalmente de la designada en primer lugar; habitualmente no es posible impedir la formación de una alergia manteniéndose alejado de las influencias sensibilizantes. Incluso si se limitaran tales medidas profilácticas a individuos que se demostrara que estaban sumamente amenazados, sería imposible aplicarlas, ya que la especificidad, en general, no es hereditaria, y por ello antes del nacimiento de un individuo es imposible saber de qué contactos sensibilizantes es necesario protegerle. Añádase que una misma persona puede volverse alérgica frente a sustancias muy diferentes, bien en la misma época de la vida o en el curso de los años, y que, con frecuencia, una determinada alergia sólo se desarrolla como consecuencia de una profesión. Ahora bien, contra la formación de alergias hereditarias puede lograrse alguna protección por medidas adecuadas que reducen o evitan totalmente la inspiración de tipos asmógenos de polvo o que limitan todo lo posible el contacto directo de la piel con sustancias sensibilizantes. Por último, en las escuelas, locales donde se aglomera público, grandes casas de vecindad, que estén provistas de dispositivos de ventilación o para crear un clima artificial, el aire fresco debe procurarse que penetre exento de polvo, en especial de polvo orgánico, y tener cuidado de reducir a un mínimo la producción de polvo y su suspensión en el espacio.

E. HANHART, que pretendió combatir el aumento de alergias en las clases superiores, porque con frecuencia la alergia va acompañada de "falta de consistencia y de instinto", y que "por ello la predisposición puede considerarse precisamente como un signo de degeneración", recomendó declaraciones eugenésicas que tiendan a impedir el matrimonio de dos personas excesivamente lastradas de predisposición a la alergia. El éxito no pudo responder a su esfuerzo porque no se conocía nada bien el problema de la herencia de la predisposición alérgica ni su relación con las variables psíquicas menores, estado de cosas que no ha cambiado nada posteriormente.

Por el contrario, juegan un gran papel los métodos que intentan combatir una propensión ya existente a la reacción alérgica. Como en este caso se desea eliminar o hacer inactivas las causas de los padecimientos que se dan en el paciente, puede hablarse de un tratamiento etiológico del estado alérgico. Los métodos aplicados con este propósito pueden denominarse "desensibilizaciones", ya que pretenden eliminar la sensibilidad frente a la administración de una determinada sustancia.

E. URBACH (1940) pretende distinguir entre hiposensibilización (desensibilización) y desalergización. La hiposensibilización, por ejemplo, de un enfermo sensible al polen, se obtiene cuando por la inyección subcutánea de cantidades de polen, en un principio pequeñas y después paulatinamente más altas, se intenta elevar la concentración de los anticuerpos circulantes en la sangre, de modo que éstos neutralicen los alérgenos al polen que se introduzcan en el cuerpo y los vuelvan inocuos antes de que puedan ponerse en contacto con los anticuerpos de los tejidos, que son los decisivos para causar las manifestaciones alérgicas. Pero si se interrumpe el tratamiento, los anticuerpos circulantes en la sangre desaparecen paulatinamente, y, por consiguiente, si luego vuelve a entrar alérgeno, puede reaccionar con los anticuerpos de las células y provocar manifestaciones alérgicas. La desalergización, tal como se efectúa para fines clínicos, consiste, según URBACH [véase también URBACH y GOTTLIEB (1946, páginas 93 y 201)], principalmente en la administración *per os* de pequeñas cantidades de alérgeno, que poseen la finalidad de provocar choques mínimos. Como ejemplo se aduce una alergia contra yoduros, en la que se procedió a administrar un miligramo de yoduro por vía oral, y cuarenta y cinco minutos después, 0,25 g. La primera dosis produjo un "microchoque" que, aunque provocó un pequeño trastorno, neutralizó tanta cantidad de anticuerpo celular que creó un

estado anérgico que permitió la subsiguiente administración de una dosis 250 veces superior del yoduro, que, a su vez, condujo a una mayor neutralización de nuevos anticuerpos celulares. Por la repetición sistemática de este procedimiento, puede conseguirse, por último, un estado duradero de insensibilidad condicionado por la ausencia del anticuerpo. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 201) subrayan que los dos métodos poseen un factor común, a saber, la administración de mínimas cantidades de alérgeno. Pero mientras que la desalergización persigue el propósito de provocar un estado antianafiláctico combinado con la eliminación de la producción de anticuerpos específicos, los distintos métodos de desensibilización intentan elevar la producción de anticuerpos circulantes. No pueden sostenerse actualmente los fundamentos teóricos de esta acusada diferenciación entre desensibilización y desalergización, y en la práctica clínica suceden las cosas de modo que los procedimientos habituales de desensibilización, cuando se sostienen durante suficiente tiempo, pueden conducir a una desalergización en la que desaparece, finalmente, la posibilidad de transmitir por vía pasiva los anticuerpos en la prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER [W. B. SHERMAN, A. STULL y R. A. COOKE (1940)], mientras que, recíprocamente, una saturación de los anticuerpos celulares por repetidas reacciones de choque nunca garantiza que el estado alérgico no vuelva a manifestarse al cabo de un período más o menos largo [B. RATNER (1943)].

El fundamento efectivo de todos los métodos de desensibilización o de desalergización es la experiencia de que un ataque especialmente violento puede ser seguido por una insensibilidad más o menos larga (en raros casos incluso permanente), frente a la sustancia desencadenante. De acuerdo con lo anterior, se ha intentado provocar artificialmente la desensibilización producida en condiciones naturales, procediendo de modo que se impida un choque grave, para lo que se administra la sustancia desencadenante por una vía lo menos peligrosa posible, y a pequeñas dosis, por debajo del umbral, pero que totalicen una cantidad relativamente grande. Desde el comienzo de su aplicación hasta el momento actual este método ha recibido ayuda teórica y práctica de la teoría de la antianafilaxia experimental. Del mismo modo que la anafilaxia y la alergia son fenómenos íntimamente relacionados, se observan también relaciones e identidades entre, por una parte, los factores que debilitan o anulan el estado anafiláctico, y, por la otra, las circunstancias que condicionan la desensibilización de enfermos alérgicos. En uno y en otro caso hay que aplicar el anti-

geno o el alérgeno desencadenantes, y este motivo común constituye la razón por la que la desensibilización anafiláctica y la de la alergia humana se han tratado juntas en la monografía sobre anafilaxia [R. DOERR (1950, págs. 154-176)]. Los métodos de desensibilización que se aplican a los enfermos alérgicos ofrecen, sin embargo, en muchas formas de alergia (por ejemplo, en la fiebre del heno ligada a una determinada estación del año) determinadas singularidades, que se tratarán por separado en este volumen de las "investigaciones sobre Inmunidad".

La aplicación terapéutica del antígeno o del alérgeno parecen justificar la concepción de que los resultados positivos obtenidos, es decir la desaparición temporal o permanente de la propensión reaccional patológica, se deben a una saturación o neutralización del anticuerpo anafiláctico o de la reagina alérgica por su antagonista inmunológico. Esta interpretación, sin embargo, como vimos ya en el campo de la anafilaxia, resulta insuficiente incluso en algunos casos en que la administración del antígeno específico actúa como antianafiláctico, y, en general, no alcanza a explicar la actividad del gran cúmulo de agentes inespecíficos que actúan como antagonistas del estado anafiláctico o de sus manifestaciones. De este modo se desarrollaron los métodos de tratamiento inespecífico de las alergias, en los que se ha aplicado gran parte de lo que en la experimentación en animales mostró propiedades antianafilácticas, a menudo sin una suficiente comprobación científica de los datos (precisamente aquí, con frecuencia, muy inexactos) y, en general, sin considerar el hecho de que el hombre no es un cobayo. Recíprocamente, las fábricas, médicos, etc., exigen que los remedios de que esperan obtener resultados favorables sobre los estados alérgicos hayan sido examinados en su efecto antagónico en el experimento de anafilaxia, en el que, en ocasiones, el deseo es padre del resultado positivo o, cuando esto no sea posible, el resultado negativo se considera sin alcance, "porque, sin embargo, no existe una identidad completa entre la anafilaxia y la alergia".

I. LA DESENSIBILIZACIÓN ESPECÍFICA.

De antemano, por definición, es necesario conocer la sustancia desencadenante. En varios lugares de esta obra se ha tratado por extenso de esta determinación, de modo que resulta superfluo volver

sobre el tema en este capítulo. En cambio, es oportuno hacer algunas consideraciones previas de carácter general.

Si la alergia es poliespecífica, la desensibilización con el "alergeno principal" puede, en muchos casos, debilitar la acción desencadenante de los demás alergenios. Sin embargo, son poco frecuentes tales desensibilizaciones parcialmente inespecíficas de alergias poliespecíficas. Como regla, es necesario efectuar el tratamiento con todos los alergenios, porque de no hacerlo no se observa ninguna curación ni alivio.

Por lo demás, en las alergias poliespecíficas hay que distinguir dos casos. Los alergenios desencadenantes pueden provocar los mismos síntomas (por ejemplo, el asma bronquial) o distintos síndromes (por ejemplo, uno, un ataque asmático; otro, urticaria, y un tercero, un cuadro gastrointestinal). Si los alergenios difieren en sus reacciones patológicas, tanto el médico como el enfermo deben decidir cuál es la reacción cuya propensión debe eliminarse en primer lugar por la aplicación del conveniente tratamiento desensibilizante. La desensibilización específica no tiene, en modo alguno, una indicación absoluta, sino una indicación relativa. Incluso cuando las reacciones poseen carácter grave, debe prescindirse de este tipo de tratamiento cuando se trate de alergenios raros y que puedan evitarse con facilidad. Yo mismo reaccionaba frente a la inyección de fram-buesas y de pescado con fenómenos graves, que, en el segundo caso, despertaron la sospecha de un carcinoma de píloro, y a la langosta, con una urticaria muy violenta, etc., sin que por ello iniciara una terapéutica específica, y me contenté con una profilaxis sencilla de abstinencia, y en el curso de los años me "desalérgicé" de modo espontáneo, lo que, en el caso de las alergias al pescado, lo sé con certeza, porque ahora puedo comer pescados de todo tipo sin ninguna consecuencia. Una alergia puede también desaparecer totalmente sin desensibilización o desalergización sin más que alejar al paciente del alergeno. El conocimiento del alergeno no garantiza de ningún modo el éxito de una desensibilización específica. Los resultados más favorables siguen dándose en la fiebre del heno, para la que W. P. DUNBAR (1903), L. NOON (1911), J. FREEMAN (1911), CURTIS BROWN (1925) y W. WEICHARDT (1929) propusieron por primera vez este método; no se consiguen tan buenos en el asma (asma del heno, asma al caballo, inhalación de polvo de heno, mohos) o en las alergias a alimentos; y, por último, los resultados peores, teniendo en cuenta el número total de casos tratados y el grado de la tolerancia conseguida, son los obtenidos en la eczema alérgica. Por lo demás, los tipos

de tratamiento inespecífico (terapéutica por calcio, antihistamínicos y otros) han desplazado en parte las desensibilizaciones específicas, de lo que se dará cuenta más adelante.

La desensibilización específica, con frecuencia, sólo es parcial, y aunque sea total, en general sólo es transitoria. El comportamiento refractario se pierde al cabo de un tiempo mayor o menor (días, semanas o meses), y revierte en la capacidad de reaccionar anterior. El resultado ideal del tratamiento consistiría, sin embargo, en hacer imposible, de una vez para siempre, las recidivas de la alergia, la "resensibilización", y los experimentos efectuados en cobayos anafilácticos justifican la esperanza en tales "curaciones radicales". También en el hombre se ha conseguido varias veces eliminar para siempre la reactividad anormal. Sin embargo, se sabe muy poco de las condiciones en que se producen tales resultados, y no estamos en situación de dar al enfermo un pronóstico en este sentido. La experiencia enseña, ciertamente, que el *status quo* patológico se restablece de nuevo rápidamente si el tratamiento se interrumpió inmediatamente después de conseguida una desensibilización en sí misma suficiente; por ello muchas veces se prosigue el tratamiento en forma de dosis aisladas administradas a largos intervalos, o se repite toda la cura de tiempo en tiempo. Ahora bien, los extractos de alérgenos contienen, en general, proteínas y la duradera incorporación parenteral de proteínas de una especie extraña pudiera resultar perjudicial al organismo, así como las reacciones locales y generales, que incluso procediendo con sumo cuidado no pueden evitarse por completo. Por lo demás, un éxito conseguido a fuerza de tesón en el tratamiento pudiera ser ilusorio, ya que con frecuencia las alergias desaparecen espontáneamente de modo permanente. Dado que por la desensibilización específica se consigue, si no una extinción específica de por vida, sí una extinción protectora temporal del estado alérgico, el procedimiento puede definirse como profilaxis etiológica prolongada de los ataques (considerando el fin propuesto).

La desensibilización específica se efectúa en las distintas formas de alergia de modo parcialmente distinto. A continuación se exponen, sumariamente, algunos de los procedimientos más importantes:

a) *La fiebre del heno.*

La fiebre del heno en Europa es una enfermedad de estación. En consideración al momento ya conocido en que comienzan los ataques anuales, y teniendo en cuenta el resultado con frecuencia pasajero de la desensibilización, el tratamiento se suele repetir todos los años, empezándolo, a causa del gran número de inyecciones necesarias, por lo menos tres meses antes de la época crítica (tratamiento preestacional). Si a pesar de la cura preestacional aparecen síntomas, debe seguirse con las inyecciones durante la estación de la fiebre del heno, inyectando pequeñas dosis de extractos de polen, lo mejor por vía intracutánea (tratamiento coestacional). Cuando los pacientes recurran al médico demasiado tarde, por ejemplo, dos o tres semanas antes del comienzo de la estación, puede forzarse la desensibilización inyectando al principio diariamente por vía subcutánea, y cuando se alcanza el campo de las dosis grandes, administrando de dos en dos días o de tres en tres el extracto del polen por vía subcutánea, regulando dosis e intervalos por la intensidad de las reacciones que se observen. Finalmente un tratamiento que se prolongue varios meses resulta imposible, por razones sociales, para muchos propensos a la fiebre del heno; tanto para estas personas como para los enfermos que acuden al médico poco antes, o incluso después, de empezar la estación puede emprenderse una "desensibilización rápida", (en inglés "Rush-Desensitization") según J. FREEMAN (1930), para lo que se inyecta el extracto de polen durante catorce horas diarias espaciando las inyecciones de una y media a dos horas; el tratamiento sólo dura de dos a cinco días durante los cuales según el mismo FREEMAN el enfermo debe exigirse que se hospitalice con el fin de que permanezca en continua vigilancia; pero A. A. THOMMEN (1931), incluso guardando estas precauciones, combate un tratamiento que juega con la vida del enfermo alérgico sin necesidad suficiente.

En general cuando se trata de un tratamiento preestacional se suele inyectar subcutáneamente porque con este modo de incorporar el alérgeno del polen las reacciones resultan más débiles e influyen menos sobre el estado del paciente que con ninguna otra. Entretanto, cuando existan pocos datos, debe observarse el grado de la alergia existente; cuando la sensibilidad inicial sea aproximadamente la promedio, puede comenzarse el tratamiento subcutáneo con 10 unidades de NOON (véase luego) y no se debe elevar la dosis si se observa una

mejoría clara; cuando no suceda las dosis sucesivas pueden elevarse a 100 unidades de NOON. Constituyen contraindicaciones las enfermedades graves, agudas y crónicas, como nefritis, fallos descompensados del corazón, enfermedades de la sangre, tireotoxicosis y embarazo avanzado. Además se aconseja no elevar demasiado la dosis durante la menstruación, es decir durante los tres días que anteceden al fin de la misma.

Como medida de la actividad de los extractos de polen se aplica en Inglaterra la unidad definida por NOON del modo siguiente: a partir de 7 g. de sustancia seca del polen de la gramínea *Phleum pratense* se obtiene 1 ml. de extracto que corresponde a 1 millón de unidades. Por consiguiente una unidad está contenida en 1 ml. del extracto de partida diluido en un millón de veces su volumen. Para la recogida de las distintas especies de polen y la preparación de los extractos han dado instrucciones W. DUNBAR (1903), L. NOON (1911), J. FREEMAN (1911), R. P. WODEHOUSE (1935, 1945), J. CH. WALKER (1907), R. A. COOKE y VAN DER VEER (1916), D. HARLEY (1939), K. JAFFÉ (1939), A. F. COCA y E. MILFORD (1925), A. F. COCA, A. A. THOMMEN y WALZER (1931) y otros autores. Los extractos dispuestos para el uso son disoluciones acuosas de sustancias del polen que según la naturaleza del líquido extractivo contienen también CaCl_2 , pequeñas cantidades de álcali (NaOH o NaHCO_3) y, en ocasiones, también alcohol (del 10 al 12 por 100) y, como agente conservador, el 0,4 al 0,5 por 100 de fenol o el 0,3 por 100 de tricresol o glicerina.

Indudablemente no es indiferente cuál sea la especie de polen que ha de utilizarse para la desensibilización. Ciertamente pueden existir personas que vivan mucho tiempo en la misma comarca que estén sensibilizadas al polen de muchas plantas de la flora regional y hay que admitir, además, que el polen de muchas plantas, en especial polen de distintas gramíneas, están emparentados entre sí inmunobiológicamente. En tales circunstancias puede bastar el tratamiento con la especie de polen que predomine en la localidad para eliminar simultáneamente la alergia contra otras especies de polen de la comarca que actúen sobre el paciente. Así deben interpretarse los datos de NOON, FREEMAN y HARLEY según las cuales el polen del *Phleum pratense* sobrepasa a todos los polen de gramíneas por "su elevado valor para la prueba cutánea y para el tratamiento". Esto puede ser cierto, en general, para Inglaterra, país al que se extiende la experiencia de los autores citados, pero no podrá confirmarse en otras comarcas en las que dicha gramínea no exista o no predomine cuantitativa-

mente dentro de la flora de polen aerofilo. Si resulta posible establecer, por pruebas cutáneas o por la autoobservación del enfermo, que sólo reacciona frente a una única especie de polen, está indicado utilizar un preparado monovalente obtenido a partir de la especie de polen correspondiente que, caso de que no exista en el comercio, puede prepararse *ad hoc* o comprarse en una casa acreditada. Por el contrario, cuando se llegue al convencimiento de que el enfermo está sensibilizado contra dos o más especies de polen, está indicado usar un preparado polivalente obtenido con todas las especies de polen para las que el enfermo ha mostrado reacción alérgica (en pruebas intracutáneas). Este método debe recomendarse especialmente cuando se trate de polen de especies no emparentadas botánicamente y sale, además al encuentro de la objeción de la posibilidad de crear nuevas alergias al polen por sensibilización parenteral provocada por el tratamiento.

El concepto de la unidad de Noon podría aplicarse a otros extractos de polen monoespecíficos, pero habría que especificar que pudiera adquirir otra significación, porque las distintas especies de polen se distinguen por su actividad biológica, tanto si con ello quiere significarse la intensidad de la acción sensibilizante como la de la desencadenante. Para extractos polivalentes esta medida no es utilizable. En estas tentativas de medir la actividad biológica de los alérgenos del polen, no siempre se ha considerado el hecho de que con esta expresión no se significa nada absoluto, sino algo relativo que no sólo está determinado por la calidad y cantidad de las sustancias solubles del polen, sino también, y esencialmente, por la sensibilidad de los propensos a la fiebre del heno que hay que tratar. Dentro de la misma especificidad, esta sensibilidad puede ofrecer todos los grados, de modo que una dosis que un paciente soporta sin reacción provoca en otro fenómenos graves incluso peligrosos.

La insuficiencia de la unidad de Noon dió ocasión a R. A. COOKE (1915) a proponer, como medida de la actividad, el contenido de nitrógeno de los extractos determinado por el método de KJELDAHL y distinguir, por este criterio, cinco intensidades del extracto (con 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 mg. de N por 100 ml). El contenido de N total funciona como indicador del contenido de proteína [R. A. COOKE y VAN DER VEER (1916)]. Ahora bien, el método de KJELDAHL comprende no sólo el N de las proteínas sino también el N no proteico, consideración que indujo a R. A. COOKE y A. STULL (1933) a tomar como unidad la actividad de 0,00001 mg. de N proteico es decir

del N determinado en la fracción precipitada por ácido fosfowolfrámico. Pero varios autores, entre ellos A. F. COCA (1933), K. L. BOWMAN (1934), no pudieron apreciar ninguna relación entre la actividad de los extractos y su contenido de nitrógeno proteico, por lo que A. F. COCA (1934) vuelve a la unidad de NOON algo modificada y define la unidad como el volumen del extracto de polen que contiene 0,00001 mg. de N total (unidad de COCA-NOON). Pero, de hecho, las cosas son tales que ni el contenido de N total ni el de N proteico en el extracto ofrecen una medida de la actividad biológica de éste como han demostrado investigaciones especiales de C. E. ARBESMAN y H. EAGLE (1939) y R. F. A. STIER, A. L. MCNEIL y J. ERNSDORFF (1945), sino que hay que recurrir a los métodos biológicos, como el experimento anafiláctico o las pruebas de transmisión pasiva, según PRAUSNITZ-KÜSTNER o según URBACH-KÖNIGSTEIN, para conseguir las conclusiones deseadas. Con el fin de conseguir una orientación rápida R. A. COOKE, A. STULL, S. HEBALD y J. H. BARNARD (1935), A. STULL y W. B. SHERMAN (1939) y C. E. ARBESMAN y H. EAGLE (1939) recomiendan la determinación de las mínimas concentraciones de extracto necesarias para la neutralización del anticuerpo homólogo.

Por lo demás URBACH y GOTTLIEB (1946, p. 545) opinan, sin embargo que la tipificación de los extractos de polen no va tan mal en la práctica como pudiera parecer. Pues las fábricas que preparan los extractos suministran sus preparados en todas las unidades usuales, de modo que, por ejemplo, el médico práctico habituado a valorar en unidades de NOON no tropieza con dificultades. Además la situación se facilita porque las diluciones habitualmente se obtienen o conservan en potencias de diez.

Además los esfuerzos para conseguir una valoración de los extractos de polen con mejor fundamento científico lejos de cesar se reanudan desde nuevos puntos de vista con orientación química. G. E. ROCKWELL (1942, 1943 a, b) demuestra que en el extracto crudo del polen de la gramínea *Phleum pratense* están contenidos un antígeno principal y cuatro antígenos secundarios cuyas propiedades químicas se exponen en la tabla siguiente:

TABLA 3

Revisión de la naturaleza química de las fracciones del extracto del polen de *Phleum pratense*.

Frac- ción	Peso mo- lecular	N.º de los grupos flavó- nicos por molécula	N.º de los aminoácidos de la molécula	N.º de átomos de nitrógeno de la molécula	N.º de los grupos α -amino li- bres en la mo- lécula	Tanto por 100 del N total que da lu- a N. α -amino libre
1	4496	1	28	38	2	5,26
2	1096	1	6	6	1	16,66
3	951	1	3	3	1	33,33
4	651	1	2	2	1	50,00
5	1113	1	1	9	1	11,11

La separación de los antígenos activos a partir del extracto cru-
do de polen la efectúa ROCKWELL, a proposición de COOKE, por pre-
cipitación con ácido fosfowolfrámico; se desprecian los indicios de
sustancia activa que después de la precipitación permanecen en el
líquido sobrenadante (constituyen el 2 por 100 del material que ac-
túa sobre la piel existente en el material de partida). Considerando
que entre las fracciones 1 y las fracciones 2 a 5 existe una diferen-
cia esencial mientras que las fracciones 2 a 5 apenas se diferencian
entre sí, ROCKWELL propone una clasificación esquemática en dos
grupos: A (fracción 1) B (promedios de las fracciones 2 a 5), del
modo siguiente:

TABLA 4

Datos más importantes de los dos grupos de antígenos existentes en el extracto
de polen del *Phleum pratense*.

Grupo	Peso molecular	Total de los átomos de N en la molécula	N.º de los átomos de N de los α -amino libres por molécula	Tanto por cien- to del N total, que existe como N de α -amino libre
A (Fracción 1)	4496	38	2	5,26
B (Promedio)	955	5	1	20,00
1 molécula de A + 4 mo- léculas de B		58 (T)	6 (X)	10,345

En la tabla 4, T significa el N total de A y B, X el contenido total de N de grupos α -amino libres (en las cinco moléculas):

$$A = 0,3568 T \left(0,2 - \frac{X}{T} \right) \text{ y para}$$

$$B = X - A$$

Como de este modo se conoce el contenido en el extracto de polen de N de α -amino libre atribuible a la fracción 1, puede calcularse la concentración molar porque se sabe que cada molécula contiene dos moléculas libres de N de grupos α -amino. Una disolución molar debe contener 28,016 g. de N de grupos α -amino libres por litro, ó 28,016 mg. por ml., porque el peso molecular del N es de 14,008.

Para efectuar la tipificación molar de un extracto obtenido del polen de *Phleum pratense* se debe determinar la magnitud de T según G. E. ROCKWELL (N total en $A + 4 B$; véase tabla 4) y X (N α -amínico libre en $A + 4 B$; véase tabla 4) y aplicar las ecuaciones ya aducidas:

$$A = 0,3568 T \left(0,2 - \frac{X}{T} \right) \text{ y}$$

$$B = X - A$$

De ello resulta para la concentración molar de A,

$$M A = \frac{A}{28,016} \text{ y para la concentración molar de B,}$$

que sólo contiene un grupo α -amino libre en la molécula,

$$M B = \frac{B}{14,008} \text{ y para la concentración molar total,}$$

$$M T = M A + M B$$

Como sin embargo, los especialistas en alergia casi nunca han operado con el concepto de una "concentración molar", sino casi exclusivamente con los de "unidades" y "diluciones", G. E. ROCKWELL (1944, pág. 140) propone sustituir la expresión concentración molar por "unidad molar" que corresponde a 1 ml. de una disolución 4×10^{-8} molar y que casi equivale a una unidad de Noon. Por ello esta nueva unidad es para A

$$U M A = \frac{M A.}{4 \times 10^{-8}} \quad \text{y para B}$$

$$U M B = \frac{M B}{4 \times 10^{-8}} \quad \text{y en total}$$

$$U M T = U M A + U M B$$

Si se considera que la unidad de NOON también se derivó de la actividad de los extractos de polen del *Phleum pratense*, la equiparación entre la unidad molar de ROCKWELL y la unidad de NOON podría entenderse como una insistencia en medir la actividad de los extractos de polen por uno de los métodos ya abandonados por insuficiente. Esta crítica, sin embargo, sería totalmente equivocada. En efecto, mediante la unidad de NOON han de medirse entre sí las actividades de los extractos de polen más diversos, mientras que el procedimiento de la tipificación molar pueden obtenerse distintos resultados, no sólo al aplicarlo a distintos extractos de polen, es decir, a extractos del polen de diversas plantas, sino en un mismo extracto cuando se le conserva mucho tiempo. Por ello, ROCKWELL exige que después de obtenidos los extractos, la tipificación molar se efectúe lo antes posible; observó que la edad del extracto puede deducirse por la determinación de su contenido de nitrógeno de grupos α -amino libres (uno de los dos factores en los que se funda la tipificación molar). ROCKWELL añade que el verdadero valor de la tipificación molar sólo podrá establecerse por una extensa comprobación clínica, en la que está dispuesto a colaborar. No hemos podido deducir de la literatura si la tipificación, según ROCKWELL, se ha abierto camino.

Volviendo a la desensibilización específica y, más concretamente, al tratamiento preestacional, hay que comprobar, como ya se ha dicho, ante todo, la sensibilidad de los enfermos de la fiebre del heno frente al extracto de polen utilizado. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 544) distinguen esquemáticamente tres clases; la clase A comprende los casos que reaccionan de modo claramente positivo frente a la inyección intracutánea del extracto diluido al 1:100000, a la clase B pertenecen los enfermos que reaccionan positivamente frente a la inyección de 0,1 ml. de una dilución al 1:10000 y en la clase C se incluyen los individuos que sólo responden con reacción a la inyección intracutánea del extracto diluido al 1:100. Como regla puede comenzarse

el tratamiento con 0,1 ml. de la concentración, que está inmediatamente por debajo de la necesaria para desencadenar una reacción intracutánea positiva. Para un ciclo de tratamiento se necesitan de 30 a 50 inyecciones, que deben sucederse con intervalos de dos días, debiendo esperarse siempre que haya desaparecido la reacción local de la inyección precedente. Si una dosis se soporta sin reacción general, puede administrarse en la inmediata un 20 por 100 más de producto, y en los enfermos muy sensibles, un 10 y un 15 por 100; de no suceder así, se repite la misma dosis, y en caso de que la reacción general ofrezca carácter de choque, se retrocede a una inyección más débil. Las concentraciones a que deben inyectarse los alérgenos se preparan por diluciones convenientes o se suministran por las fábricas ya dispuestas para ser inyectadas; la dosis que hay que inyectar de una dilución determinada (por ejemplo, 0,4 ml. de una dilución al 1:100) se mide mediante una jeringa de inyecciones calibrada. Cuando sean de temer reacciones graves, se puede inocular, con el extracto de polen, 0,1 ml. de una dilución al milésimo de epinefrina utilizando la misma jeringa. Como se ha dicho en otro lugar (véase págs. 42 y siguiente), las jeringas no solamente deben estar estériles, sino también exentas de todo indicio de alérgeno, resto de una utilización anterior. Por una cuidadosa elevación de las dosis, una cura de este tipo confiere tolerancia frente a una dosis 5.000 veces mayor que la de partida; entonces puede interrumpirse el tratamiento o repetir la dosis máxima alcanzada que hace el papel de "dosis de mantenimiento" (*Aufrechterhaltungsdosis, injection de rappel, booster injection* de los americanos).

K. HANSEN (1940), J. A. KOLMER (1924), W. W. DUKE (1925), A. A. THOMMEN (1931), G. F. BROWN (1932), D. HARLEY (1939), AARON BROWN (1928), URBACH y GOTTLIEB (1946) y otros han propuesto esquemas de tratamiento; se diferencian entre sí en numerosos puntos (duración total del tratamiento, intervalos entre las inyecciones, período entre el comienzo del tratamiento y la entrada de la estación de la fiebre del heno, elección de los extractos, etc.), lo que, en parte, está condicionado por lo que se espera del método propuesto. Si solamente se desea una protección durante el período de floración de las gramíneas y se cuenta con la resensibilización ulterior, hay que proceder, naturalmente, de modo distinto que si se desea alcanzar una curación definitiva (desensibilización duradera o desalérgización).

Un método especial para el tratamiento preestacional fué propuesto por M. B. COHEN y H. J. FRIEDMAN (1945). Estos autores prepa-

raron mezclas aproximadamente neutras—desde el punto de vista inmunológico—de los extractos de polen y de los denominados anticuerpos estables que contienen menos de cien unidades precipitables por ácido fosfowolfrámico del antígeno libre por mililitro. El anticuerpo termoestable se obtuvo por repetidas inyecciones subcutáneas de extracto de polen a hombres normales, de los que se separó la globulina inmune por diálisis fraccionada, se desecó por liofilización y se tituló. Esta mezcla neutralizada estimula tanto en los hombres normales, como en los sensibles al polen la producción de anticuerpos, y ofrece la ventaja de que permite inyectar dosis grandes de los alérgenos del polen a los enfermos sensibles sin peligro de fenómenos graves.

El tratamiento “coestacional” fué recomendado por J. CH. WALKER (1921) y efectuado por W. T. VAUGHAN (1939) en inyecciones subcutáneas y por E. W. PHILLIPS (1933) y por F. K. HANSEL (1941) en inyecciones intracutáneas. Resulta apropiado para los enfermos que llegan demasiado tarde al tratamiento médico y en los cuales la cura preestacional tendría como consecuencia una mejoría insuficiente o nula, incluso si esta terapéutica pudiera efectuarse por completo. Cuando el grado de la sensibilidad no se haya determinado previamente, debe precisarse con cuidado, y, en caso de que sobrepase el promedio, se recomienda comenzar a inyectar por vía subcutánea 0,1 ml. de una dilución del extracto de polen al 1:10000 (10 unidades de NOON). Si el enfermo experimenta una mejoría manifiesta, no suele aumentarse la dosis, y en caso contrario se eleva cuidadosamente hasta administrar 0,1 ml. con 100 unidades de NOON. Si se aprecia mejoría, sólo se inyecta cada dos o tres días, y por último una vez por semana. F. K. HANSEL (1941) y L. TUFT (1937) dan preferencia al método intracutáneo, y URBACH y GOTTLIEB informan también que han conseguido con esta técnica resultados dignos de consideración. Ahora bien, en este método, aún más que en el subcutáneo, debe tantearse el grado de sensibilidad mediante reacciones cutáneas. Se suele comenzar con 0,01 ml. de una dilución al 1 por 100000 del extracto de polen e inyectar en un principio diariamente, y después a intervalos de dos, tres o cinco días, o incluso mayores, según la duración de la mejoría obtenida. La dosis va elevándose cada vez en 0,01 ml. de la dilución utilizada, como resulta del siguiente esquema tomado de la obra de URBACH y GOTTLIEB:

TABLA 5
Tratamiento intracutáneo coestacional de la fiebre del heno.

Dosis N.º	Concentración de los extractos			Nitrógeno total por dosis (en mg)	Unidades de Noon-Coca por dosis
	Dilución	mg. N por ml	Dosis en ml		
1	1:100000	0,0001	0,01	0,000001	0,1
2			0,02	0,000002	0,2
3			0,03	0,000003	0,3
4			0,04	0,000004	0,4
5			0,05	0,000005	0,5
6	1:10000	0,001	0,01	0,00001	1,0
7			0,02	0,00002	2,0
8			0,03	0,00003	3,0
9			0,04	0,00004	4,0
10			0,05	0,00005	5,0
11	1:1000	0,01	0,01	0,0001	10,0
12			0,02	0,0002	20,0
13			0,03	0,0003	30,0
14			0,04	0,0004	40,0
15			0,05	0,0005	50,0
16	1:100	0,1	0,01	0,001	100,0
17			0,02	0,002	200,0
18			0,03	0,003	300,0
19			0,04	0,004	400,0
20			0,05	0,005	500,0

Las inyecciones, siempre que sea posible, debe aplicarlas el médico y no, como primeramente se hizo usual en Inglaterra, abandonarlas al enfermo. Como razón se adujo que, en especial, cuando las inyecciones hubieran de recibirse diariamente, pudiera resultar imposible para el enfermo desplazarse a la consulta de un médico o una clínica con tanta frecuencia como exige el esquema de tratamiento. Estas dificultades pudieran tener peso en las grandes ciudades, en caso de centralización de los establecimientos encargados del tratamiento; así se comprende que los médicos y clínicas de Londres, como la clínica para asmáticos del Hospital St. Mary, de Londres, fueran los que iniciaran este camino. También URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 548) consideran que no puede aducirse ninguna objeción grave a suministrar a un enfermo inteligente y de confianza la técnica de administrarse a sí mismo las inyecciones, incluso a enseñarle el

empleo de la epinefrina. Ahora bien, el tratamiento sólo puede unificarse durante una semana, pasada la cual el enfermo debe regresar al médico para recibir nuevas instrucciones. ¿Cuántos propensos a la fiebre del heno, de los que por causas sociales se ahorrarían con gusto las muchas visitas al médico, ofrecerán las cualidades de confianza e inteligencia que se exigen? ¡Y, en mi opinión, al profano puede enseñársele todo menos el arte de administrarse inyecciones a sí mismo!

El tratamiento durante todo el año o tratamiento permanente. El tratamiento preestacional y el tratamiento coestacional tienen la desventaja de que se interrumpen al terminar la época de la fiebre del heno y que la inmunidad obtenida remite después rápidamente; por ello, al comenzar el siguiente período de la fiebre del heno suele ser necesario iniciar nuevo tratamiento para compensar la pérdida de los efectos de la cura anterior. Esta reflexión indujo a Z. W. STEWART (1926) a proponer el tratamiento durante todo el año que fué perfeccionado por una serie de autores [A. BROWN (1927), A. VAN DER VEER, R. A. COOKE y W. C. SPAIN (1927), J. S. KAHN (1927)] y que actualmente cuenta con numerosos adeptos.

El tratamiento durante todo el año puede iniciarse (como simple continuación de una cura preestacional o coestacional) al finalizar una estación de la fiebre del heno y consistir sencillamente en mantener la última dosis e inyectarla a intervalos de dos semanas a lo largo de todo el año; si es posible, no deben administrarse menos de 4000 unidades de NOON. Cinco semanas antes de empezar la próxima estación se recomienda inyectar semanalmente y elevar la dosis todo lo posible; en cambio, durante la estación de la fiebre del heno, aunque se siguen administrando las inyecciones semanalmente, se reduce la dosis, considerando que a la acción de la sustancia de polen inyectada se sumará la del polen inspirado por el enfermo. Cuando sea forzoso proseguir el tratamiento con un extracto de polen recientemente obtenido, se recomienda comenzar mezclando una parte del nuevo con dos partes del antiguo, y en la siguiente inyección, dos partes del fresco con una parte del viejo; si no se produce ninguna reacción, puede utilizarse exclusivamente el extracto nuevo.

Cuando se desee comenzar un tratamiento a lo largo de todo el año fuera de la estación de la fiebre del heno, se comienza como si se tratara de una cura preestacional. Es decir, se determina mediante reacciones cutáneas el grado de la sensibilidad del enfermo frente al extracto de polen indicado para el tratamiento, y se comienza con el ciclo de

inyecciones subcutáneas del modo descrito en la página 182. Terminado el ciclo, se administran las inyecciones de entretenimiento de dos en dos semanas, del modo descrito anteriormente. El tratamiento a lo largo de todo el año presupone que el enfermo tenga posibilidad y voluntad de recibir regularmente las inyecciones de mantenimiento. Si esto no sucede, el médico se ve en la necesidad de volver a dosis más bajas.

En general, pueden evitarse los fenómenos generales si se procede con suficientes precauciones. Son de temer especialmente los trastornos de carácter de choque, que son precisamente los que pueden aparecer, aunque rara vez, sin haberse cometido ningún error [M. M. PESHKIN (1936)]. En tales casos se recomienda impedir el acceso de más alérgeno a la circulación (cuidadoso ligamento del brazo por encima del lugar de la inyección y aflojar después lentamente la ligadura) e inyectar subcutánea o intramuscularmente 1 mg. de adrenalina; si existe amenaza de parálisis respiratoria peligrosa, está indicada la lobelina, y si se observan síntomas de dilatación aguda del corazón, se recomienda estrofantina (1 mg. por vía intravenosa). Muchas veces se ha recomendado el empleo de atropina con preferencia al de la adrenalina para el tratamiento del choque; W. WALZER y A. A. THOMMEN [en COCA, WALZER y THOMMEN (1931)] no comparten este punto de vista porque la atropina en el momento crítico no actúa con suficiente rapidez, y porque en caso de peligro inmediato con facilidad se incurre en hiperdosificación.

Desde que se introdujo el método, los especialistas difieren entre sí en lo que respecta a la dosificación de los extractos de polen y a los intervalos que deben guardarse entre una inyección y la siguiente. F. M. RACKEMANN (1931) recomienda el principio de la "dosis óptima", que debe determinarse empíricamente para cada enfermo y que no debe ser demasiado alta; G. T. BROWN, por el contrario, obtiene buenos resultados precisamente con dosis muy altas (de 1 a 2 ml. de un extracto de polen al 10 por 100); así logra, con frecuencia, desensibilizaciones permanentes. En lo que respecta a los intervalos entre las dosis de mantenimiento, no es de aconsejar el de cuatro semanas, porque en estas circunstancias se observan con bastante frecuencia trastornos generales. URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 549) recomiendan el intervalo de dos semanas, pero señalando que puede pasarse al de tres semanas cuando el tratamiento continuado se ha proseguido más de un año. También se discrepa en la respuesta al problema de si

debe tratarse con mezclas de extractos de polen (polen de gramíneas y de Ambrosia) o por separado con extractos singulares.

En 1939 D. HARLEY se manifestó como sigue acerca del resultado obtenido con el tratamiento específico de la fiebre del heno: "La desensibilización específica es, indudablemente, el tratamiento más activo y más fácilmente practicable que poseemos hasta la fecha." En la literatura se tropieza con un número de informes según los cuales del 80 al 90 por 100 de los enfermos pueden reducir sus molestias en grado satisfactorio durante la estación de la fiebre del heno. Pero este juicio optimista no corresponde al verdadero estado de cosas. Las estadísticas publicadas se contradicen entre sí (en parte en grado considerable) lo que—por lo demás—es comprensible porque se utilizan preparados distintos, dosis distintas y distintos esquemas de tratamiento; el tipo de enfermos es también heterogéneo (niños y adultos, graves y benignos, casos recientes y antiguos, distintos tipos de la fiebre del heno) y, por último, la clasificación de los resultados se efectúa bajo distintos puntos de vista, y el enjuiciamiento mismo de la mejoría depende tanto del modo de apreciarla subjetivamente el enfermo como del prejuicio del médico respecto al método y al fundamento teórico de éste [C. H. EYERMANN (1945)]. Por otra parte, la apreciación de los resultados tropieza también con dificultades que no pueden vencerse enteramente por el propósito de recoger la experiencia de modo objetivo y sistemático. Por ejemplo, una "mejoría" puede deberse a que, por razones meteorológicas, sea relativamente escaso el contenido de polen en la estación de la fiebre del heno que sigue al tratamiento. También un mismo procedimiento en un determinado lugar puede resultar más eficaz que en otro, porque en el segundo la atmósfera esté más cargada de polen o de especies de polen más activas.

La mayoría de los autores tropiezan con casos de fracaso total; es decir, de casos en los que, a pesar de un tratamiento efectuado oportunamente y de modo conveniente, no se consigue impedir la aparición de los trastornos en la estación siguiente, o sólo debilitarlos en pequeño grado. Es cierto que G. T. BROWN (1934), cuyo tratamiento con dosis máximas de polen ya fué mencionado, afirma que por este método pueden evitarse con seguridad los fracasos. Este procedimiento se caracteriza porque se comienza con las inyecciones, cuando sea posible, seis meses antes de la estación, dejando entre cada dos inyecciones consecutivas períodos largos (de seis a siete días); este largo tratamiento permite alcanzar dosis muy altas, para

lo que se necesitan extractos de polen sumamente concentrado (del 6 al 10 por 100). Una vez comenzada la estación, según G. T. BROWN, no se debe subir las dosis, sino repartir semanalmente la última administrada antes de comenzar la estación o, caso de que aparezcan síntomas de fiebre del heno, incluso reducirla, porque en otro caso pueden sumarse las cantidades de polen inyectadas y las respiradas y el estado refractario (que no lo es sino de modo relativo) no resistir tal impulso. Ahora bien, hay que poner en duda tales afirmaciones, a juzgar por las publicaciones de otros especialistas. En general, las cosas son tales que el grado de la inmunidad, tanto si se considera por la formación de anticuerpos como por la tolerancia para un agente tóxico, depende mucho menos de la cantidad administrada al organismo del agente inmunizante, que de la reiteración del agente y de la idiosincrasia individual del organismo inmunizado. Para justificar el método intensivo recomendado por G. T. BROWN pudiera aducirse la experiencia adquirida en las pruebas anafilácticas en cobayo y perro, según la cual el tratamiento con grandes dosis de antígeno repetidas con especial frecuencia impiden enteramente, o al menos inhiben, el desarrollo del estado anafiláctico [consúltese el capítulo "*Inmunität*" en R. DOERR (1950, pág. 174).] Pudiera determinarse por experimentos en animales hasta qué punto esté justificada esta analogía, por una parte, utilizando como anafilactógenos extractos de polen apropiados, siguiendo el procedimiento de A. DE BESCHE (1929), B. RATNER y H. L. GRUEHL (1930), W. L. WINKENWERDER, H. EAGLE y C. E. ARBESMAN (1939), A. H. CAULFEILD, M. H. BROWN y E. T. WATERS (1937), y, por otra parte, investigando en perros enfermos de fiebre del heno los tratamientos suprain tensivos y otros tratamientos.

Prácticamente no es posible hacer un pronóstico seguro antes de empezar una cura profiláctica; en el transcurso o una vez terminado el tratamiento preestacional, el comportamiento de las reacciones cutáneas ofrece ciertos puntos de apoyo, ya que la desaparición de la sensibilidad del órgano puede considerarse como síntoma de una acción favorable.

Si una persona propensa a la fiebre del heno, a consecuencia de una desensibilización reiterada permanece exenta de ataques durante uno, dos o más años, no debe, por ello, considerársela curada; el estado alérgico puede volver al cabo de un tiempo aún mayor, y no es raro que suceda el primer año que se suprime el tratamiento. Naturalmente, las reacciones cutáneas negativas pueden volverse también positivas.

Si se quiere comprobar una desensibilización permanente o desalergización, debe procederse a interrumpir, como prueba, el tratamiento y a observar si ya no aparecen los síntomas típicos, a pesar de exponerse al alérgeno; si los síntomas se renuevan, caso de que el enfermo y el médico se mantengan en su propósito inicial, hay que comenzar de nuevo con las inyecciones, guardando las mismas precauciones que si se tratara de un caso nuevo.

b) *Otras alergias del aparato respiratorio.*

De modo análogo se efectúa la desensibilización específica en las otras formas de alergias del aparato respiratorio (*rinitis alérgica, asma alérgico*). También en este caso lo más importante es determinar la sustancia o sustancias desencadenantes, por anamnesis, por pruebas fortuitas o premeditadas hechas por el enfermo y por pruebas cutáneas cualitativas y cuantitativas. Los preparados necesarios para la desensibilización específica pueden obtenerse, a partir del polen (en el asma del heno) de pelos de animal, de escamas, plumas, polvo casero, de alimentos (en el asma desencadenado por huevos, leche, trigo, etc.), de mohos o de bacterias (asma bacteriígeno) o consistir en medicamentos (asma por aspirina, por quinina). No siempre es fácil obtener disoluciones activas, estériles y estables. Se encuentran instrucciones en K. HANSEN (1933), E. URBACH (1935), A. COCA, M. WALZER y A. A. THOMMEN (1931), K. JAFFE (1939), URBACH y GOTTLIEB (1946) y otros. La incorporación se efectúa por vía subcutánea a intervalos de varios días, comenzando en general con 0,1 ml. de la concentración más alta de las que no producen reacción intracutánea positiva (con frecuencia 0,1 ml. de una dilución al 1:100000); a continuación, primero se va elevando paulatinamente (dentro de la misma dilución) el volumen de la inyección hasta alcanzar 0,9 ml., después se pasa a la dilución al 1:10000, comenzando de nuevo con 0,1 ml., etcétera. El tratamiento puede considerarse terminado cuando la prueba intracutánea resulta negativa con una dilución al 1:100 del preparado empleado en el tratamiento, y si se ha conseguido prácticamente el resultado propuesto, es decir, si puede soportarse sin inconveniente el contacto con la sustancia desencadenante. Pero, en general, sólo está indicado proceder a la desensibilización específica cuando la sustancia desencadenante no puede evitarse o se evite con dificultad.

En especial, las alergias contra drogas y medicamentos sólo en casos muy particulares deben tratarse por inyecciones subcutáneas

desensibilizantes, primero, por lo peligroso del procedimiento, y, en segundo lugar, por lo poco satisfactorio de los resultados. Habitualmente, el camino mejor y más seguro es la total exclusión de la sustancia, o cuando se trate de un medicamento su sustitución por otro con la misma función farmacodinámica.

c) *El asma bacteriana.*

Bajo la designación de asma bacteriana se comprenden estados asmáticos que se suponen causados por una sensibilización por bacterias. Esta relación etiológica puede concebirse de distintos modos. Carece de finalidad exponer todas las combinaciones posibles, porque, en su mayor parte, se trata de interpretaciones hipotéticas de determinadas observaciones complejas. Basta con considerar tres grupos principales, a saber: 1, la sensibilización por proteínas o polisacáridos de bacterias existentes en la mucosa de las vías aéreas, que pueden ser gérmenes saprofitos y patógenos en sentido estricto; 2, sensibilizaciones que se inician con infecciones focales extrapulmonares, grupo cuya existencia se atestigua por la desaparición del asma cuando se elimina o cura el foco de la infección (por ejemplo, por amigdalotomía, por extracción de dientes infectados, por tratamiento quirúrgico o quimioterapéutico de una sinusitis); 3, el asma como secuela de enfermedades infecciosas agudas de las vías aeríferas superiores (neumonía, gripe, bronconeumonía, pertusis, bronquitis en el sarampión).

Sólo se ha estudiado la desensibilización específica en la primera y en la tercera formas del asma bacteriana, procediendo al cultivo de bacterias de los esputos del paciente y obteniendo del cultivo preparados desensibilizantes ("vacunas") a partir de aquellas estirpes que provocaban reacciones alérgicas en la piel del enfermo. Pero como la piel de individuos normales también puede reaccionar ante pequeñas cantidades de tales preparados, el resultado positivo de la inyección intracutánea no da una indicación etiológica decisiva, por lo que R. A. COOK y R. C. GROVE (1935) proponen considerar específica una reacción cutánea positiva únicamente cuando vaya acompañada de una reacción focal, es decir, de un ataque de asma. Otros especialistas, entre ellos E. URBACH y PH. GOTTLIEB (1946, pág. 575), se han adherido a este punto de vista.

Hay que distinguir entre autovacunas obtenidas de esputos del paciente y heterovacunas conservadas en el laboratorio u obtenidas del comercio, y, por tanto, no obtenidas a partir de bacterias del caso que

va a tratarse. En lugar de autovacunas se han utilizado también con éxito autolipoides extraídos del esputo o autolizados del esputo esterilizados por filtración. Si se trata de suspensiones de bacterias se comienza por administrar un millón de bacterias por vía subcutánea y se elevan después sucesivamente las dosis, que, al principio, se administran a intervalos breves (tres días), y después, en cuanto comienzan las primeras reacciones locales, a intervalos mayores (de una semana). La dosis máxima se calcula en 100, 200 e incluso 800 millones de gérmenes; de acuerdo con su magnitud se varía también la duración del tratamiento; pero en todo caso se prolonga durante unos meses. Se ha recomendado, además, seguir administrando la dosis máxima alcanzada en el tratamiento durante seis-doce meses después de terminado éste. Incluso cuando ninguna de las estirpes bacterianas aisladas del organismo del enfermo dé reacciones cutáneas positivas, muchos especialistas consideran a veces justificado diagnosticar un asma bacteriόgena (con falta de alergia cutánea o frente a gérmenes sensibilizantes desconocidos), y prescriben un tratamiento adecuado al diagnóstico probable, utilizando una autovacuna o heterovacuna polivalentes, es decir, una mezcla de distintas estirpes bacterianas, en general seleccionadas de modo arbitrario, procedentes de la flora bucal, nasal o bronquial. Es más que dudoso que, en estas circunstancias, pueda hablarse de una desensibilización específica, y muchos autores defienden el punto de vista de que tal tratamiento debe considerarse como una forma especial de la terapéutica específica del asma. Se ha respondido diversamente al problema de si este tratamiento da mejor o peor resultado que el tratamiento con autovacunas a cuyos componentes reaccione de modo positivo la piel del asmático. MATTHEW WALZER [en la obra de COCA, WALZER y THOMMEN (1931, página 296)] opina que con frecuencia se dan casos en los que fracasa una heterovacuna conservada cuidadosamente, y en cambio da excelente resultado una autovacuna, pero que, con frecuencia, se observa también el resultado contrario; como en otros tipos de terapéutica inespecífica, en general es obra del azar el hallazgo del remedio activo.

Una combinación de tratamiento específico e inespecífico del asma bacteriόgena lo constituye el tratamiento por inhalación de antibióticos en forma de aerosoles. Es específico en sentido etiolόgico, porque pretende la eliminación temporal o permanente del agente etiolόgico, de la flora bacteriana que vive en el interior del tubo respiratorio; y es inespecífico porque no se dirige contra un alérgeno determinado. Desde que H. A. ABRAMSON [véase H. A. ABRAMSON

(1949, págs. 84-124)] estableció las condiciones físicas para el tratamiento por aerosoles de penicilina de las infecciones pulmonares, determinando especialmente el tamaño (diámetro) de partícula que permite la penetración de la penicilina hasta los alveolos pulmonares, quedó abierta la posibilidad de aplicar el método para el tratamiento del asma bacteriógica. No es oportuno detallar aquí el flujo de publicaciones que por la apertura de esta esclusa inundó el mundo médico interesado en alergia; toda la bibliografía concerniente se encuentra en la obra ya citada, que puede adquirirse fácilmente, de H. A. ABRAMSON. Recomendamos especialmente para todo lo que atañe al tratamiento del asma bacteriógica un artículo de S. J. PRIGAL (1951).

PRIGAL parte del supuesto de que las infecciones juegan un papel importante en el origen de los síntomas nasales o bronquiales de los enfermos alérgicos. Estas infecciones, opina PRIGAL, pueden combatirse con éxito aplicando antibióticos adecuados, y, según su experiencia, resultan especialmente eficaces las aplicaciones de antibióticos en forma de aerosol. El antibiótico, cuando se trate de penicilina o estreptomycin, pudiera ejercer su acción de una forma doble: tópicamente y después de su absorción a partir de la sangre; sólo la bacitracina constituye excepción porque no actúa sino localmente. Según PRIGAL, no es esencial que la infección sea la causa del asma o una mera complicación de ésta; en todo caso, debe curarse la infección.

La eliminación de la infección puede tener como consecuencia una mejoría esencial. Esta calurosa indicación general de la aplicación del tratamiento mediante aerosoles de antibióticos hay que oponer algunas limitaciones en parte teóricas y en parte empíricas. En primer lugar, la mejoría que se espera puede no producirse porque las bacterias que infecten las vías respiratorias no estén comprendidas en el espectro del antibiótico utilizado como aerosol o porque solamente parte de los gérmenes infectantes sufran la acción del antibiótico. Mediante cultivos y reacciones de inhibición puede adquirirse certeza respecto a este punto. En tales casos pueden utilizarse combinaciones de dos o más antibióticos; por ejemplo, penicilina y bacitracina [S. J. PRIGAL y M. L. FURMAN (1949)]. Pudiera suceder que el paciente reaccionara alérgicamente frente al antibiótico, en ocasiones, según la experiencia personal del autor, de modo grave que incluso amenace la vida del paciente. Es cierto que tales sucesos son relativamente raros. PRIGAL, entre 248 enfermos, sólo encontró 9 que reaccionaran frente a la penicilina con mayor o menor gravedad; de ellos,

TABLA 6

Esquema de dosificación recomendado para la aerosolterapia (PRIGAL).

<i>Tipo del medicamento</i>	<i>Nombre del medicamento</i>	<i>Modo de administrarlo</i>	<i>Diluyente</i>	<i>Cantidad por dosis</i>	<i>Frecuencia de la aplicación</i>
Antiespasmódicos	Aminofilina	Inhalación libre	H ₂ O	0,25 a 0,5 g en 10 a 20 ml de agua	1 a 3 veces diariamente
	Isuprel	Inhalación libre	H ₂ O	1 a 2 ml de una disolución 1 a 280 veces mayor en 10 ml de H ₂ O	1 a 3 veces diariamente
Antibióticos	Penicilina	Inhalación libre	H ₂ O	50 a 100000 U en 10 a 20 ml de H ₂ O	2 a 3 veces diariamente
		Habitación cerrada (cuarto de baño)	Glicol propilénico (18 ml) + glicerina (2 ml)	200 a 400000 U	1 a 2 veces diariamente
		Célula respiratoria (breathing box)	Glicol propilénico 20 ml	50 a 300000 U	1 a 2 veces diariamente
	Estreptomina.	Célula respiratoria (breathing box)	Glicol propilénico 18 ml + H ₂ O 1 a 2 ml	0,5 a 1,0 g	1 a 3 veces diariamente
	Bacitracina	Célula respiratoria (breathing box)	Glicol propilénico	25 a 50000 U	1 a 2 veces diariamente
Mucolíticos	Cloruro amónico	Inhalación libre	H ₂ O	10 ml de una disolución al 5 0/0	1 a 3 veces diariamente

- 1 ofreció el síndrome de la enfermedad del suero;
- 2 padecieron una urticaria benigna;
- 4 reaccionaron con una dermatitis de contacto en la cara, y
2 con glositis.

Por otra parte, tampoco puede excluirse, naturalmente, que la alergia frente al antibiótico, en especial frente a la penicilina, no existiera antes del tratamiento, sino que se desarrolle en el curso del tratamiento con aerosol; esto parece incluso ser más frecuente que la preexistencia de alergia a la penicilina, porque si no la primera inhalación de un aerosol de penicilina habría de provocar tales trastornos que impedirían la continuación del tratamiento.

La dosificación, vehículo, modo de administración y frecuencia del tratamiento con aerosoles de penicilina, estreptomycin y bacitracina se resumen por PRIGAL en la tabla 6, que también incluye antiespasmódicos y mucolíticos.

En cuanto a la técnica hay que considerar que S. J. PRIGAL utilizaba un aparato especial que consistía en una combinación de una caldera de vaporización con un productor de aerosol [S. J. PRIGAL (1946)]. La duración del tratamiento se extendía de una a cuatro semanas, rara vez más; según PRIGAL, debe proseguirse hasta que hayan desaparecido los síntomas de la infección, lo que, en caso de infecciones agudas, puede suceder ya al cabo de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, mientras que en las infecciones crónicas, en general, tarda más. El resultado depende, naturalmente, también del antibiótico aplicado y de la especie de bacterias que ha de eliminarse; por ejemplo, los estreptococos y neumococos se eliminan fácilmente por la penicilina, mientras que muchas estirpes de estafilococos resultan resistentes.

S. J. PRIGAL (1951) resume de la siguiente forma los resultados obtenidos en 131 pacientes ambulatorios que sufrían de asma infeccioso:

TABLA 7

<i>Mejoría</i>	<i>Adultos</i>	<i>T^o/_o</i>	<i>Niños</i>	<i>T^o/_o</i>
Escasa	9	9,2	3	9,1
Moderada	18	18,3	8	24,2
Acusada	58	59,2	20	60,6
Sin efecto	8	8,2	2	6,0
Empeoramiento	5	5,1	0	0
	98		33	

El número de enfermos estudiados fué corto, de modo que no está justificado el cálculo de los tantos por ciento, y la calificación del grado de las mejorías depende de la apreciación subjetiva del médico que dirige el tratamiento y del enfermo mismo.

En enfermos que, a consecuencia de enfriamientos, experimentan molestias asmáticas, puede aplicarse también con éxito el tratamiento profiláctico con aerosol de penicilina. El intervalo entre el comienzo del catarro infeccioso y la aparición de los trastornos asmáticos varía entre doce horas y varios días, en cuyo transcurso puede aplicarse el aerosol de penicilina, con lo que, según la experiencia de S. J. PRIGAL, L. J. MORGANBESSER y F. P. INTYRE (1947) y S. J. PRIGAL (1951, pág. 59), el asma se impide con mucha frecuencia, aunque no siempre (se calcula en un 95 por 100 el número de resultados positivos), con la condición de que se llegue a tiempo, dicho más exactamente, cuando se interviene en la fase de virus del catarro y no cuando la secreción se haya vuelto ya purulenta. Para esta profilaxia del asma recomienda PRIGAL aplicar un aerosol con 100000 unidades de penicilina en la célula respiratoria (*breathing box*) una vez al día y durante tres días consecutivos.

Para los niños se recomienda el "método del cuarto de baño". El niño se sitúa en una bañera vigilado por uno de los padres, preferentemente por el que él mismo sufra de una infección de las vías respiratorias diagnosticada clínica o bacteriológicamente. La cámara previamente calentada, debe mantenerse cerrada durante la actuación del aerosol. Si se añade de 1 a 2 ml. de glicerina a la disolución de la penicilina en el glicol propilénico, el aerosol se mantiene por lo menos durante cuarenta minutos en el aire del cuarto de baño, lo que puede demostrarse por la exposición de medios de cultivo sembrados con bacterias.

El tratamiento con antibióticos desarrollado por PRIGAL se dirige contra la infección y no contra los síntomas del asma, ya que no todos los casos de asma van acompañados de infección. Pero cuando la infección es la causa exclusiva del caso de asma, el tratamiento por antibióticos resulta enteramente satisfactorio y puede prescindirse de otros métodos del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas (pruebas cutáneas, tratamiento por vacunación repetida). En otros casos puede estar indicada una combinación de los tratamientos por antibióticos y por desensibilización (asma mixta). Pero en todos los casos hay que mejorar la capacidad vital de los pulmones precisamente antes de iniciar el tratamiento por antibióticos, para lo que

resultan apropiadas las inhalaciones de Aminofilina sola o en combinación con Isuprel. PRIGAL no se opone a los anteriores tratamientos del asma; pero subraya que sólo deben ponerse en práctica cuando se demuestre que son necesarios; además, la ventaja singular del tratamiento por antibióticos se pone de manifiesto porque desde que se hace un extenso uso de él han experimentado un notable descenso el número de intervenciones en faringe y cavidades nasal y anejas (amigdalotomía, extirpaciones de pólipos, abertura de cavidades anejas por sinusitis).

d) *Alergias a alimentos.*

Los enfermos alérgicos frente a alimentos (con formas de reacción asmáticas, gastrointestinales o exantemáticas) pueden desensibilizarse:

1. Espontáneamente. Las curaciones espontáneas se producen en todas las formas de las alergias; pero son relativamente más frecuentes en las alergias a alimentos. De este modo remiten por sí mismas las alergias de los lactantes en cierto porcentaje de casos [O. SCHLOSS (1912)], y también en los adultos desaparecen tales estados con alguna frecuencia sin ningún tratamiento, especialmente entre los cuarenta y cincuenta años de edad (observaciones propias).

2. Por inyecciones subcutáneas sistemáticas del alérgeno, como se describió en el apartado relativo a la fiebre del heno. Sin embargo, este procedimiento sólo está indicado cuando el alimento desencadenante no pueda excluirse de la alimentación del enfermo, caso que apenas se presenta porque un número muy grande de distintas proteínas, hidratos de carbono, grasas y sustancias que contienen vitaminas pueden adquirirse en forma pura.

3. Por la alimentación con dosis crecientes del alimento sea en forma líquida (leche, clara de huevo) o de polvo seco, que puede deglutirse en cápsulas cuando el contacto directo con la boca o con los órganos faríngeos provoque fuertes inflamaciones de los labios, lengua o anejos de la laringe. Las dosis iniciales deben ser tan bajas y tan cuidadosa la elevación paulatina que no sean de temer perturbaciones serias. En los niños, especialmente, apenas es suficiente toda precaución porque se conocen casos en que basta una o pocas gotas de leche de vaca o de disolución de proteínas de huevo administradas para iniciar el tratamiento, para provocar fenómenos generales graves, en particular disnea asmática. Como consecuencia se necesita en general un largo período (de tres a seis meses) para conseguir una tole-

rancia suficiente. Se han observado resensibilizaciones después de distintos intervalos. Muchos autores informan de buenos resultados aislados. A. H. ROWER (1931), sin embargo, en su obra *Food allergy* asevera que los resultados, en general, son poco satisfactorios, y recomienda la exclusión completa del medicamento desencadenante, tanto más cuanto que, según su experiencia, que coincide con la del autor, procediendo así se favorece o acelera la remisión espontánea de las alergias alimenticias.

2. LA DESENSIBILIZACIÓN INESPECÍFICA.

a) *Peptona y propeptano.*

Consideraremos, en primer lugar, el tratamiento por peptona de los asmáticos y de las alergias alimenticias. Se funda en las relaciones, descubiertas por A. BIEDL y R. KRAUS (1909-1910) en perros, que se observan entre el choque por peptona y el choque anafiláctico, que no sólo se asemejan en los síntomas, sino que pueden influirse recíprocamente de modo antagónico. El tratamiento por peptonas fué propuesto por PH. PAGNIEZ y PASTEUR VALLERY-RADOT (1916) para las alergias frente a alimentos. La deglución de 0,5 g. de peptona, entre treinta y cuarenta y cinco minutos antes de la comida, debería impedir la aparición de síntomas alérgicos (urticaria, trastornos gastrointestinales, edema de QUINCKE). En su planteamiento, el método recuerda el hecho conocido de que un animal anafiláctico puede protegerse frente a la inyección de una gran cantidad de antígeno cuando poco antes de la inyección se le administra una pequeña dosis del mismo [A. BESREDKA (1907)]. El estado que así se crea es una tolerancia muy efímera y que se designa muchas veces como exceptofilaxia. La diferencia entre la acción fugaz de una administración profiláctica de peptona consiste en que la peptona no actúa de modo "específico", es decir, no es idéntica a la sustancia que desencadena en el enfermo los síntomas alérgicos. Esta carencia de especificidad fué considerada por algunos autores [A. G. AULD (1921), F. LUTHLEN (1926), E. URBACH (1930 a, b)] como una desventaja, y a ella se atribuye los fracasos ocasionales de la protección por la peptona (en especial al aplicar las peptonas ordinarias del comercio). Para lograr una mayor semejanza con el modelo del experimento antianafiláctico, y así mejorar los resultados prácticos, F. LUTHLEN (1926) y E. UR-

BACH (1930 a, b) prepararon peptonas específicas (los denominados propeptanos) a partir de las proteínas de la alimentación con acción desencadenante, que pueden tomarse en forma de tabletas cuarenta y cinco minutos antes de la comida en el caso de que el propósito sea conseguir sólo un efecto esceptofiláctico en el sentido de PAGNIEZ y PASTEUR VALLERY-RADOT; pero cuando se pretenda lograr una desensibilización, deben administrarse dosis crecientes del alergeno desencadenante, pero efectuando cada vez el tratamiento preventivo con el correspondiente propeptano.

Como ejemplo de una de estas curas con propeptano, URBACH y GOTTLIEB ofrecen el siguiente esquema (1946, pág. 220), que correspondē a un caso de alergia a la leche de vaca:

TABLA 8

<i>Día</i>	<i>Tabletas de epropeptano (01, 4 por pieza)</i>	<i>Leche (ml) 45 minutos después</i>	<i>Síntomas</i>
1	1	10	Disnea
2	2	10	Disnea ligera
3	3	10	—
4	3	20	—
5	3	30	—
6	3	50	Diarrea
7	3	50	—
8	3	75	—
9	3	100	—
10	3	150	—
11	3	200	—
12	2	200	—
13	1	200	—
14	1/2	200	—
15	0	200	—
Después diariamente.	0	250	—

En este ejemplo, aducido como muestra en todo caso, parece haberse tratado de una alergia benigna; sin embargo, no es posible sacar una apreciación precisa porque no se expone el modo de reaccionar el enfermo frente a la leche de vaca sin administración previa de propeptano de leche.

Según E. URBACH (1933), el propeptano se obtiene sometiendo el alimento que contiene proteínas a una digestión prolongada por ácido clorhídrico y pepsina, que se completa con una digestión por tripsina. El propeptano está constituido por una mezcla de proteosas, peptonas, subpeptonas, péptidos sencillos y aminoácidos, que no contiene,

en oposición a las peptonas ordinarias del comercio, nada de proteína natural precipitable por los ácidos [E. URBACH, G. JAGGARD y D. CRISMAN (1944)]. En su aspecto inmunológico, los propeptanos se caracterizan por su especificidad condicionada por la procedencia; por ejemplo, un cobayo sensibilizado por proteínas de huevo de gallina puede protegerse contra un choque anafiláctico agudo letal por la inyección o deglución de un propeptano obtenido por proteínas de huevo de gallina, pero no por la inyección o deglución de propeptanos de otra procedencia (ni siquiera por propeptano de carne de gallina) [E. URBACH y S. KITAMURA (1934)]. Esta estricta especificidad parece incomprendible dada la profunda demolición de que resultan, y, en efecto, W. JADASSOHN y W. SCHAAF (1935) pudieron observar que el útero de un cobayo sensibilizado con proteína de huevo no reacciona en la prueba de SCHULTZ-DALE frente a un propeptano de proteína de huevo; según esto, el propeptano no parece poseer especificidad de especie, lo que, naturalmente, pone en tela de juicio toda la terapéutica por propeptanos. Sin embargo, URBACH y S. WOLFRAM (1936) objetan que la prueba de SCHULTZ-DALE no parece idónea para decidir la cuestión, ya que sólo rinde resultados positivos con sustancias químicamente idénticas, pero no con sustancias que, aunque emparentadas biológicamente, difieran hasta un cierto grado en su estructura química. Para demostrar en el segundo caso la especificidad de especie, sensibilizaron cobayos con propeptano de proteína de huevo y observaron que el útero responde con una contracción enérgica a este propeptano, y no a los propeptanos de otra procedencia; pero, además, tampoco a la proteína de huevo. Ahora bien, esto sólo afirma que la transformación de una proteína en propeptano da lugar a un antígeno o alérgeno nuevo, pero no explica por qué este derivado habría de proteger contra la proteína de partida. Manifiestamente, el mismo URBACH ha sentido la misma incertidumbre, ya que intentó confirmar esta relación, *via facti*, por experimentos especiales. Según trabajos de URBACH, JAGGARD y CRISMAN, de 1945, la inyección subcutánea o intravenosa o la administración oral de propeptano obtenido de proteínas de huevo de gallina puede proteger del choque anafiláctico letal agudo a animales sensibilizados con proteínas de huevo de gallina y los órganos de tales animales protegidos y supervivientes no reaccionan en el ensayo de SCHULTZ-DALE o en la perfusión de los pulmones. También se sensibilizaron animales por vía oral, en los que se desencadenó el choque por la misma vía; los propeptanos específicos administrados *per os* pueden impedir el cho-

que. Según URBACH y colaboradores, los propeptanos actúan provocando pequeños estímulos de choque, que tiene como consecuencia una saturación de anticuerpos parcial y temporal y, por último, permanente; es decir, una desalergización. Para URBACH y GOTTLIEB (1946, pág. 219), la terapéutica por propeptanos es el método de selección para el tratamiento de todas las alergias frente a alimentos indistintamente de si la alergia se manifiesta clínicamente como asma, rinopatía, urticaria o colitis. Para simplificar la técnica se prepararon finalmente polipropeptanos, es decir, mezclas de 0,05 g. de cada uno de 13 propeptanos distintos (carne de bovino, carne de gallina, proteínas de huevo, leche, trigo, arroz, avena, patatas, espinacas, guisantes, judías verdes, tomates y manzanas) en cápsulas; de dos a tres de estas cápsulas tomadas cuarenta y cinco minutos antes de la comida protegerían a los enfermos contra cada uno de estos 13 alimentos, caso de ser alérgicos frente a alguno de ellos, sin necesidad de buscar el alérgeno específico. La dieta pudiera estar compuesta, a elección de los enfermos, con estos 13 alimentos; ahora bien, las comidas deben estar distanciadas entre sí unas cuatro horas, porque las cápsulas sólo actúan si el estómago está vacío. Entre comidas los enfermos deben tomar todo lo más un poco de agua o de agua azucarada. Caso de que continuaran los trastornos, a pesar de la toma de dos a tres cápsulas, habría que aumentar el número de las que se toman antes de cada comida. En el otro caso, pudiera limitarse la toma a una cápsula, o si la mejoría prosigue, no tomar los polipropeptanos antes de las comidas ligeras y, finalmente, prescindir de ellos por completo. La duración media de un tratamiento por polipropeptanos es de tres semanas. Pero subsiste la limitación a los 13 alimentos, como se subraya explícitamente, y para facilitar a los enfermos una alimentación más variada, una o dos semanas después de terminado el tratamiento por polipropeptanos se va introduciendo en su minuta, cada dos días, un nuevo alimento, continuando con el empleo de los polipropeptanos; si aparecen síntomas, debe considerarse el nuevo alimento como alérgeno y excluirlo totalmente de la dieta o hacerlo inocuo por la administración previa del correspondiente propeptano.

De este modo se simplifica extraordinariamente el tratamiento y curación final de las alergias por alimentos, con frecuencia extraordinariamente penosas y peligrosas. Pero varios especialistas se pronuncian en contra, entre ellos G. W. BRAY, A. H. ROWE, W. T. VAUGHAM, C. WHITE; y el autor, no puede apreciar la difusión que siga poseyendo el método después de la muerte de URBACH (17 de

diciembre de 1946). Lo cierto es que no han cesado de fabricarse propeptanos; en 1951, la casa Dalare Associates, Manufacturing Chemists, 2.300 Locust Street, Philadelphia 3, Pa., sigue preparándolos, lo que demuestra que la demanda en 1951 era aún bastante viva, ya que la firma citada recomienda a los especialistas 50 propeptanos singulares.

b) *El tratamiento por tuberculina.*

El tratamiento por tuberculina de la fiebre del heno y del asma bronquial fué recomendado especialmente por W. STORM VAN LEEUWEN y H. VAREKAMP (1927), sobre todo para enfermos con reacción de tuberculina positiva, aunque también para los que la dan negativa. La dosis inicial para individuos con reacción positiva o incluso fuerte debe elegirse tan pequeña que no pueda provocar ningún daño (reacción focal), debiendo tenerse en cuenta que, precisamente, en los asmáticos se ha observado un grado excesivo de sensibilidad a la tuberculina. Hay circunstancias en las que resultan excesivas concentraciones de 10^{-7} a 10^{-8} de tuberculina vieja de KOCH, y W. BERGER (1940) recomienda comenzar con dosis entre 10^{-15} y 10^{-18} , y a continuación elevar las dosis lentamente y con precaución. STORM VAN LEEUWEN, que cuenta entre los terapeutas más optimistas y polipragmáticos, da noticia de resultados muy favorables que, por otra parte, no han podido confirmarse en todo su alcance. Actualmente no se aplica la terapéutica por tuberculina; sino que, cuando fracasa la desensibilización específica y resulta muy difícil la exclusión del alérgeno, se recurre a uno de los numerosos antihistamínicos que momentáneamente dominan la terapéutica interna.

c) *Los antihistamínicos.*

La industria químico farmacéutica obtiene antihistamínicos nuevos en serie ininterrumpida. La revisión de E. A. BROWN y W. KRABEK (1950) da noticia crítica del cúmulo de productos en venta (véase también la monografía *Antihistamine Agents in Allergy, Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 50, art. 9, págs. 1013 a 1208); pero puede decirse con seguridad que no puede admitirse que tal informe dé conclusiones resolutivas ni siquiera del estado actual del asunto. Sorprende el número de los preparados que ofrece el mercado. Junto a los productos ya conocidos (Benadril, Tramentin, Neoantergan, Piribenzamina, Procaína, Trimetona, Teforina,

Antihistina) se alinean continuamente nombres nuevos, como, por ejemplo, Decaprin, Riadrin, Diparcol, Dramamina, Histadil, Histafen, Hidrilina, Linadril, Neoetramina, Peracilo, Fenadril, etc., etc.; todos, como es forzoso tratándose de productos industriales, se recomiendan por las firmas productoras y son usados por médicos (con frecuencia sólo por tratarse de medicamentos nuevos), y hay que preguntarse a dónde conduce esta actividad. Los enfermos cooperan y estimulan la selección, por razones químicas, del "único medicamento activo". Un médico que, como yo, había sufrido de una **eczema alérgica**, me recomendó Benadril con la coletilla de que yo sólo podría esperar mejoría si utilizaba el Benadril de la firma Park, Davis & C^o. Me proporcioné el preparado, y, para mi satisfacción, en el tapón del frasco que contenía las cápsulas de Benadril vi la inscripción "**Medicamenta vera**". Pero yo, por naturaleza inclinado a la crítica, no fui el único en ver en estos amañíos lo opuesto al proceder racional. En 1949 el Council on Pharmacy and Chemistry recomienda a los investigadores y fábricas los siguientes criterios para juzgar un nuevo antihistamínico: 1, el preparado debe poseer una actividad considerablemente mayor que los ya existentes, de modo que influya de modo favorable sobre ciertas formas de los estados alérgicos que hasta la fecha no se puedan aliviar; 2, el nuevo preparado debe ser mucho menos tóxico que los preexistentes; 3, deben desplegar su efecto durante un tiempo considerablemente mayor; 4, el preparado, junto a la actividad antihistamínica en sentido estricto, debe poseer otras propiedades, por ejemplo, actividad simpaticomimética u otro tipo de actividad que pudiera contribuir a la desaparición de las manifestaciones alérgicas. Pero estos criterios no deben considerarse como decisivos para la admisión de un nuevo antihistamínico por la citada corporación americana, sino como consejos. Pero las recomendaciones equivalen prácticamente a arar en el agua.

Cómo se juzgan los resultados terapéuticos puede verse en el resumen siguiente de P. KALLOS y L. KALLOS-DEFFNER (1949).

La tabla 9 va acompañada de un amplio comentario del que pueden deducirse particularidades clínicas, el modo de aplicar la Antistina y el de apreciar el resultado terapéutico conseguido. Del examen de la tabla resulta con cuánta frecuencia se observan, o habrían de observarse, mejorías—con excepción del fracaso total en la jaqueca y en los ataques agudos de asma. Podría haberse sopesado si, aparte de la Antistina, está justificada la utilización terapéutica de cualquier otro antihistamínico. Sin embargo, los autores se limitaron a un

antihistamínico, a saber, la Antistina obtenida por Ciba A. G. (Basilea), de modo que no es posible sacar conclusiones respecto al valor relativo de diversos antihistamínicos. Pero existen otros informes que pueden colmar en parte esta laguna. Sirvan de ejemplo los trabajos de A. S. FRIEDLAENDER y F. FRIEDLAENDER (1949), que exponen sus ideas respecto al uso y abuso de los antihistamínicos, y observan que pueden ser útiles para reducir ciertos síntomas alérgicos, pero que en otros casos dan peor resultado que antiguos medicamentos sintomáticos. En todo caso no eximen del deber de descubrir la etiología de cada caso de alergia, puesto que sólo la determinación de los factores etiológicos permite una mejoría duradera. La aplicación de los antihistamínicos sólo puede considerarse un complemento del tratamiento específico. Este punto de vista difiere manifiestamente de P. KALLOS y L. KALLOS-DEFFNER, que admiten que las enfermedades alérgicas pueden "mejorarse" por la administración exclusiva de Antihistina. A. W. FRANKLAND (1949) ha llegado a observar incluso que el tratamiento de la fiebre del heno con un antihistamínico exclusivamente puede tener como consecuencia la aparición de asma al concluir la estación de la fiebre del heno.

TABLA 9

Resultados del tratamiento con Antistina.

<i>Tipo de la enfermedad</i>	<i>N.º de casos</i>	<i>Mejoría</i>	<i>No mejoría</i>
Urticaria aguda	188	188	—
Urticaria crónica	41	32	9
Urticaria por frío y calor	6	6	—
Edema angioaerótico	39	39	—
Neurodermitis	24	19	5
Prurito en otras dermatosis	6	4	2
Enfermedad del suero y exantema por medicamentos	8	8	—
Picadura de abejas	1	1	—
Enfermedad de Ménière	8	8	—
Dolores de cabeza por histamina	11	11	—
Jaqueca	18	—	18
Dolores de cabeza provocados por histamina	34	34	—
Rinitis alérgica no dependiente de una estación del año	63	27	36
Estornudos por heno, tratados exclusivamente con Antistina	18	15	3
Estornudos por heno desensibilizados y tratados con Antistina	13	13	—
Ataque agudo de asma	23	—	23

Se han efectuado estudios comparativos del valor terapéutico y de efectos secundarios nocivos de distintos antihistamínicos, en particular en la fiebre del heno, lo que tiene especial importancia porque autores recientes—por ejemplo A. KAPLAN y N. J. EHRlich (1951)—consideran la desensibilización específica, precisamente en estas formas de alergia, como la mejor terapéutica. Ahora bien, no concuerdan los resultados de las investigaciones publicadas por G. R. PATERSON (1949), M. H. LOVELESS y M. DWORIN (1949), H. HARRIS (1949), J. N. KUGELMASS (1949), B. DICKSTEIN (1949), A. S. FRIEDLAENDER y S. FRIEDLAENDER (1949), E. SCHWARTZ y J. WOLF (1949), W. A. BAIN (1949), J. S. BLUMENTHAL (1949), A. M. LANDS y J. C. HOPPE (1949), A. L. MAIETTA (1949) y otros autores. Pero de sus manifestaciones se deduce: 1. Que la Antistina no es el antihistamínico más activo; y 2. Que todos los preparados designados como antihistamínicos no son sino remedios paliativos que pueden influir de modo favorable sobre los síntomas, pero que no modifican en nada el estado alérgico.

En lo que respecta a los efectos secundarios perjudiciales, es decir, a la toxicidad de los antihistamínicos, el *Journal of the American Medical Association*, 139, 420 (1949) recoge datos según los cuales la actividad terapéutica disminuye en proporción con los efectos secundarios nocivos. E. SCHWARTZ (1949) aporta a este respecto observaciones más precisas. Si las dosis se miden de modo que posean la misma actividad terapéutica, aparecen efectos secundarios (según observaciones en 781 enfermos alérgicos) en el 61,3 por 100 de los casos tratados con Benadril; en el 35,7 por 100, con Piribenzamina; en el 24,8 por 100, con Neoantergán; en el 22,7 por 100, con Antistina; en el 20 por 100, con Histadil, y en el 7,2 por 100, con Neohetramina. La Neohetramina, por consiguiente, resulta la menos tóxica para la dosis terapéuticamente activa. Ahora bien, como los antihistamínicos, en muchos países, se despachan sin receta, existe el peligro de que algunos enfermos los utilicen sin consultar al médico y que, como es regla en casos análogos, vayan elevando paulatinamente las dosis. A. E. COHEN (1950) informa de un enfermo de asma y de bronquiestasia que intentó suicidarse tomando 1.250 mg. del antihistamínico Demerol (Isonipecaína). El enfermo fué salvado, a lo que contribuyó la circunstancia de que vomitara treinta minutos después de ingerir el medicamento. Pero el caso ilustra de lo que puede suceder cuando se despachan sin receta médica medicamentos de acción enérgica.

d) *El tratamiento con calcio.*

Entre los métodos inespecíficos de tratamiento de las enfermedades alérgicas hay que incluir también la calcioterapia. Se funda en la suposición de que en estas enfermedades está perturbado el equilibrio iónico en los tejidos y en la sangre; en especial, que se eleva el cociente K/Ca, alteración que intenta compensarse por la administración de calcio oral (en polvo, en gránulos, en jarabe) o parenteral (intramuscular, intravenosa). Todos los datos científicos que concierne a los fundamentos teóricos y experimentales y al modo de efectuar el tratamiento por calcio se encuentran en E. UNDRITZ (1939), en la número 10 de las comunicaciones científicas en el campo de la farmacología y de la clínica editadas por la firma Sandoz, de Basilea y en algunas publicaciones de E. ROTHLIN (1927, 1933 a, b, c, 1940), que en 1927 introdujo una forma especial de calcio, el "Calcio Sandoz" (gluconato cálcico), y desde 1933 la sal doble más soluble (gluconato cálcico-lactobionato cálcico). E. UNDRITZ (1939) da el siguiente esquema para la terapéutica por calcio:

a) *Parenteral.*

Dosificación I. Tres veces por semana, 10 ml. de "Calcio Sandoz" al 10 por 100 por vía intramuscular. Comenzar en casos no urgentes con 5 ml. en cada lado para habituar la musculatura.

Dosificación II. Diariamente, 10 ml. de "Calcio Sandoz" al 10 por 100 por vía intramuscular o, en caso de que el lugar de la inyección se haya hecho sensible por la administración diaria, alternando las vías intramuscular e intravenosa. Duración de la inyección intravenosa, de dos y medio a cinco minutos.

Dosificación III. A diario, alternando 10 ml. de "Calcio Sandoz" al 10 por 100 por vía intramuscular, con 10 ml. al 20 por 100 por vía intravenosa. Duración de la inyección intravenosa, de tres y medio a diez minutos, según la tolerancia del enfermo.

Dosificación IV. A diario, 10 ml. de "Calcio Sandoz" al 20 por 100 (ó 20 ml. al 10 por 100) por vía intravenosa. En enfermos lábiles, 20 ml. al 10 por 100 por vía intramuscular.

Dosificación V. A diario, inyecciones dobles, es decir, 10 ml. al 20 por 100 (ó 20 ml. al 10 por 100) por vía intramuscular + 10 ml. al 20 por 100 (ó 20 ml. al 10 por 100) por vía intravenosa.

Dosificación VI. La misma dosis que en la dosificación V, pero dos veces al día.

Las dosificaciones V y VI deben utilizarse en las manifestaciones alérgicas agudas y graves; las dosificaciones III y IV, en las alergias crónicas de gravedad media, y las dosificaciones I y II, al terminar las dosificaciones III y IV, como "curas de consolidación", o en las enfermedades alérgicas benignas o, por último, con fines profilácticos.

b) Además se ha recomendado dar también "Calcio Sandoz" por vía oral al menos en los días en que no se administra ninguna inyección. Según E. UNDRITZ, muchos fracasos se deben a "dosificación insuficiente, al modo inapropiado de aplicar el medicamento o a una duración insuficiente del tratamiento". Como indicaciones se señalan: a) un ataque que se inicia o bien ya se ha desarrollado, en especial el edema de QUINCKE, cualquiera que sea su localización; b) el riesgo por exposición inevitable a un alérgeno (profilaxia), y, como caso especial de este tipo de aplicación, c) la combinación con una desensibilización específica con el fin de ponerse a cubierto de reacciones generales eventuales.

Expondremos brevemente otros métodos inespecíficos:

e) *El tratamiento por fiebre.*

STORM VAN LEEUWEN (1926), H. KÄMMERER (1926, 1929), S. FEINBERG y otros han utilizado con éxito el tratamiento por fiebre con Vaccineurina, Pirifer, Pirmeton, etc., en algunos casos de ataques de asma resistentes a los restantes métodos, pero no carece de riesgo (debilidad circulatoria, activación de focos tuberculosos), y en algunos casos puede empeorar el asma.

Se ha empleado contra el asma las inyecciones parenterales de leche de vaca hervida, sola o combinada con una cura de tuberculina.

f) *Irradiaciones con rayos X.*

Las irradiaciones con rayos de Roentgen de todo el cuerpo, de la superficie anterior o posterior del pecho, de la región del bazo, del hígado, del tiroides, de las cápsulas suprarrenales. Ahora bien, el mismo tipo de irradiación, por ejemplo, la irradiación del bazo, que es la utilizada con más frecuencia, se ha juzgado de distinto modo por diversos autores; la mayoría sostiene que los resultados favorables señalados, sobre todo las curaciones duraderas, son raras.

g) *Hormonas, vitaminas.*

El tratamiento del asma con productos de las glándulas endocrinas (tiroidina, pituitrina, adrenalina), hormonas (extractos de ovario y de cuerpo amarillo, vitaminas (A, D o C).

h) *Intervenciones quirúrgicas.*

En casos graves de ataques de asma refractarios a todo tratamiento se ha recomendado practicar un corte transversal de la rama simpática izquierda del cuello [H. KÜMMEL (1924)] o una separación del vago derecho [M. KAPPIS (1924)] o la combinación de ambos métodos [K. HAJOS (1925 a, b)], lo que se ha efectuado en gran número de enfermos. Según una referata de E. W. PHILIPPS y W. J. SCOTT concerniente a 300 casos publicada en 1929, en algunos casos desesperados se obtuvieron resultados muy apreciables. Pero muy frecuentemente las operaciones no ocasionan mejoría, o después de una mejoría efímera se vuelve al estado anterior y además pueden aparecer perturbaciones posteriores de las funciones del corazón; todo esto, junto con con el gran peligro inmediato de tales intervenciones, hacen que hoy no se decida tan fácilmente efectuar una de estas intervenciones *in extremis* que antes se emprendían bajo la impresión de los primeros informes animadores y tanto más cuanto que existen pocos y mal fundamentados puntos de apoyo acerca de si la fisiología patológica de un determinado estado asmático permite predecir si éste será mejorable por una intervención sobre los nervios.

Con el fin de agotar el tema expondremos que R. LERICHE y R. FONTAINE (1939) señalan haber obtenido resultados muy satisfactorios por la extirpación unilateral o bilateral del ganglio estrellado, y que A. MALHERBE (1939) y A. TAPPELLA (1940) proponen no extirpar los ganglios estrellados, sino infiltrar en ellos alcohol y procaína.

A las reservas que se oponen al tratamiento neuroquirúrgico del asma debe sumarse el problema del tipo de anestesia más adecuada. Existen opiniones divergentes [R. ANDRÉ y R. C. GROVE (1934), L. E. PRICKMAN y P. D. GELBACH (1944)]. Se ha añadido que pueden producirse neumonías postoperatorias, atelectasia y asma grave; se ha exigido también, cuando esté indicada una anestesia local con procaína y otros derivados de cocaína, asegurarse antes de que no existe alergia contra estos anestésicos. F. W. GAARDE, L. E. PRICKMAN y

H. J. RASZKOWSKY (1942) opinan que el peligro de una intervención quirúrgica no es excesivo si el enfermo se trata previamente con cuidado y la operación se emprende en un período exento de síntomas. Por último hay que comprender que un hombre que padece un asma grave haya de tomar una decisión.

i) *Histaminasa, histamina, hapamina.*

La opinión errónea de que las manifestaciones alérgicas están desencadenadas totalmente, o al menos en gran parte, por histamina liberada en el organismo, ha dado lugar, junto al uso ya mencionado de los antihistamínicos, a la aparición de otros tratamientos dentro del círculo de la terapéutica de las enfermedades alérgicas.

Por ejemplo, BEST y MCHENRY (1940) recomiendan como profiláctico de ataques alérgicos la histaminasa descubierta en distintos tejidos (en especial en riñones e intestino delgado) e introducida en el comercio en forma de tabletas bajo el nombre de Torantil. El fundamento teórico se encuentra en la afirmación de S. KARADY y J. S. L. BROWNE (1939) de que la histaminasa inyectada parenteralmente impide el choque agudo anafiláctico del cobayo, dato confirmado por O. W. BARLOW y E. HAMBURGER (1941), pero rechazado como incorrecto por A. F. KNOLL (1940), C. H. BEST y MCHENRY (1940), D. ROSE y J. S. L. BROWNE (1941), H. L. ALEXANDER y D. BOTTOM (1940), L. J. COURTRIGHT, S. R. HURWITZ y A. B. COURTRIGHT (1942), es decir, por la mayoría de los autores. Estas opiniones encontradas, inexplicables, no constituyen una rareza [compárese con los datos acerca de la acción antianafiláctica de la rutina recogidos por R. DOERR (1951)]. La histaminasa no ha desaparecido en modo alguno del arsenal terapéutico de los especialistas de alergia; ahora bien, se le han atribuido otras indicaciones, por ejemplo, la protección o alivio de la enfermedad del suero [L. FOSHAY y O. E. HAGEBUSCH (1939), J. H. CHERRY y L. E. PRICKMAN (1941)], así como la profilaxis y terapéutica de las alergias físicas [G. M. ROTH y B. T. HORTON (1937), M. VAISBERG (1939), W. H. GOODSON (1938) y otros]. Pero incluso se ha recomendado la histaminasa en casos de alergia en sentido estricto, por ejemplo, frente al extracto hepático [C. B. TAYLOR y D. W. HILGER (1941)]. Por último, se encuentran pacientes que afirman que ningún medicamento alivia sus padecimientos como el Torantil. Yo mismo conozco uno de estos casos, y como se trataba de

la mujer de un colega, me esforcé en que se desechara el extemporáneo remedio, lo que no resultó fácil.

A esta categoría pertenece también la proposición de R. RAMÍREZ y A. V. ST.-GEORGE (1929) de tratar enfermos de alergia con dosis crecientes de histamina, que no encontró muchos seguidores. Por el contrario, la idea de SHELDON, FALL, JOHNSTONE y HOWES (1942) ha sido considerada por muchos autores como muy prometedora, y consiste en preparar una azoproteína de histamina obtenida por el método de copulación de K. LANSTEINER, a partir del diazoico de esta circunstancia y de caseína o seroglobulina equina desespeciada y utilizar este producto para el tratamiento de enfermos alérgicos. Con estos preparados, que se designan con el nombre de "Hapamina", se obtuvieron resultados alentadores en la alergia física y en las dermatosis alérgicas, y N. FELL, G. RODNEY y D. H. MASHALL (1943) y G. RODNEY y N. FELL (1943) se esforzaron posteriormente en fundamentar experimentalmente esta terapéutica por la demostración de las propiedades antianafilácticas de la Hapamina. Sin embargo, los resultados comunicados no son convincentes [consúltese R. DOERR (1948, página 270)], y como además la Hapamina obtenida con globulina de suero de caballo desespeciada desencadena en personas sensibles reacciones graves, estos preparados pasaron a segundo término, abandonando el campo a los antihistamínicos sintéticos.

El tratamiento con Reticulina M, preparado obtenido por el profesor J. MOLDOVAN (1940) y definido como hormona del sistema retículoendotelial que actúa como antianafiláctico en experimentos en cobayos, se ha utilizado en forma de inyecciones subcutáneas en "casos de alergia monovalente pura".

En suma, la revisión de los tratamientos no específicos de las alergias dan la impresión de una polipragmasia terapéutica y, en muchos aspectos, la de un probar errático sin suficiente apoyo científico.

3. LA PROFILAXIS Y TERAPÉUTICA POR ABSTINENCIA.

Para la aparición de manifestaciones alérgicas se requieren dos condiciones fundamentales: la predisposición para la reacción y el desencadenamiento de ésta. En el capítulo anterior ya se dijo que la predisposición para la reacción puede reducirse temporal o permanentemente o incluso desaparecer por completo. Evidentemente, el efecto debe ser el mismo, y tomado en sus fundamentos, mucho más

radical cuando se impida el desencadenamiento; si el agente desencadenante es una sustancia que penetra desde fuera en el individuo alérgico, esta segunda vía sólo puede consistir en la limitación o exclusión del contacto con este agente (la denominada "profilaxis por abstinencia" o "tratamiento por eliminación"). La aplicación de tales métodos depende principalmente de tres circunstancias: 1, se debe saber que existe una predisposición a la reacción patológica contra la sustancia que penetrará en el organismo del paciente; 2, las sustancias desencadenantes deben ser conocidas en su naturaleza y en su número, y 3, las indicaciones de estas sustancias para el enfermo alérgico deben ser tales que permitan su supresión sin inconveniente especial para él.

El siguiente caso aclarará cómo debe entenderse la condición primera y que no es idéntica con la segunda: un hombre que sufría de una "micosis de los pies" fué a su dentista para extraerse un diente cariado. Para impedir la extensión de la infección, el dentista le inyectó penicilina por vía paradental, que provocó inmediatamente los síntomas de un choque grave, del que cayó al suelo y murió a los pocos minutos. El autor no conoce otras particularidades, pero no cabe dudar del hecho. Es naturalmente dudoso que la extremada sensibilidad para la penicilina tenga relación de causa a efecto con la micosis de los pies, pero de ningún modo es inverosímil. De las observaciones e investigaciones experimentales de A. G. SCHURMAN (1946), M. H. KOLODNY y E. DENHOFF (1946), F. W. CORMIA y G. M. LEWIS (1946), F. W. CORMIA, G. M. LEWIS y M. E. HOPPER (1947) se deduce que entre la penicilina y el agente de las micosis cutáneas deben existir relaciones inmunológicas estrictas, y que una micosis de los pies parece muy apropiada para provocar una alergia contra la penicilina. En efecto, CORMIA, LEWIS y HOPPER, con ayuda de la prueba de SCHULTZ-DALE, pudieron demostrar que los cobayos por una infección de la piel con el *Trichophyton gypseum* se vuelven anafilácticos frente a la penicilina, y de estos resultados experimentales deducen que el hombre, por una previa sensibilización con los agentes de las dermatosis superficiales, puede sensibilizarse frente a la penicilina o a la penicilina sódica cristalizada de modo tal, que la inyección del antibiótico les provoque una reacción de choque. Por otra parte, las reacciones alérgicas frente a la penicilina no constituyen casos muy excepcionales [consúltese la referencia de conjunto de E. A. BROWN (1948)] y, en ocasiones, pueden ofrecer carácter grave, como demuestra, entre otros, el caso publicado por M. L. GEIFAND (1947). ¿Hu-

quiera podido el dentista haber previsto, en dicho caso, el peligro y protegido al enfermo? ¿Podrían habersele exigido responsabilidades por homicidio por descuido? Nadie puede sostenerlo. El autor ha discutido el caso con colegas muy expertos e informados, y la conexión entre la micosis de los pies y la extrema sensibilidad frente a la penicilina no se consideró probable. Y aunque el dentista hubiera estado al tanto, con atención poco habitual, de la literatura casuística y hubiera efectuado una prueba cutánea, incluso esa precaución podría haberle fracasado, pues la piel no participa en las manifestaciones alérgicas frente a la penicilina [D. B. CORCORAN (1950)]. Es cierto que modernamente E. RAJKA y E. HEGYI (1950) han dado un método inocuo y al parecer muy seguro para determinar una alergia contra medicamentos. Se administra el medicamento una tarde y a la mañana siguiente a una persona de experimentación normal, y a la misma se le inyectan dos horas después el suero del enfermo sospechoso de alergia contra el medicamento por vía intracutánea junto con un suero testigo normal; si el lugar tratado con el suero del enfermo alérgico reacciona con mayor intensidad, queda demostrada la alergia del enfermo. Es evidente que la prueba, que puede considerarse como una transmisión pasiva recíproca del anticuerpo con desencadenamiento a distancia (*reverse distant passive transfer of antibodies*), es menos peligrosa que la prueba en enfermos. Pero su aplicación presupone que se sospeche previamente la alergia del enfermo frente a un determinado medicamento, y además la prueba de RAJKA y HEGYI tiene poco sentido, y tanto menos cuanto que no facilita ninguna orientación sobre un punto muy importante, a saber, el grado de la alergia. RAJKA y HEGYI consideran que el valor práctico de sus demostraciones consiste en que demuestra, sin dejar lugar a dudas, la naturaleza alérgica de las idiosincrasias a medicamentos, y, como consecuencia, justifica la aplicación de los métodos de tratamiento antialérgico. En segundo lugar, debe considerarse que las alergias a medicamentos constituyen una complicación extraordinariamente desagradable de gran importancia, porque pueden dirigirse contra un medicamento cuya ulterior aplicación continúe siendo necesaria, y porque en el transcurso del tratamiento puede desarrollar formas graves. Para ponerse a cubierto de este riesgo, en el caso de que se sospeche una de tales alergias, antes de comenzar o reanudar el tratamiento, deben efectuarse las pruebas sencillas y poco peligrosas ya expuestas. Este modo de proceder correcto presupone la sospecha; pero las cosas pueden presentarse de modo que no exista ninguna sospecha previa

y que el enfermo muera por la inyección de penicilina (véase antes). La penicilina es un remedio que puede salvar la vida de un hombre, y la medicina actual conoce otra serie de sustancias de igual condición; pero contra todas ellas el hombre puede llegar a hacerse alérgico o serlo ya sin saberlo. Hemos de volver luego sobre este punto y ahora pasar a tratar sumariamente una vez más la condición previa evidente de la profilaxis y terapéutica por abstinencia, a saber, la determinación de la sustancia desencadenante, de la que se trató por extenso en el apartado dedicado al "diagnóstico".

En muchas formas alérgicas, por ejemplo en el asma bacteriógena, con frecuencia no puede determinarse la naturaleza del alérgeno desencadenante. En primer lugar, suspensiones de bacterias pueden actuar irritando la piel normal, y según J. ILAVSKY (1950), en enfermos alérgicos pueden incluso provocar reacciones psíquicas (somnolencia, irritabilidad, depresión), especialmente cuando se trata de bacterias intestinales (*Escherichia coli*). En otros casos hay que efectuar penosas y prolongadas pruebas de observaciones sistemáticas que exigen mucha paciencia por parte del médico y del enfermo hasta encontrar la verdadera pista. A esto hay que añadir que las sustancias desencadenantes, en general, no actúan en estado puro, sino en mezclas sumamente complicadas y variables, cuyo componente activo en un principio es desconocido. Por ejemplo, cuando no se tolera un determinado plato de carne, no se conoce si lo que provoca los síntomas es la carne en sí o un condimento (especies, etc.). Si se trata de una alergia a una determinada harina, con frecuencia se observa que harina pura de la misma procedencia botánica resulta totalmente inocua para el enfermo, y entonces hay que buscar el alérgeno en una impureza accidental del grano o de la harina (parásitos del cereal o deposiciones de ellos, mohos, falsificaciones de la harina etc.). Estos ejemplos, que, lejos de constituir casos aislados, podrían multiplicarse, enseñan que el verdadero alérgeno con frecuencia está enmascarado por el hecho de que la atención se dirija en primer lugar al "vehículo" circunstancial. Pero, por otra parte, el análisis etiológico debe afinarse únicamente hasta que consiga el fin buscado, a saber, una exclusión sencilla, segura y lo menos molesta posible para el enfermo, de la sustancia desencadenante. Por ejemplo, hay que contentarse con saber que la degustación de fresas provoca una urticaria violenta o que el polvo doméstico provoca los ataques de un asmático sin necesidad de discriminar, aun si fuera posible, qué parte del fruto o qué fracción del polvo de la habitación constituye el alérgeno puro. Lo que es

preciso saber es la forma de uso o de contacto en que el alérgeno tiene acceso al enfermo y la ulterior aclaración de si está contenido siempre en dicha forma o si, como en el ejemplo anterior, es algo accesorio —como una especia añadida a la carne— que puede eliminarse fácilmente. El diagnóstico y el tratamiento específicos han de tener en cuenta estos puntos de vista prácticos.

En lo que respecta a la exclusión del contacto desencadenante, en muchos casos no supone ninguna privación ni sacrificio material, ni está ligada a dificultades especiales que haya que evitar; esto sucede, por ejemplo, en las alergias contra el polvo de determinadas flores, contra cosméticos, contra los raros medicamentos que pueden sustituirse por otros de la misma acción farmacodinámica, contra algunos alimentos que constituyen un lujo más que una necesidad, etc. También puede efectuarse fácilmente la sustitución de un tipo de lecho dañino por otro del que se sepa que el material usado para confeccionarlo no contienen ningún alérgeno. Ahora bien, las circunstancias son distintas cuando el hecho de impedir el contacto desencadenante suponga un cambio de profesión (idiosincrasias profesionales) o cuando el enfermo haya de abandonar su residencia para alejarse del influjo de la sustancia peligrosa (alejarse de la proximidad de establos para protegerse de un “asma a animales” o el alojamiento temporal o permanente en comarcas o climas de vegetación pobre con una flora inocua para el enfermo en casos de fiebre del heno). En especial, en la fiebre del heno y, sobre todo, en casos graves en que haya resultado imposible la desensibilización específica, pueden estar indicadas medidas tan radicales que influyen sobre toda la existencia del individuo. Cuando la posición económica del enfermo permita el cambio de residencia, el problema de adónde ir no ofrece gran dificultad, pues existen mapas (entre otros los editados por las “Ligas de enfermos de la fiebre del heno”, que de tiempo en tiempo se completan) que dan datos de las regiones a que se extienden las distintas plantas de polen aerífero y de la temporada del año en que florecen. No hay que decir que lo que no puede prometerse es que en la nueva comarca no se produzca una nueva sensibilización contra las especies de polen que en ella existan, porque el enfermo lleva consigo la predisposición.

Las alergias contra medicamentos necesarios constituyen capítulo especial. En otro lugar se trató de la alergia contra penicilina capaz de poner en peligro de muerte. Para completar la información citemos el caso de curso letal observado por R. M. BERNE (1950), la observa-

ción de S. L. FELDER y D. FELDER (1950) de una reacción también sumamente grave y la comunicación de M. H. SAMITZ, D. HORVATH y S. BELLET (1950), relativa a una erupción vesiculosa hemorrágica a consecuencia de la inyección de penicilina G. En el caso de BERNE no pudo descubrirse ninguna infección previa por hongos que corroborara la posible relación planteada en la página 209 entre micosis de los pies y alergia a penicilina. El caso de S. SAMITZ y colaboradores parece notable porque la alergia se dirigía contra la penicilina G, pero no contra la penicilina O, que se diferencia de la penicilina G en que el núcleo bencénico de ésta está sustituido por un grupo de alilmercaptano, observación oportuna para tener en cuenta en casos de alergia contra un preparado determinado. Con respecto a la historia del enfermo estudiado por BERNE, no sería ciertamente de aconsejar el ensayar distintos preparados de penicilina cuando uno hubiera desencadenado un fenómeno grave, sino recurrir a una sulfonamida conveniente (por ejemplo, Elcosina). También se han observado alergias frente a aureomicina, entre otros, por A. D. PARETS (1950) y S. M. PECK y F. F. FELDMAN (1950), y frente a estreptomina [S. W. SIMON (1950)]. También resultan muy desagradables las alergias frente a insulina, que, incluso después de una primera inyección, pueden traducirse en graves síntomas locales y generales [M. LASERSON (1930), A. BERNARD (1927), H. HUNSCHIEDT (1934) y otros], o bien quedar libre de fenómenos alérgicos el primer ciclo de inyecciones y aparecer la alergia al reanudar el tratamiento después de un intervalo corto o largo. Los síntomas pueden ser benignos (urticaria local) o consistir en reacciones locales graves (seudoerisipela o seudoflemones), o, finalmente, en fenómenos generales (asma, vómitos, inflamaciones articulares dolorosas, púrpura, choque anafiláctico). En las obras de M. HARTEN y M. WALZER (1941) y de E. URBACH y PH. M. GOTTLIEB (1946, págs. 344 a 348) se encuentran numerosos datos con una introducción bibliográfica especial. Como en muchos casos el tratamiento de la diabetes no puede interrumpirse de modo prolongado porque la diabetes y sus consecuencias no pueden dominarse con medidas dietéticas, no queda más camino que intentar una desensibilización lenta o rápida [UMBER y STOETTER (1934), A. C. CORCORAN (1938)]. La sensibilidad contra la insulina, como URBACH y GOTTLIEB en otro lugar exponen, puede ser tan "increíblemente" alta que obligue a comenzar por una lenta desensibilización con 0,00001 unidades, y sólo al cabo de un período relativamente largo permita alcanzar las dosis de insulina capaces de influir con suficiente

intensidad sobre el estado diabético, o bien caso de recurrir a métodos rápidos (*rush desensitization*) ponga en peligro la vida del paciente, como sucede en la desensibilización rápida frente al suero de caballo de un asmático al caballo [consúltese B. DOERR (1950, página 162)]. Y esto no es todo. En algunos casos de alergia a la insulina simultáneamente a la aparición de los fenómenos alérgicos (urticaria y reacción local intensa) se interrumpe repentinamente la acción de la insulina sobre el nivel del azúcar. Esta coincidencia notable se ha intentado explicar por varios autores [H. ROOT (1943), J. LERMANN (1944); véase también HARTEN y WALZER (1941, página 86)] por la hipótesis de que la insulina puede formar dos tipos de anticuerpos, uno de los cuales condiciona el estado alérgico mientras que el otro neutraliza la actividad hormonal. F. C. LOWELL (1942) comunicó que, efectivamente, pudo demostrar la existencia de ambos anticuerpos en un caso de alergia a la insulina combinado con resistencia a la insulina. No ha llegado a mi noticia que se hayan publicado nuevas observaciones de este tipo, y el caso de LOWELL no basta, por muchas razones, para afirmar en sentido estricto la combinación de alergia a la insulina con resistencia a la insulina [véase la crítica de R. DOERR (1948, pág. 275)].

En los alérgenos que están suspendidos como polvo en el aire y que alcanzan las mucosas bien por inhalación o por contacto del aire (polen, mohos, pelos, epitelios, polvo casero), existe aún otra posibilidad de exclusión de los alérgenos. Como se trata de elementos de un tamaño de partícula relativamente grande, los enfermos pueden permanecer durante algún tiempo (por ejemplo, durante una cura de desensibilización o también para proporcionar al enfermo un período de tranquilidad y restablecimiento) en espacios a los que se introduce aire filtrado o privado de polvo por cualquier otro medio, y en los que se reduce a un mínimo la producción de polvo. Existen distintos tipos de estas "cámaras exentas de alérgeno". La primera cámara libre de alérgeno de STORM VAN LEEUWEN, por así decirlo la he inspeccionado *in statu nascendi*, y sólo diré aquí, para no verme obligado a emitir un juicio decisivo, que era imposible que pudiera cumplir su fin. La técnica moderna permite, naturalmente, conseguir lo que tal cámara pretendía. Ahora bien, se conciben fácilmente los inconvenientes del método (limitación de la libertad de movimientos, elevado costo, interrupción de la actividad profesional) y, además de esta "cura de abstinencia", no puede esperarse más que de otros métodos, menos perturbadores, de exclusión de alérgenos suspendidos como polvo (permanen-

cia en alta montaña, viajes por mar, viajes a países lejanos). Para muchos fines bastan también medidas que prescinden de la introducción de aire filtrado o liberado de polvo, y se limitan a impedir la producción de polvo en la mansión, por ejemplo, en casos de asma, al polvo doméstico o a polvo del lecho [W. BERGER, E. URBACH y otros]. En la primera guerra mundial, en el frente sudoeste austriaco, se hizo la observación de que los soldados del frente predispuestos a la fiebre del heno, no la padecieron durante la estación crítica porque se vieron obligados a respirar continuamente a través de máscaras antiguas [R. DOERR]; tales experiencias tal vez sugirieron el empleo de máscaras impermeables al polvo para impedir ataques de asma provocados por tipos de polvo [*Allergolixmasken* de E. FRÄNCKEL y E. LEVY (1927, 1928)]; estas máscaras no resultan apropiadas para fines profilácticos y terapéuticos; pero circunstancialmente pueden resultar convenientes para conseguir un diagnóstico etiológico por la exclusión temporal del plancton del aire.

PALABRAS FINALES

Como conclusión he aquí una consideración que creo importante. Desde que K. HANSEN (1930) desarrolló su concepción de la "psicogénesis en el asma bronquial alérgica y enfermedades análogas", crece el número de publicaciones que se ocupan de las alergias y sus manifestaciones condicionadas por factores psíquicos. Para mencionar tan sólo alguno de los trabajos más recientes citemos los de E. WEISS (1950), TH. M. FRENCH y F. ALEXANDER (1941), A. MITSCHERLICH (1950), TH. M. FRENCH (1950), M. L. MILLER, L. W. SONTAG (1950), H. J. HARRIS (1950), S. GUNNARSON (1950), V. SCHATIA (1950), H. MILLER y D. W. BARUCH (1950). Este movimiento sobrepasa mucho su finalidad; muchas veces incurre en la idea de que la investigación de las formas de la alergia sólo incumbe a las ciencias del espíritu y de que los métodos de las ciencias naturales ocupan indebidamente el lugar de aquéllas (véase las notas polémicas de G. MIESCHER a la referata de A. MITSCHERLICH, obra citada, pág. 102). Al leer la referata de A. MITSCHERLICH sólo puede decirse que habla como el ciego de los colores y que habría vestido sus ideas de modo muy distinto si, como le ha sucedido al autor, él mismo hubiera sufrido distintas enfermedades alérgicas enteramente diversas entre sí en sus manifestaciones clínicas. Se impone al pensamiento como una realidad indudable el fundamento somático, fisiológico, del proceso patológico de la alergia. M. MINKOWSKI, en la exposición de su punto de vista con respecto a la misma referata de MITSCHERLICH, emite la misma opinión, pero expresada de modo más elegante y general, cuando afirma: "Ni el psicosomático más radical puede prescindir de la gravitación hacia la tierra adherida a todos los procesos vitales." Ahora bien, también sería equivocado caer en el otro extremo y pretender negar la participación de factores psíquicos en la creación de estados alérgicos y, sobre todo, en la producción de sus manifestaciones. La casuística que apoya la opinión contraria es sumamente

rica y, en parté, convincente; finalmente se püede lograr por sugestión que desaparezcan verrugas originadas por una infección por virus, y los pediatras conocen la influencia de una excitación fuerte sobre la tosferina. De ello se deduce la consecuencia práctica de que el médico debe esforzarse en no exaltar en el enfermo la sensación de enfermedad llevándola a una alergofobia extremada. Pero al leer las indicaciones de muchos especialistas en alergia con respecto al modo de efectuar la anamnesis, al de descubrir la sustancia desencadenante y al de tratar la enfermedad, se impone que precisamente esto es lo que consiguen. Como ejemplo típico valga la reciente publicación de A. F. COCA (1950) acerca del tratamiento práctico de una forma, por él descrita, de alergia por alimentos que introdujo en la literatura, en 1942, bajo la designación de *familial non reaginic food allergy*. Su síntoma esencial consiste en una taquicardia que se califica expresamente como altamente específica porque sólo aparece a consecuencia de la ingestión de un determinado alimento y desaparece cuando este alimento se excluye de la dieta. La especificidad de esta forma de alergia, a la que COCA da el sobrenombre de "idioblapsia" no se debe, probablemente, a un mecanismo antígeno-anticuerpo; ahora bien, no se sabe nada de cómo haya que explicarla. En la segunda edición de la obra *Allergy*, de E. URBACH y PH. M. GOTTLIEB (1946), no se menciona el término idioblapsia, y parece que la concepción de la aceleración idioblápsica del pulso, prescindiendo de algunos comparsas, que nunca faltan, no ha encontrado adeptos. No vamos a ocuparnos de tal alergia, sino sólo del "tratamiento práctico" de la idioblapsia que propone COCA (1950). Este autor piensa en toda una organización del servicio de diagnóstico que funcionaría del mejor modo si contara con diagnosticadores formados en su especialidad en organismos centrales. Cada caso debería estar vigilado permanentemente por uno o dos diagnosticadores. Para establecer por primera vez la constitución alérgico-alimenticia de la persona explorada no debe inquirirse sólo su dieta actual y el tipo de alimentación en su vida anterior, sino también sobre una larga serie de particularidades de las que sólo se echa de menos la pregunta de Margarita: "Dime ahora tu problema religioso." Con frecuencia, observa COCA (obra citada, pág. 174), resultó que el enfermo no se había quejado del síntoma alérgico más grave (por ejemplo, una elevada presión sanguínea). Pero, como el síntoma principal de la idioblapsia es la taquicardia, los adultos y niños de diez años en adelante deben tomarse el pulso antes de cada comida y a distintos intervalos después

de ella. Y si el número de los alimentos aceleradores de la pulsación es tan alto que aconsejara desistir de una profilaxis por abstinencia, se propondrá la simpatectomía o, como alivio temporal, el bloqueo del ganglio estrellado por inyección intraganglionar de novocaína. Pero este tipo de tratamiento es extraordinariamente apropiado para formar hipocondríacos o, expresado de modo científico, para inducir psicológicamente alergias alimenticias. Y en lo que respecta a la terapéutica quirúrgica disponemos hoy de medicamentos simpaticolíticos, por ejemplo, la Regitina, que en todo caso son preferibles a la extirpación del simpático. Yo he sufrido durante muchos decenios de diferentes formas de alergias alimenticias, algunas peligrosas, y nunca me he atormentado por el número de pulsaciones ni por la presión sanguínea, y me estoy acercando al final de mis ochenta años con el simpático intacto. Y así termino esta obra con el hermoso dicho antiguo:

ὡσπερ ξένοι χαίρουσι páτριδα βλέπειν
οὕτως καὶ οἱ γράφουσι τέλος βιβλίου.

BIBLIOGRAFIA

- ABRAMOWITZ, E. W. and M. H. NOUN (1937), Arch. Dermat. a. Syph. 35, 875.
- ABRAMOWITZ, E. W. and J. J. RUSSO (1940), Arch. Dermat. a. Syph. 41, 707.
- ABRAMSON, H. A. (1939), New York State J. Med. 39, 1611.
- ABRAMSON, H. A., D. H. MOORE and H. H. GETTNER (1941), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 46, 153.
- ABRAMSON, H. A. and M. H. GORIN (1939), J. Allergy 10, 159.
- ADAMS, T. W. (1932), Americ. J. Med. Scienc. 184, 342.
- ADELSBERGER, L. (1929), Z. Hyg. 110, 278.
- ADELSBERGER, L. und H. MÜNTER (1934), Alimentäre Allergie. Abhandlg. a. d. Gebiete d. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 12, Nr. 5.
- ADKINSON, JUNE (1920), J. Genetics 5, 363.
- ADEKINSON, J. and WALKER (1920), J. med. Research. 41, 457.
- AHLMARK, A. (1944), Acta physiol. Scand. 9, 27.
- ALBERT, M. M. and M. WALZER (1942), J. Immunol. 44, 263.
- ALBUS, G. (1935), Z. experim. Med. 96, 710.
- (1935 a), Z. experim. Med. 95, 703.
- (1936), Z. experim. Med. 97, 756.
- ALEXANDER, FR. (1950), Psychosomatic. Medicine, its Principles and Applications. New-York, Norton a. Cie.
- ALEXANDER, H. L., W. G. BECKE and J. A. HOLMES (1926), J. Immunol. 11, 175.
- ALEXANDER, H. L. and D. BOTTON (1940), J. Immunol. 39, 457.
- ALEXANDER, H. L., JOHNSON and J. H. ALEXANDER (1946), J. Allergy 17, 340.
- ALEXANDER, H. L., M. C. JOHNSON and S. C. BUKANTZ (1948), J. Allergy 19, 1.
- ALEXANDER, M. E. (1923), J. Immunol. 8, 457.
- ALFORD, R. I. (1948), J. Allergy 19, 240.
- ALVAREZ, W. C. (1934), Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 9, 680.
- AJCONA, G. (1922), Sperimentale 76, 270.
- (1923), Policlinico, Sez. med. 30, 45.
- (1926), J. Immunol. 12, 263.
- ANDERSEN, A. F. R. (1925), Med. J. and Rec. 122, 71.
- ANDINA (1937), Klin. Wochenschr. 1, 443.
- ANDRE, R. and R. C. GROVE (1934), J. Allergy 5, 536.
- ANDREWS, G. C. and G. F. MACHACEX (1935), Arch. Derm. a. Syph. 32, 837.
- ANDREWS, T. G. (1948), J. Allergy 19, 43.
- ARBESMAN, C. E., V. L. COHEN and W. OSGOOD (1947), J. Allergy 18, 311.

- ARBESMAN, C. E. and H. EAGLE (1939), *J. Allergy* 10, 521.
 — — (1939), *J. Allergy* 11, 18.
 ARBESMAN, C. E., G. E. KÖPF and A. R. LENZNER (1946), *J. Allergy* 17, 275.
 ARTHUS, M. (1903), *C. r. Soc. Biol. Paris* 55, 817.
 AUER, J. and P. A. LEWIS (1909), *J. am. med. Ass.* 53, 458.
 — — (1910), *J. exp. Med.* 12, 151.
 AULD, A. G. (1921), *Brit. med. J.* 1, 696.
 AVERY, O. T. and W. S. TILLET (1929), *J. exdep. M.* 49, 251.
- BAAGÖE, KAJ (1923), *Ugeskrift. f. Laeger.* 85, 301.
 — (1926), *Bibliothek f. Laeger.* 118, 521.
 — (1928), *Klin. Wochenschr.* 1, 507.
 BÄCHER, ST. (1927), *Zentralbl. f. Bakt. I Orig.* 104, 150.
 BAIN, W. A. (1949), *Proc. Royal Soc. Med.* 42, 615.
 BALYEAU, R. (1930), *Allergic Diverses. Davis Cie.*
 BARLOW, O. W. and E. HOMBURGER (1941), *J. Allergy* 12, 346.
 BARSOUM, G. S. and J. H. GADDUM (1936), *Clin. Science* 2, 357.
 BARTOSCH, R., W. FELDBERG und E. NAGEL (1932 a), *Arch. ges. Physiologie* 230, 129.
 — — — (1932 b), *Arch. ges. Physiologie* 230, 674.
 BAYER, L. M. (1934), *J. Am. med. Assoc.* 102, 1934.
 BECKER, F. E. and W. C. BLACK (1931), *J. Allergy* 2, 405.
 BEERMAN, H. (1934), *Arch. Dermat. u. Syph.* 29, 671.
 BENJAMINS, C. E. (1936), *Acta otolaryng.* 24, 153.
 BERDEL, W. und E. BUDDECKE (1950), *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose* 104, 214.
 BERESFORD, A. B. (1945), *J. Allergy* 16, 200.
 BERNSTEIN, C. jr. (1935), *J. exp. Med.* 61, 149.
 BERGER, W. (1928), *Verhandlg. d. 40. Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden.*
 BERGER, W. und K. HANSEN (1931), *Dtsch. Arch. Klin. Medizin* 170, 458.
 — — (1940), *Allergie. Leipzig.*
 BERGER, W. und F. J. LANG (1931), *Beitr. z. path. Anat. u. Allg. Path.* 87, 71.
 BERNARD, A. (1927), *J. Sc. med. Lille (Belgien)* 45, 85.
 BERNE, R. M. (1950), *New Engand J. Med.* 242, 814.
 BESCHE, A. DE (1929), *Acta path. et microbiol. Scandinav.* 6, 115.
 — (1931), *Zentralbl. f. Hyg.* 37, 800.
 — (1937), *Acta medic. Scandinav.* 92, 209.
 BEST, C. H. and E. W. Mc HENRY (1940), *Canad. M. A. J.* 43, 163.
 BIBERSTEIN, H. und W. JADASSOHN (1923), *Klin. Wochenschr.*, S. 970.
 BIEDERMAN, J. B. (1937), *Laryngoscope* 47, 825.
 BLACK, J. H. and J. HOLMAN (1950), *J. Allergy* 21, 148.
 BLACKLEY, C. H. (1873), *Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus.* London.
 BLANK, P. (1943), *Milit. Surgeon* 92, 419.
 BLOCH, BR. (1928), *Allgemeine und experimentelle Biologie der durch Hyphomyceten erzeugten Dermatomykosen.* Handb. d. Haut- u. Geschlechtskr. XL, 300.

- BLOCH, BR. und STEINER-WOURLISCH (1926), Arch. Dermat. 152, 283.
BLUM, H. F., R. L. BAER and M. B. SULZBERGER (1946), J. Invest. Dermat. 7, 99.
BLUMENTHAL, J. S. (1949), Lancet 69, 215.
BLUMSTEIN, G. I. (1945), Ann. Allergy 3, 341.
BONNEWIE, P. (1939), Atiologie und Pathogenese d. Ekzemkr. Leipzig, Barth.
BOSCH, E., P. GYÖRGY und E. WITEBSKY (1931), Klim. Wochenschr. 10, 2264.
BOSCHARDT, W. (1929), Klin. Wochenschr. 1, 591.
BOSTRÖM und WELLENSTRÖM (1935), Zentralbl. f. Hyg. 50, 104.
BOUGHTON, T. H. (1919), J. Am. med. Assoc. 73, 1912.
BOWMAN, K. L. (1934), J. Allergy 5, 341.
BOYD, W. C. (1943), Fundamentals of Immunology. New York.
— (1947), J. Allergy 18, 125.
BRACK, W. (1946), Schweiz. med. Wochenschr. 76, 316.
BRANDT, R. (1933), Wiener Klin. Wochenschr., Nr. 25.
BRAY, G. W. (1931), J. Allergy, 2, 205.
BRAY, G. W. (1939), cit. n. VAUGHAN, W. T.: Practice of Allergy.
BRONFENBRENNER, J. (1948), J. Allergy 19, 71.
BROWN, A. (1927), J. Immunol. 13, 273.
— (1928), J. Immunol. 15, 301.
BROWN, E. A. (1948), Ann. Allergy 6, 723.
BROWN, E. A. and E. M. HOLDEN (1944), Ann. Allergy 2, 207.
BROWN, E. A. and G. P. WADSWORTH (1938), J. Allergy 9, 345.
BROWN, E. A. and W. KRABEK (1950), Ann. Allergy 8, 258, 408, 555.
BROWN, E. B. and S. B. CREPEA (1947), J. Allergy 18, 214.
BROWN, O. H. (1922), Southwestern Med. 6, 307.
BROWNING, W. H. (1943), J. Allergy 14, 231.
BUBERT, H. M. (1935), J. Am. med. Assoc. 104, 1469.
BUCHER, C. S. and C. E. KELLER (1934), J. Allergy 5, 64.
BUFFUM, W. P. and B. FEINBERG (1948), J. Allergy 19, 604.
BUKANTZ, S. C., M. C. JOHNSON and ST. HAMPTON (1949), J. Allergy 20, 1.
BURCKHARDT, W. (1940), Dermatologica 81, 196.

CAMPBELL, D. H. and G. E. CASLAND (1944), J. Immunol. 49, 315.
CAMPBELL, D. H., J. R. CANN, T. B. FRIEDMAN and R. A. BROWN (1950), J. Allergy 21, 519.
CAMPBELL, D. H. and P. A. NICOLL (1940), J. Immunol. 39, 103.
CÂNCADO, J. R. (1944), Rev. med. cir. do Brasil 52, 157.
CANNON, P. R. and C. E. MARSHALL (1940), J. Immunol. 38, 365.
CAPPS, R. B. and R. H. YOUNG (1940), J. clin. Investig. 19, 778.
CAPUANI, G. F.: Riforma med. 55, 1539.
CARRYER, H. M. and C. F. CODE (1950), J. Allergy 21, 310.
— (1950 a), J. Allergy 21, 314.
CARRYER, H. M., G. A. KÖLSCHE, L. E. PRICKMAN, CH. K. MAYTUM, C. L. LAKE and H. L. WILLIAMS (1950), J. Allergy 21, 282.
CAULFIELD, A. H. W., M. H. BROWN and E. T. WATERS (1936), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 35, 109.
— — — (1937), J. Labor. a. clin. Med. 22, 657.

- CAULFIELD, A. H. W., C. COHEN and G. S. EADIE (1926), *J. Immunol.* 12, 153.
- CAVELTI, P. (1945), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 60, 379.
- (1947), *J. Immunol.* 57, 141.
- (1950), *J. Allergy* 21, 532.
- CERQUA, S. (1936), *Minerva med.* 1, 542.
- CHARGIN, L. (1922), *Arch. Dermat. a. Syph.* 6, 222.
- CHARGIN, L. and W. LEIFER (1940), *J. Invest. Dermat.* 3, 443.
- CHASE, M. W. (1941), *J. exp. Med.* 73, 711.
- (1943), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 52, 238.
- (1945), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 59, 134.
- (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 61, 257.
- (1947) *J. exp. Med.* 86, 489.
- (1948), *The Allergic state in bacterial and mycotic infections of man. Philadelphia*, S. 110-153.
- CHERRY, J. H. and L. E. PRICKMAN (1941), *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 16, 38.
- CHOBOT, R., H. DUNDY and N. SCHAFER (1940), *J. Allergy* 12, 46.
- CLARK, W. G. and E. M. MACKAY (1950), *J. Allergy* 21, 133.
- CLARKE, J. A. (1933), *J. Allergy* 4, 481.
- CLARKE, J. A., DONALLY and A. F. COCA (1928), *J. Immunol.* 15, 9.
- CLARKE, J. A. and GALLAGHER (1926), *J. Immunol.* 12, 461.
- — (1928), *J. Immunol.* 15, 103.
- CLARKE, J. A. and H. C. LEOPOLD (1940), *J. Allergy* 11, 494.
- CLARKSON, A. K. (1937), *Brit. med. J.* II, 845.
- CLEIN, N. W. (1945), *Ann. Allergy* 3, 1.
- COCA, A. F. (1920), *J. Immunol.* 5, 363.
- (1933), *J. Allergy* 4, 354.
- (1934), *J. Allergy* 5, 345.
- (1942, 1945), *Familial nonreaginic food allergy. Springfield.*
- (1943), *Ann. Allergy* 1, 128.
- (1946), *Ann. Allergy* 6, 506.
- (1950), *Intern. Arch. Allergy a. appl. Immun.* 1, 173.
- COCA, A. F., O. DEIBERT and E. F. MENDER (1922), *J. Immunol.* 7, 201.
- COCA, A. F. and E. F. GROVE (1925), *J. Immunol.* 10, 445.
- COCA, A. F. and E. L. MILFORD (1925), *J. Immunol.* 10, 555.
- COCA, A. F., WALZER and A. A. THOMMEN (1931). *Asthma and Hayfever in Theory and practice. Baltimore.*
- CODE, C. F. (1939), *Amer. J. of Physiol.* 127, 78.
- (1944), *Ann. Allergy* 2, 457.
- CODE, C. F. and A. D. MACDONALD (1937), *Lancet* II, 730.
- CODE, C. F. and H. H. HESTER (1939), *Am. J. of Physiol.* 127, 71.
- CODE, C. F. and H. R. ING (1937), *J. Physiol.* 90, 501.
- COHEN, A. C. and G. C. GLINSKY (1951), *J. Allergy* 22, 63.
- COHEN, A. E. (1950), *Ann. Allergy* 8, 547.
- COHEN, M. B. and L. E. ABRAM (1949), *J. Allergy* 20, 207.
- COHEN, M. B., E. E. ECKER, J. R. BREITBART and J. A. RUDOLPH (1930), *J. Immunol.* 18, 419.

- COHEN, M. B. and H. J. FRIEDMAN (1943), *J. Allergy* 14, 368.
— — (1945), *J. Allergy* 16, 121.
— — (1947), *J. Allergy* 18, 7.
COHEN, M. B. and J. A. RUDOLPH (1932), *J. Am. med. Assoc.* 98, 1864.
COHEN, M. B. and R. WELLER (1941), *J. Allergy* 12, 242.
COLE, H. N. and J. R. DRIVER (1938), *Arch. Dermat. a. Syph.* 37, 338.
Committee of Allergists for the study of unknown causes of Hayfever and Asthma (1944), *Ann. Allergy* 1, 54.
Committee on apparatus in Aerobiology, National research Council (1941).
Techniques for appraising air-borne Populations of microorganisms, pollen and insects. *Phytopathology* 31, 201.
COOKE, R. A. (1915), *Laryngoscope* 25, 108.
— (1922), *J. Immunol.* 7, 119.
— (1922), *J. Immunol.* 7, 147.
— (1922), *J. Immunol.* 7, 219.
— (1930), *Laryngoscope* 40, 210.
— (1937), *J. Allergy* 8, 279.
— (1941), *J. Allergy* 12, 549.
— (1944), *J. Allergy* 15, 203.
— (1947), *Allergy in Theory and Practice*. Philadelphia, W. B. Saunders.
— (1949), *Fortschritte der Allergielehre* II, 285.
COOKE, R. A., J. H. BARNARD, S. HERALD and A. STULL (1935), *J. exp. Med.* 62, 733.
COOKE, R. A. and R. C. GROVE (1935), *Arch. int. Med.* 56, 779.
COOKE, R. A., M. H. LOVELESS and A. STULL (1937), *J. exp. Med.* 66, 689.
COOKE, R. A. and A. STULL (1933), *J. Allergy* 4, 87.
COOKE, R. A. and VAN DER VEEL (1916), *J. Immunol.* 1, 201.
CORCORAN, A. C. (1938), *Am. J. med. Scienc.* 196, 359.
CORCORAN, D. J. (1950), *Virginia M. Monthly* 77, 297.
CORMIA, F. W. and G. M. LEWIS (1946), *J. Invest. Dermat.* 7, 375.
CORMIA, F. W., G. M. LEWIS and M. E. HOPPER (1947), *J. Invest. Dermat.* 8, 395.
COULSON, E. J. and H. STEVENS (1940), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 45, 798.
— — (1940), *J. Allergy* 11, 537.
COURTRIGHT, L. J., S. L. HURWITZ and A. B. COURTRIGHT (1942), *J. Allergy* 13, 444.
CRIEP, L. H. (1942), *J. Allergy* 13, 591.
— (1945), *Essentials of Allergy*. Philadelphia, Lipincott.
CRIEP, L. H., L. D. MAYER and SH. G. COHEN (1950), *J. Allergy* 21, 373.
CURRY, J. J. and F. C. LOWELL (1948), *J. Allergy* 19, 9.
CURRY, J. J. (1946), *J. clin. Investig.* 25, 785.
— (1947), *J. clin. Investig.* 26, 430.
CURRY, J. J., J. E. FUCHS and S. E. LEARD (1949), *J. Allergy* 20, 77.
CURSCHMANN, H. (1921), *Münch. med. Wochenschr.* S. 195.
CURTIS BROWN (1925), *Brit. med. J.* I, 155.
DALE, H. H. (1936/37), *Transmission of nervous effects by acetylcholin*. Harvey Lectures, Williams and Wilkins, Baltimore, P. 229.

- DANIELOPOLU, D. (1946), *Phylaxie-Paraphylaxie et Maladies spécifiques*, Masson, Paris.
- (1948), *Schweiz. med. Wochenschr.* S. 567.
- DANNENBERG, H. (1927), *Inaug. Dissert.* Berlin.
- DAVENPORT, C. B. and A. G. LOVE (1921), *M. Depart. U. S. Army in World War*, 15, 356.
- DAWSON, W. T. and F. A. GABADE (1930), *J. Am. med. Assoc.* 94, 704.
- DEISSLER, K. and G. M. HIGGINS (1934), *Proc. Staff. meet. Mayo Clin* 9, 678.
- DEKKER, H. (1930), *Praktikum der allergischen Krankheiten*, Montana-Verlag.
- (1934), *Münch. med. Wochenschr.* 81, 323.
- DERBES, V. J. and H. T. ENGELHARDT (1943), *Am. J. M. Scienc.* 205, 675.
- DERBES, V. J. and W. A. SODEMAN (1946), *Am. J. Med.* 1, 367.
- DICKSTEIN, B. (1940), *Ann. Allergy* 7, 250.
- DIENES, L. (1928), *J. Immunol.* 15, 153.
- (1931), *J. Immunol.* 20, 333.
- DIETHELM, O., E. J. DOBY and A. F. MILHORAT (1945), *Arch. Neur. a. Psych.* 54, 110.
- DISHOEK, H. A. E. V. and S. V. KLEIN (1943), *Acta med. Scandinav.* 65, 331.
- DOERR, R. (1921), *Schweiz. med. Wochenschr.* Nr. 21.
- (1922), *Weichards' Ergebn. d. Hygiene* 5, 71.
- (1924), *Die Idiosynkrasien Naturwissenschaften* 12, Heft 47.
- (1925), *Kongress d. Dtsch. Dermat. Ges. in Dresden.*
- (1926), *Verhandlg. d. Dtsch. Dermat. Ges. Arch. f. Dermatologie* 151, 3.
- (1926), *Handb. d. inneren Medizin* 4, 448.
- (1929), *Allergische Phänomene. Bethes Handb. d. norm. u. path. Physiologie* 13, 650.
- (1929), *Allergie und Anaphylaxie. Handb. d. Pathog. Mikroorganismen*, 3. Aufl. 1, 759-1008.
- (1933), *Relazioni Convegno Volta XI. Rom.*
- (1944), *Handb. d. inneren Medizin*, herausg. von Bergmann u. Stähelin, 2. Teil, 341-405.
- (1946), *Helvetica Medica Acta* 13, 473.
- (1946), *Ann. Allergy* 4, 339.
- (1948), *Die Antigene*, Wien, Springer-Verlag.
- (1949), *Lehrbuch d. inneren Medizin*, 6. u. 7. Aufl., 47-151.
- DOERR, R. und W. BERGER (1922), *Klin. Wochenschr.* I, 949.
- DOERR, R., E. BERGER, W. JADASSOHN und G. W. SCHMIDT (1932), *Schweiz. med. Wochenschr.* S. 395.
- DOERR, R. und C. HALLAUER (1926), *Z. Immunitätsf.* 47, 291.
- DOLD, H. (1925), *Arch. f. Hyg.* 96, 167.
- DONALLY, H. H. (1930), *J. Immunol.* 19, 15.
- DOWNING, J. G. (1941), *J. Michigan M. Soc.* 40, 265.
- (1943), *Arch. Dermat. a. Syph.* 48, 514.
- DRAGSTEDT, C. A. (1945), *J. Allergy* 16, 69.
- DUKE, W. W. (1925), *J. Am. med. Assoc.* 84, 736.
- (1930), *Arch. intern. Med.* 45, 206.
- DUNBAR, FL. (1947), *Emotions and bodily Changes*, Columbia Univ. Press. New York.

- DUNBAR, W. P. (1903), Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers.
 DUNDY, H. D., B. ZOHN and R. CHOBAT (1947), *J. Allergy* 18, 1.
 DURHAM, O. C. (1929), *J. Allergy* 1, 12.
 — (1938), *J. Allergy* 10, 40.
 — (1941), *Amer. Assoc. Advanc. Scienc., Public. No.* 17, 32.
 — (1943), *J. Allergy* 14, 455.
 — (1944), *J. Allergy* 15, 226.
 — (1946), *J. Allergy* 17, 79.
 — (1946 a), *J. Allergy* 17, 70.
 — (1947), *J. Allergy* 18, 231.
 DUTTON, L. O. (1938), *J. Allergy* 9, 607.
 — (1940), *J. Allergy* 11, 130.
 — (1943), *Ann. Allergy* 1, 17.
 — (1945), *Lettres Internat. Club of Allergy, Series* 8, 15.
 DYAKOWSKA, J. (1936/37), *Acad. Polon. Sciences; Bulletin International (B)* (I), 155.
 EBEKE, U. (1923), *Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 33, Ergz.-Heft 99.
 — (1924), *Dtsch. med. Wochenschr.* 50, 131.
 EFRON, B. (1931), *Med. a. Surg. J. (New Orleans)* 84, 540.
 EHRENFELD, J., A. BROWN and M. STURNEVANT (1939), *J. Allergy* 10, 342.
 EIBLBERG, A. von (1933), *Klin. Wochenschrift* 12, 1174.
 EPSTEIN, A., A. HERSCHBERG et JEANNE PIQUET (1944), *C. r. Soc. Physique et d'Hist. nat. Genève* 61, 123.
 EPSTEIN, S. (1944), *Ann. Allergy* 2, 247.
 EPSTEIN, St. (1948), *J. Allergy* 19, 333.
 ESKUCHEN (1923), *Klin. Wochenschr.* S. 407.
 EYERMANN, C. H. (1930), *J. Allergy* 1, 350.
 — (1945), *Lettres, Intern. Corr. Club of Allergy. Series* 8, 140.
 FARMER, L. and G. L. ROHDENBURG (1950), *J. Allergy* 21, 120.
 FEINBERG, S. M. (1946), *J. Am. med. Assoc.* 132, 702.
 — (1944), *Allergy in Practice. Chicago.*
 FEINBERG, S. M. and P. L. ARIES (1932), *J. Am. med. Assoc.* 98, 2280.
 FEINBERG, S. M., BENGT NORÉN and R. F. FEINBERG (1948), *J. Allergy* 19, 90.
 FEINBERG, S. M. and S. FRIEDLAENDER (1945), *J. Allergy* 16, 296.
 — — (1947), *Amer. J. M. Scienc.* 213, 58.
 FEINBERG, S. M. and H. T. LITTLE (1936), *J. Allergy* 7, 149.
 FEINBERG, S. M., S. MALKIEL and A. R. FEINBERG (1950), *The Antihistaminics, their clinical application. The Year Book Publishing Co.*
 FELDER, S. L. and L. FELDER (1950), *J. Am. med. Assoc.* 143, 361.
 FELL, N., G. RODNEY and D. E. MARSHALL (1943), *J. Immunol.* 47, 237.
 FELLNER, M. and VASCONCELLOS, zit. nach O. NÄGELI, *Klin. Wochenschr.* 11, 853 (1932).
 FENICHEL (1945), *The Psychoanalytic Theory of Neurosis. New York.*
 FERNARO, A. (1944), *Arch. Neurol. a. Psych.* 52, 443.
 FERRARS, A. (1944), *J. Neuropath. a. exp. Neurol.* 3, 239.
 FIERZ, H. E., W. JADASSOHN und STOLL (1937), *Helvetica chim. acta* 20, 1059.

- FIGLEY, H. D. (1949), *J. Allergy* 20, 198.
- FIGLEY, H. D., F. W. WITTICH, J. H. BLACK, P. P. PETIT, E. D. SELLERS, J. A. MANSMANN and H. E. PRINCE (1944), *Ann. Allergy* 2, 489.
- FINEMAN, A. H. (1940), *Ann. Intern. Med.* 14, 916.
- FITZGERALD, J. D. L. and W. B. SHERMAN (1949), *J. Allergy* 20, 286.
- FLEISCHER, M. S. and L. JONES (1931), *J. exp. Med.* 54, 597.
- (1933), *J. Immunol.* 24, 369, 383.
- (1934), *J. Immunol.* 26, 455.
- FOGGIE, P. (1937), *Quart. J. exp. Physiol.* 26, 225.
- FOLLENSBY, E. M. and S. B. HOOKER (1947), *J. Immunol.* 55, 205.
- FORMAN, C., J. SEIFTER and W. E. EHRLICH (1949), *J. Allergy* 20, 273.
- FOSHAY, L. and O. E. HAGEBUSCH (1939), *J. Am. med. Assoc.* 112, 2398.
- FOSTER KENNEDY (1949), *Fortschr. d. Allergielehre* II, 265.
- FRANK, D. E. and H. H. GELFAND (1944), *J. Allergy* 15, 332.
- FRÄNKEL, E. und E. LEVY (1927), *Klin. Wochenschr.* S. 831.
- (1928), *JKs. ärztl. Fortbildung* 19, Nr. 11
- FRANKLAND, A. W. (1949), *Hayfever. Med. Illustr.* 3, 193.
- FREEMAN, J. (1911), *Lancet* II, 814.
- (1925), *Proc. Royal Soc. Med. (Laryng. Sect)* 18, 29.
- (1930), *Lancet* I, 744.
- FRENCH, TH. M. (1950), *Intern. Arch. Allergy a. appl. Immunol.* 1, 28.
- FRENCH, TH. M. and F. ALEXANDER (1941), *Psychogenic factors in bronchial Asthma. Psychosomatic Medicine Monographs* IV.
- FRIBOES, W. (1924), *Grundriss der Histopathologie d. Hautkrankheiten.* Leipzig.
- FRIEDEMANN, U. (1907), *Münch. med. Wochenschr.* S. 2414.
- FRIEDJUNG, J. K. (1937), *Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk.* 52, 76.
- FRIEDLAENDER, S. and S. M. FEINBERG (1946), *J. Allergy* 17, 129.
- FRIEDLAENDER, S. and A. S. FRIEDLAENDER (1950), *J. Allergy* 21, 303.
- FRIEDLAENDER, S., S. M. FEINBERG and A. R. FEINBERG (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 60, 65.
- FRIES, J. H. and ST. BORNE (1949), *J. Allergy* 20, 222.
- FRIES, J. H. und M. MEGIL (1943), *J. Allergy* 14, 310.
- FROMMEL, E., E. ARON, A. D. HERSCHBERG, J. PIQUET et A. GOLDFEDER (1944), *Helvetica Physiologica Acta* 2, III.
- FRUGONI, C. e G. ANCONA (1925), *Policlinico, Sez. med.* No. 14.
- (1927), *L'asma bronchiale.* Turin.
- GAARDE, F. M., L. E. PRICKMAN and H. J. RASZOWSKI (1942), *J. Am. med. Assoc.* 120, 431.
- GAILLARD, G. E. (1942), *J. Allergy* 13, 611.
- (1950), *J. Allergy* 21, 386.
- GAY, F. B. and E. E. SOUTHARD (1907), *J. med. Research.* II, 143.
- GAY, L. P. (1934), *J. MISSOURI M. A.* 24, 129.
- (1937), *J. MISSOURI M. A.* 34, 332.
- GAY-PRIETO (1942), *Arch. Dermat. u. Syph.* 183, 287.
- GELFAND, M. L. (1947), *New York State J. Med.* 47, 2707.
- GELFAND, H. H. (1949), *J. Allergy* 20, 311.
- GELFAND, H. H. and D. E. FRANK (1944), *J. Allergy* 15, 332.

- GELL, P. G. H., C. R. HARRINGTON and R. P. RIVERS (1946), *Brit. J. exp. Path.* 27, 267.
- GERLACH, W. (1923), *Virch. Arch. f. path. Anat.* 247, 294.
- GILMAN, A. (1948), *J. Allergy* 19, 281.
- GLÉNARD, R. et J. VINCHON (1929), *Presse médic.* 37, 403.
- GOLDMAN, L. and B. GOLDMAN (1944), *Arch. Dermat. a. Syph.* 50, 79.
- GOODSON, W. H. jr. (1938), *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.* 13, 500.
- GORIN, N. (1949), *J. Am. med. Assoc.* 141, 24.
- GOTTRON, H. (1939), *Berl. Akad. ärztl. Fortbildung*, Nr. 5.
- GRAHAM, E. A., W. H. COLE, G. A. COPER and S. MOORE (1928), *Diseases of the gall bladder and bileducts*, Philadelphia, Lea.
- GRAHAM, D. T., St. WOLF and H. G. WOLF (1950), *J. Allergy* 21, 478.
- GRANT, R. T., R. S. B. PEARSON and W. J. COMEAU (1936), *Clin. Scienc.* 2, 253.
- GREGOIRE, R. (1937), *Mém. Acad. de Chir.* 63, 930.
- GRIEG, M. E. and W. C. HOLLAND (1949), *Science* 110, 237.
- GRÖR, FR. VON, *Die Dermoreaktionen*, Handb. von ABDERHALDEN, Abt. XIII, 2. Teil, Heft 3.
- GROLNICK, M. (1936), *J. Allergy* 7, 341.
- GROVE, E. F. (1928), *J. Immunol.* 15, 3.
- GROVE, E. F. and A. F. COCA (1925), *J. Immunol.* 10, 471.
- GUILD, B. T. (1939), *Arch. Dermat. a. Syph.* 39, 807.
- GUNNARSON, S. (1950), *Arch. intern. Allergy*, 1, 103.
- GUTMANN, M. (1929), *Die Pollenallergie*, Gmelin.
- (1933), *Dtsch. med. Wochenschr.*, S. 1281.
- GUTMANN, M. J. (1950), *Arch. intern. Allergy a appl. Immunol.* 1, 217.
- GUTMAN, R. A. (1932), *Presse méd.* 40, 1654.
- GYOERGY, P., E. MORO und E. WITEBSKY (1930), *Klin. Wochenschr.* 10, 821.
- HAAG, F. E. (1932), *Klin. Wochenschr.* 11, 1228.
- (1933), *Klin. Wochenschr.* 12, 1091.
- HAYOS, K. (1925 a), *Wien. Klin. Wochenschr.*, S. 410.
- (1925 b), *Z. f. exp. Med.* 45, 503.
- HAMPTON, S. F. (1941), *J. Allergy* 12, 579.
- HAMPTON, S. F., S. C. BUKANTZ and M. C. JOHNSON (1949), *J. Allergy* 20, 19.
- HAMPTON, S. F., M. C. JOHNSON, H. L. ALEXANDER and K. S. WILSON (1943), *J. Allergy* 14, 227.
- HAMPTON, S. F. and A. STULL (1940), *J. Allergy* 11, 109.
- HANHART, E. (1934), *Dtsch. med. Wochenschr.*, S. 1190.
- (1937), *Klin. Wochenschr.* 16, 1407.
- (1940), *In Berger und Hansen, Allergie Leipzig*, Thieme.
- HÄNKE, M. T. and K. K. KOESSLER (1920), *J. biol. Chemistry* 43, 567.
- HÄNSEL, F. K. (1941), *J. Allergy* 12, 457.
- (1949), *Fortschritte d. Allergielehre* II, 129.
- HANSEN, K. (1928), *Dtsch. med. Wochenschr.* 54, 1447.
- (1928), *Allergie, Anaphylaxie, Idiosynkrasie. Neue Deutsche Klinik* 1, 271.
- (1930), *Nervenarzt* 3, 513.
- (1940), *In Berger und Hansen, Allergie, Leipzig*.
- (1941), *Dtsch. med. Wochenschr.* 67, 197.

- HANSEN, K. und M. SIMONSEN (1937), *Röntgenpraxis* 9, 145.
 HANSEN, K. und MICHENFELDER (1930), *Dtsch. med. Wochenschr.*, S. 173.
 HARA, H. J. (1939), *Arch. of Otolaryng.* 30, 525.
 HARLEY, D. (1925), *Brit. J. exp. Path.* 6, 189.
 — (1937), *Brit. J. exp. Path.* 18, 469.
 — (1937), *J. Path. a. Bact.* 44, 589.
 — (1939), *Fortschritte d. Allergielehre* I, 170.
 HARRIS, H. (1949), *Ann. Allergy* 7, 206.
 — (1950), *Intern. Arch. Allergy* 1, 109.
 HARRISON, W. T. and C. ARMSTRONG (1924), *Public Health Reports, U. S. P. H. S.* 39, 1261.
 HARSH, G. F. and H. L. HUBER (1943), *J. Allergy* 14, 121.
 HARTEN, M. and M. WALZER (1941), *J. Allergy* 12, 72.
 HAUROWITZ, F. (1942), *J. Immunol.* 43, 331.
 — (1943), *Schweiz. med. Wochenschr.*, S. 264.
 HAUROWITZ, F., KARDAR and SCHWERIN (1942), *J. Immunol.* 43, 327.
 HAWORTH, E. and A. D. MACDONALD (1937), *J. Hygiene* 37, 234.
 HAXTHAUSEN, H. (1939), *Acta dermato-venereol. (Stockholm)* 20, 257.
 — (1943), *Acta dermato-venereol. (Stockholm)* 23, 438.
 — (1947), *Acta dermato-venereol. (Stockholm)* 27, 275.
 — (1947 a), *Schweiz. med. Wochenschr.* 77, 1150.
 — (1949), *Allergy in diseases of the Skin. Fortschritte der Allergielehre* II, 1167—235.
 HEBALD, S., R. A. COOKE and L. M. DOWNING (1947), *J. Allergy* 18, 13.
 HECHT, A. (1925), *Die Haut als Testobjekt.* Springer, Berlin.
 HECHT, R., M. B. SULZBERGER and H. WEIL (1943), *J. exp. Med.* 78, 59.
 HEIDELBERGER, M. and F. E. KENDALL (1935 a), *J. exp. Med.* 61, 559.
 — — (1935 b), *J. exp. Med.* 62, 697.
 HENDERSON, A. T. and B. ROSE (1947), *J. Canad. M. A.*, cit. nach. B. ROSE (1947).
 HEIM, F. (1940), *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* 106, 50.
 HEINBECKER, P. (1928), *J. Immunol.* 15, 365.
 HEISE, H. A. (1949), *J. Allergy* 20, 383.
 HENSCHEN, C. (1932), *Arch. Klin. Chir.* 183, 488.
 HENSEL, M. E. and J. M. SHELDON (1941), *J. Lab. a. Clin. Med.* 26, 1586.
 HERSCHBERG, A. B. et A. EPSTEIN (1944), *C. r. Soc. Phys. et d'Hist. nat. Genève* 61, 129.
 HILL, L. W. (1940), *J. Allergy* 11, 170.
 HOFBAUER, L. (1931), *Klin. Wochenschr.* Nr. 26.
 HOJENSGARD, I. C. and M. SCHWARTZ (1949), *Acta allergologica* 2, 7.
 HOOKER, S. B. (1924), *J. Immunol.* 9, 7.
 HOPKINS, H. H. and E. L. BURKY (1944), *Arch. Dermat. a. Syph.* 49, 124.
 HOPKINS, J. G. (1938), *New-York State J. Med.* 38, 23.
 — (1949), *Ann. Allergy* 7, 377.
 HOPKINS, J. G., B. M. KESTEN and O. G. HAZEL (1938), *Arch. Dermat. a. Syph.* 38, 679.
 HORNECK, K. G. (1940), *Z. Vererbgs.- u. Konstitutionsl.* 24, 161.

- HORTON, B. T., G. E. BROWN and G. M. ROTH (1936), *J. Am. med. Assoc.* 107, 1263.
- HORTON, B. T., H. P. WAGANER, J. A. AITA and H. W. WELTMAN (1944), *J. Am. med. Assoc.* 124, 800.
- HOWELL, J. B. (1944), *Clinics* 3, 945.
- HUBER, H. L. and KÖSSLER (1922), *Arch. intern. Med.* 30, 689.
- HUNSCHIEDT, H. (1934), *Zentralbl. f. inn. Med.* 55, 369.
- HUNTER, R. B. (1947), *Lancet* 252, 672.
- JLAVSKY, J. (1950), *Intern. Arch. Allergy a. appl. Immunol.* 1, 226.
- JADASSOHN, W. (1932), *Immunbiologie der Haut. Handb. d. Haut- u. Geschlechtskr.* 2, Springer, Berlin.
- JADASSOHN, W. und F. SCHAAF (1925), *Klin. Wochenschr.* 14, 793.
- JAFFE, K. (1931), *Klin. Wochenschr.* 10, 304.
- (1939), *Fortschritte d. Allergielehre I*, 147.
- JOHNSON, M. C., H. ALEXANDER, R. ROBINSON and J. H. ALEXANDER (1944), *J. Allergy* 15, 83.
- JOHNSON, M. C., H. L. ALEXANDER, J. H. ALEXANDER and H. M. WALKER (1945), *J. Allergy* 16, 261.
- JONES, T. D. and J. R. MOTE (1934), *New England J. Med.* 210, 120.
- KABAT, E. A. and H. LANDOW (1942), *J. Immunol.* 44, 69.
- KABAT, E. A. and M. M. MAYER (1949), *Experim. Immunchemistry*. Springfield, Thomas.
- KABAT, E. A., A. WOLF and A. E. BEZER (1947), *J. exp. Med.* 85, 117.
- KAHN, I. S. (1927), *J. Lab. a. Clin. Med.* 13, 77.
- KAIJSER (1937), *Arch. Klin. Chir.* 188, 36.
- (1939), *Fortschritte der Allergielehre I*.
- KALK, H. (1929), *Klin. Wochenschr.* 8, 64.
- KALLOS, P. (1939), *Gastroenterologica* 64, 234.
- KALLOS, P. und L. KALLOS-DEFFNER (1950), *Intern. Arch. Allergy a. appl. Immun.* 1, 189.
- — (1942), *Schweiz. Z. Path. u. Ther.* 5, 97.
- — (1937), WEICHARDTS, *Ergebn. d. Hyg.* 19, 178.
- — (1947), *Nordisk. Med.* 35, 1878.
- — (1949), *Fortschritte d. Allergielehre II*, 329—352.
- KALLOS, P. und W. PAGEL (1937), *Acta med. Scandinav.* 91, 292.
- KÄMMERER, H. (1926), *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen*. München.
- (1929), *Fortschritte der Therapie. Heft 2*, 37.
- KAPLAN, M. A. and N. I. EHRlich (1951), *Ann. Allergy* 9, 105.
- KAPPI, M. (1924), *Med. Klinik*, S. 1347.
- KARADY, S. and BROWNE (1939), *J. Immunol.* 37, 463.
- KARELITZ, S. and S. GLORIG (1943), *J. Immunol.* 47, 121.
- KARRENBURG, C. L. (1932), *Dermat. Zeitschr.* 63, 169.
- KARSNER, H. T. and E. E. ECKER (1924), *J. infect. diseas.* 34, 636.
- KATZ, G. (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 49, 272.

- KATZ, G. and S. COHEN (1941), *J. Am. med. Assoc.* 117, 1782.
- KEMPF, A. H. and S. M. FEINBERG (1948), *J. Allergy* 19, 247.
- KERN, R. A. (1921), *M. Clin. North America* 5, 751.
- (1939), *J. Allergy* 10, 164.
- KERN, R. A. and S. G. STUART (1931), *J. Allergy* 3, 51.
- KHORAZO, D. (1933), *J. Immunol.* 25, 113.
- KLINE, B. S. (1948), *J. Allergy* 19, 19.
- KLOPSTOCK, A. and G. E. SELTER (1927) *Klin. Wochenschr.* I, 1662.
- KNEPPER, R. (1935), *Virchows Arch. f. path. Anat.* 296, 364.
- KNOLL, A. F. (1940), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 45, 606.
- KNOTT, F. A. and G. H. ORIEL (1930), *J. Physiol.* 70, 31.
- KNOWLES, F. C., H. B. DECKER and R. P. KANDLE (1936), *Arch. Dermat. a. Syph.* 33, 227.
- KÖHLER, O. and G. HEILMANN (1923), *Zbl. f. Bakt. I Orig.* 91, 112.
- KOELSCHÉ, G. A. (1948), *J. Allergy* 19, 47.
- KOELSCHÉ, G. A., L. E. PRICKMAN and H. M. CARRYER (1946), *J. Allergy* 17, 151.
- KOENIG, P. (1924), *Folia otolaryng. Pt. I, Orig.* 13, 76.
- KOLMER, J. A. (1924), *Infection, Immunity and biologic Therapy.* 3. Aufl. Philadelphia and London.
- KOLODNY, M. H. and E. DENHOFF (1946), *J. Am. med. Assoc.* 130, 1058, 1061.
- KOPELOFF, L. M. and N. KOPELOFF (1939), *J. Immunol.* 36, 311.
- KOPELOFF, N. and L. M. KOPELOFF (1941), *J. Immunol.* 40, 471.
- KRYNSKI, A. (1932), *Poln. Derm. Ges., Sitzung vom 26. IV.*
- KUGELMASS, I. N. (1949), *New-York State J. Med.* 49, 2313.
- KULKA, A. M. and D. HIRSCH (1945), *J. Immunol.* 50, 127.
- KÜMMEL, H. (1924), *Arch. f. Klin. Chir.* 133, 593.
- KÜNKEL, R. S. (1935), *Clifton Med. Bull.* 19, 33.
- KUNTZ, A. (1945), *Ann. Allergy* 3, 91.
- LANCEFIELD, R. C. (1923), *J. exp. Med.* 47, 91, 469, 481, 483, 857.
- LANDS, A. M., H. C. HOPPE et al. (1949), *J. Pharm. and exp. Therapy* 95, 45.
- LANDSTEINER, K. (1921), *Biochem. Z.* 119, 294.
- (1936), *New England J. Med.* 215, 1199.
- (1945), *The specificity of serological reactions.* Harvard University Press.
- LANDSTEINER, K. and M. W. CHASE (1937), *J. exp. Med.* 66, 337.
- — (1940), *J. exp. Med.* 71, 237.
- — (1937), *J. exp. Med.* 66, 337.
- — (1941), *J. exp. Med.* 73, 431.
- — (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 49, 688.
- LANDSTEINER, K. and JACOBS (1936), *J. exp. Med.* 64, 625.
- LANDSTEINER, K. and J. VAN DER SCHEER (1932), *J. exp. Med.* 56, 399.
- — (1933), *J. exp. Med.* 57, 633.
- — (1938), *J. exp. Med.* 67, 79.
- LANDSTEINER, K., ROSTENBERG and M. B. SULZBERGER (1939), *J. Invest. Dermat.* 2, 25.
- LANDSTEINER, K. and S. SIMMS (1923), *J. exp. Med.* 38, 127.
- LANGNER, P. H. and R. A. KERN (1938), *J. Allergy* 10, 1.

- LAROCHE, G., RICHEL fils et SAINT-GIRONS (1919), *L'anaphylaxie alimentaire*. Paris.
- LARSEN, N. P. and S. D. BELL (1922), *Am. J. Children Diseases* 24, 41.
- LASERSOHN, M. (1930), *J. Am. med. Assoc.*, S. 199.
- LEHNER, E. (1932), *Zbl. f. Haut- und Geschlechtskr.* 41, 199.
- LEHNER, E. und E. RAJKA (1925), *Dermat. Wochenschr.* 81, 1731, 1777.
- (1927), *Allergieerscheinungen der Haut*. Halle. Marhold.
- LEHRFELD, L. (1925), *Am. J. Ophthalm.* 8, 368.
- (1932), *Arch. Ophthalm.* 8, 380.
- LEHRFELD, L. and J. MILLER (1939), *Arch. Ophthalm.* 21, 639.
- LEUWEN, véase STORM.
- LÉRICHE, R. et R. FONTAINE (1939), *Presse med.* 47, 241.
- LERMANN, J. (1944), *Am. J. med. Scienc.* 207, 354.
- LEVINE, P. and A. F. COCA (1926), *J. Immunol.* 11, 449.
- LEVINTON, J. (1944), *J. Allergy* 15, 300.
- LEWIS, TH. (1927), *The blood vessels of the human skin and their responses*. London.
- LEWIS, T. and R. GRANT (1924), *Heart* 11, 209.
- LEWIS, P. M. and LOOMIS (1925), *J. exp. Med.* 41, 127.
- LOEB, L. F. (1928), *Klin. Wochenschr.* 7, 803.
- (1930), *Klin. Wochenschr.* 9, 890.
- LOGUE, R. B. and C. LAWS (1942), *J. Allergy* 13, 414.
- LOVEJOY, H. B., S. M. FEINBERG and E. A. CANTERBURY (1949), *J. Allergy* 20, 350.
- LOVELESS, M. H. (1936), *J. Allergy* 7, 203.
- (1940), *J. Immunol.* 38, 25.
- (1941), *J. Immunol.* 41, 15.
- (1942), *J. Immunol.* 44, 1.
- (1943), *J. Immunol.* 47, 165.
- (1944), *J. Allergy* 15, 311.
- (1950), *J. Allergy* 21, 489.
- (1950 a), *J. Allergy* 21, 500.
- LOVELESS, M. A. and S. BALDWIN (1942), *J. Am. Assoc.* 118, 451.
- LOVELESS, M. H. and M. DWORIN (1949), *J. Am. M. Womens A.* 4, 105.
- LOVELESS, M. H., L. DOWNING and R. DORFMAN (1937), *J. Allergy* 8, 276.
- LOVEMAN, A. B. (1934), *J. Am. med. Assoc.* 102, 97.
- LOWELL, F. C. (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 50, 167.
- (1943), *J. Immunol.* 46, 177.
- LUISADA (1934), *Ergebn. d. inn. Med.* 47, 92.
- LUTHLEN, F. (1926), *Wiener med. Wochenschr.* 76, 907.
- LUNDBREN, H. P., A. M. PAPPENHEIMER and J. W. WILLIAMS (1939), *J. Am. Chem. Soc.* 61, 533.
- LYON (1928), *Am. J. Diseases Children* 36, 1012.
- MACKENZIE, M. (1885), *Hayfever, its etiology and treatment, with an appendix on Rose-Cold*, London, Churchill.
- MADDEN, J. F. (1944), *Arch. Dermat. a. Syph.* 49, 197.
- MCCARTHY, M. B. and J. R. WISEMAN (1937), *M. Womens J.* 44, 335.

- MAEGRAITH, B. G., W. H. H. ANDREWES and C. E. M. WENYON (1949), *Ann. trop. Med.* 43, 225.
- MAIETTA, A. L. (1949), *Ann. Allergy* 7, 359.
- MALHERBE, A. (1939), *Presse med.* 47, 1398.
- MALKIEL, S. and S. M. FEINBERG (1950), *J. Allergy* 21, 525.
- MANTOUX, C. et E. ROUX (1908), *C. r. Acad. Scienc. Paris*, S. 355.
- MARCUS, H. and E. SAHLGREN (1936), *Acta psychiatr. et neurol.* 11, 119.
- MAUNSELL, K. (1946), *Lancet* 251, 99.
- MAYER, R. L. and S. CAJKOVAC (1932), *Arch. f. Dermat.* 166, 325.
- MEIER, R. und R. BUCHER (1949), *Fortschritte der Allergielehre* II, 290—328.
- MELLI, G. (1930), *Minerva medica* I, 1.
- MENDEL (1908), *Mediz. Klinik* Nr. 22.
- MEYER¹, L. R. (1928), *Med. Klinik* 24, 193.
- (1928 a), *Klin. Wochenschr.*, S. 1958.
- (1928 b), *Arch. Dermatol.* 156, 331.
- (1933), *Handb. d. Haut- u. Geschlechtskr.* 4, 2. Teil, 116.
- (1946), *J. Allergy* 17, 153.
- (1947), 3. Ann. Session of the College of Allergists.
- (1944), *Northwest. Med.* 43, 287.
- (1949) *J. Allergy* 20, 159.
- MCGUIRE, J. A. and B. SCHAFER (1946), *Arch. Dermat. a. Syph. cit. nach URBACH und GOTTLIEB* (1946), S. 151.
- MELTZER, S. J. (1910), *J. Am. med. Assoc.* 55, 1021.
- METALNIKOV, S. (1934), *Rôle du système nerveux et des facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité*. Paris, Masson.
- MIESCHER, G. (1936), *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 173, 117.
- (1941), *Schweiz. med. Wochenschrift. Festschrift f. R. DOERR*.
- MILIAN, G. (1929), *Le biotropisme*. Paris.
- MILLER, H. and D. W. BARUCH (1950), *Intern. Arch. Allergy* 1, 60.
- MILLER, H. and D. H. CAMPBELL (1947), *Ann. Allergy* 5, 236.
- (1950), *J. Allergy* 21, 522.
- MILLER, M. L. (1950), *Internat. Arch. Allergy* 1, 40.
- MILLER, M. W. (1947), *J. Allergy* 18, 109.
- MILlicAN, R. C., S. M. ROSENTHAL and H. TABER (1949), *J. Pharm. and exp. Therapy* 97, 4.
- MINKOWSKI, M. (1950), *Internat. Arch. Allergy* 1, 104.
- MITCHELL, J. H. and C. C. CURRAN (1945), *Midwest Forum of Allergy, Pittsburgh*, January 21, 1945. *Lettres Internat. Corr. Club of Allergy, Series* 8, 45.
- MITCHELL, J. H. and J. GAMBLE (1950), *J. Allergy* 21, 514.
- MITSCHERLICH, A. (1949), *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Mediz. München*.
- (1950), *Internat. Arch. of Allergy, Supplem. ad Vol. 1*, 79.
- MORGAN, I. M. (1945), *J. Immunol.* 50, 359.
- MORGAN, W. T. J. (1932), *Brit. J. exp. Path.* 13, 342.
- MORRIS, M. C. (1936), *J. exp. Med.* 64, 641, 657.

¹ El mismo autor que L. R. MAYER (ortografía americana).

- MORSE, CH. O. (1950), *Ann. Allergy* 8, 331.
- MORROW, M. B., E. P. LOWE and H. E. PRINCE (1942), *J. Allergy* 13, 215.
- MÜLLER, R. und R. BRANDT (1932), *Zbl. Hygiene* 41, 294.
- MÝHRMAN, G. und J. TOMENIUS (1939), *Arch. f. exp. Path. u. Ther.* 193, 14.
- NÄGELI, O., F. DE QUERVAIN und W. STALDER (1930), *Klin. Wochenschr.* 9, 924.
- NARANJO, PL. y E. DE NARANJO (1950), *Polinosis. Univers. Quito.*
- NEILL, J. M., J. Y. SUGG and L. V. RICHARDSON (1930), *J. Immunol.* 19, 109.
- (1932), *J. Immunol.* 22, 131.
- NELSON, T. (1934), *J. Allergy* 5, 124.
- NEWELL, J. M. (1939), *J. Allergy* 11, 35.
- (1942), *J. Allergy* 13, 177.
- NEWELL, J. M., A. STERLING, M. F. OLMAN, S. S. BURDEN and L. E. KREJCI (1939), *J. Allergy* 10, 513.
- NICOLLE, M. (1907), *Ann. Inst. Pasteur, Paris* 21, 128.
- NOON, L. (1911), *Lancet* II, 1572.
- ÖBERMAYER, FR. und E. P. PICK (1906), *Wien. Klin. Wochenschr.*, S. 327.
- OLIARO, T. (1938), *Klin. Wochenschr.* 12, 1185.
- OLMSTED, W. H., C. G. HAFORD and S. F. HAMPTON (1944), *Arch. intern. Med.* 73, 341.
- OPIE, E. L. and J. FURTH (1926), *J. exp. Med.* 43, 469.
- ORDMAN, D. (1949), *South. African M. J.* 43, 973.
- OSBORNE, E. D. and E. D. PUTNAM (1932), *J. Am. med. Assoc.* 99, 972.
- (1905), *Leutholdsche Gedenschr.* 1.
- OTTO, R. (1907), *Münch. med. Wochenschr.* 54, 1665.
- OTTO, R. und L. ADELSBERGER (1932), *Z. Hyg.* 113, 16.
- PAGNIEZ, PH. et PASTEUR-VALLERY-RADOT (1916), *Presse med.* 24, 529.
- PAPFENHEIMER, A. M. (1940), *J. exp. Med.* 71, 263.
- PAPFENHEIMER, A. M. and SHERWOOD LAWRENCE (1948), *Am. J. Hyg.* 47, 233, 241.
- PARETS, A. D. (1950), *J. Am. med. Assoc.* 143, 653.
- PARK, R. G. (1944), *Brit. med. J.* II, 816.
- PARK, W. H. (1913), *Transact. Americ. Physicians* 28, 95.
- (1924), *J. Immunol.* 9, 17.
- PARKER, J. T. (1924), *J. Immunol.* 9, 515.
- PARROT, J. L. (1938), *Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques.* Paris, Baillière et Fils.
- PARTURIER, G. (1924), *Presse médic.* 32, 849.
- PATERSON, G. R. (1949), *Canad. Pharm. J.* 82, 69.
- PAVIOT, J. et R. CHEVALLIER (1936), *J. de Méd. de Lyon* 17, 31.
- PECK, S. M. (1930), *Arch. Dermat. a. Syph.* 22, 40.
- PECK, S. M. and F. F. FELDMAN (1950), *J. Amer. med. Assoc.* 142, 1137.
- PECK, S. M., S. SIEGAL, A. W. GLICK and A. KURTIN (1948), *J. Am. med. Assoc.* 138, 631.
- PEIPERS, A. (1931), *Z. Immunitätschg.* 71, 359.

- PELLERAT, J. (1945), Recherches sur l'histamine et les antihistaminiques de synthèse. *Trav. Lab. Clin. Dermat.*
- PESHKIN, M. M. (1936), *J. Allergy* 7, 477.
- PETERS, G. A. and B. T. HORTON (1941), *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic* 16, 631.
- PETERS, G. A. and J. J. SILVERMAN (1946), *Arch. intern. Med.* 77, 526.
- PHILLIPS, E. W. (1933), *J. Allergy* 5, 29.
- (1940 a), *J. Allergy* 11, 28.
- (1940 b), *J. Allergy* 12, 24.
- PHILLIPS, J. Mc. I. (1922), *J. Am. med. Assoc.* 78, 497.
- PICK, E. P. (1922), *Wien. med. Wochenschr.* I, 761.
- PINESS, G. and H. MILLER (1925), *J. Am. med. Assoc.* 85, 339.
- — (1930), *J. Allergy*, 1, 117.
- — (1931), *J. Allergy* 2, 73.
- PIPES, D. M. (1937), *South M. J.* 30, 1012.
- PIRQUET, Cl. von (1906), *Münch. med. Wochenschr.* 53, 1457.
- (1910), *Allergie*. Springer. Berlin.
- PIRQUET, Cl. von und B. SCHICK (1905), *Die Serumkrankheit*. Leipzig und Wien.
- POLLARD, H. M. and G. J. STUART (1942), *J. Allergy* 13, 467.
- PORT, T. (1932), *Dtsche. Monatsschr. f. Zahnh.* 50, 877.
- PR AUSNITZ, C. (1930), *Handb. d. pathog. Mikroorg.* III, 1. Teil, 125.
- PR AUSNITZ, C. und H. KÜSTNER (1921), *Zbl. Bakter. I Orig.* 86, 160.
- PRICKMAN, L. E. and P. D. GELBACH (1944), *M. Klin. North Americ.* 28, 991.
- PRIGAL, S. J. (1946), *J. Am. med. Assoc.* 131, 398.
- (1951), *J. Allergy* 22, 50.
- PRIGAL, S. J., A. M. BROOKS and R. HARRIS (1947), *J. Allergy* 18, 16.
- PRIGAL, S. J. and M. L. FURMAN (1949), *Ann. Allergy* 7, 662.
- PRIGAL, S. J., T. H. GAVACK, F. D. SPEER and R. HARRIS (1947), *J. Am. med. Assoc.* 132, 932.
- PRIGAL, S. J., L. J. MORGENBESSER and F. P. INTYRE (1947), *J. Allergy* 18, 325.
- PRINCE, H. E. and M. B. MORROW (1944), *Ann. Allergy* 2, 483.
- PRINCE, H. E., St. EPSTEIN, K. D. FIGLEY, F. W. WITTICH, L. DELL, HENRY and M. B. MORROW (1949), *Ann. Allergy* 7, 301.
- QUINCKE (1882), *Monatsh. f. prakt. Dermat.* 1.
- (1921), *Med. Klinik* 17, 675.
- RACKEMANN, F. M. (1931), *Clinical Allergy*. New York, Macmillan.
- (1940), *J. Allergy* 11, 147.
- (1944), *J. Allergy* 15, 249.
- (1945), *J. Allergy* 16, 136.
- RACKEMANN, F. M. and A. COLMES (1930), *J. Allergy* 1, 2.
- RACKEMANN, F. M. and F. L. WEILLE (1939), *Arch. Otolaryng.* 30, 1051.
- RAFFEL, S. (1946), *Americ. Rev. Tuberc.* 54, 554.
- (1948), *J. infect. diseases.* 82, 267.
- RAFFEL, S. and J. E. FORNEY (1948), *J. exp. Med.* 88, 485.
- RAJKA, E. (1942), *J. Allergy* 13, 327.

- RAJKA, E. and E. HEGYI (1950), Intern. Arch. of Allergy 1, 243.
- RAMIREZ, M. and A. V. ST-GEORGE (1929), Med. Rec. 119, 71.
- RAMON, G. (1922), C. r. Soc. Biol. Paris 86, 661, 711.
- RAMSDELL, S. G. (1926), J. Immunol. 12, 231.
- RANDOLPH, T. G. (1948), Food Allergy. M. Clin. North America Chicago Number, January, W. B. Saunders Comp.
- (1950), J. Allergy 21, 471.
- RANDOLPH, T. G. and F. M. RACKEMANN (1941), J. Allergy 12, 124.
- RANDOLPH, T. G. and YEAGER (1947), J. Lab. a. Clin. Med. 32, 1547.
- RANDOLPH, T. G. and J. P. ROLLINS (1950), J. Allergy 21, 288.
- RATNER, B. (1937), J. Allergy 8, 273.
- (1922), Am. J. Children Diseases. 24, 346.
- (1943), Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. Baltimore.
- RATNER, B. and H. L. GRUEHL (1930), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 27, 574.
- RATNER, B., H. C. JACKSON and H. L. GRUEHL (1927), J. Immunol. 14, 249.
- RATNER, BR., SILVERMAN and GREENBURGH (1941), J. Allergy 12, 272.
- RATTNER, H. (1936), J. Am. med. Assoc. 106, 2230.
- RAUCHWERGER, S. M., F. A. ERSKINE and W. L. NALLS (1948), J. Am. med. Assoc. 136, 614.
- RAVAUT, P. et R. RABEAU (1932), Presse méd., S. 1925.
- REDDIN, L. jr. and D. W. STEVER (1946), North. Amer. Vet. 27, 561.
- REHSTEINER, R. (1926), Z. Gesundheitspf. 6, 3.
- RIGLER, L. G. and R. KOUCKY (1938), Amer. J. Roentgenol. 39, 353.
- RINKEL, H. J. (1936), J. Allergy 7, 356.
- (1944), Ann. Allergy 2, 115.
- RINKEL, H. J., T. G. RANDOLPH and M. ZELLER (1950), Food Allergy. Springfield, Thomas.
- ROBINSON, H. M. (1944), Clinics 3, 834.
- ROCHA E SILVA, M. (1944), J. Allergy 15, 399.
- ROCKWELL, G. E. (1942), J. Immunol. 43, 259.
- (1943 a), Ohio State M. J. 39, 128.
- (1943 b), Ann. Allergy 1, 43.
- (1944), Ann. Allergy 2, 137.
- RODNEY, G. and N. FELL (1943), J. Immunol. 47, 251.
- RODRÍGUEZ, OLLEROS A. (1938), Klin. Wochenschr. 17, 1375.
- ROKSTAD, J. (1946), Skin reactions caused by fractions of oil or turpentine and hexanitrodiphenylamine. Helsingfors.
- ROOT, H. F. (1943), J. Am. med. Assoc., S. 173.
- ROSE, BR. (1940), Science 92, 454.
- (1941), J. clin. Investig. 20, 419.
- (1941 a), J. Allergy 12, 327.
- (1947), Americ. J. Med. 3, 545.
- ROSE, BR. and J. S. L. BROWNE (1941), J. Immunol. 41, 403.
- — (1942), Ann. Surg. 115, 390.
- ROSE, BR., E. v. HARKNESS and R. P. FORBES (1946), Ann. John and Mary R. Markle Foundation. S. 69.
- ROSE, BR., J. A. PARE, K. PUMP and R. C. STANFORD (1950), Canad. M. A. J. 62, 6.

- ROSE, BR. and P. WEIL (1939), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 42, 494.
- ROSE, J. M., A. R. FEINBERG, S. FRIEDLAENDER and S. M. FEINBERG (1947).
J. Allergy 18, 149.
- ROSENAU, M. J. and J. F. ANDERSON (1906), Hygien. Lab. Bull. 29, 73.
- ROSENTHAL, S. R. and M. L. BROWN (1940), J. Immunol. 38, 259.
- ROSENTHAL, S. R. and D. MINARD (1939), J. exp. Med. 70, 415.
- ROSTENBERG, A. (1947), J. Allergy 18, 47.
- ROSTENBERG, A. and N. W. KANOF (1941), J. Invest. Dermat. 4, 505.
- ROTH, G. M. and B. T. HORTON (1937), Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 12, 129.
- ROTH, R. R. and T. NELSON (1942), J. Allergy 13, 283.
- ROTHLIN, E. (1927), Schweiz. med. Wochenschr. 57, 388.
- (1933 a), Schweiz. med. Wochenschr., S. 529.
- (1933 b), Klin. Wochenschr. I, 574.
- (1933 c), Schweiz. mediz. Jahrbuch.
- (1940), Schweiz. med. Wochenschr., S. 641.
- ROTHMAN, S. and J. M. COON (1940), J. Invest. Dermat. 3, 99.
- ROTHSCHILD, J. E. (1949), J. Allergy 20, 62.
- ROWE, A. H. (1931), Food Allergy. Philadelphia.
- (1932), Am. J. med. Scienc. 183, 529.
- (1937), Food, inhalant and other clinical Allergy. Philadelphia, Lea.
- (1944), Elimination Diets and the Patient Allergies. Philadelphia, Lea.
- (1945), Nutrition in the Allergies, Dietotherapy, Clinical Application of modern Nutrition. Philadelphia, W. B. Saunders.
- ROWE, A. jr. and A. H. ROWE (1948), J. Allergy 19, 62.
- RUDDER, B. DE (1926), Z. f. Kinderheilk. 42, 361.
- RUSKIN, S. L. (1930), Laryngoscope 40, 751.
- SALÉN, E. (1932), Acta med. Scandinav. 78, 197.
- SAMITZ, M. H., P. HORVATH and S. BELLET (1950), Ann. Allergy 8, 377.
- SAMTER, M. (1950), J. Allergy 21, 296.
- SÁNCHEZ-CUENCA, B. (1950), J. Allergy 21, 176.
- SANTIGAR, B. (1940), J. Franklin Inst. 230, 781.
- SCHÄFER, W. (1939), Arb. Staatsinst. exp. Therapie Frankfurt 38, 25.
- SCHATIA, V. (1950), Internat. Arch. Allergy 1, 93.
- SCHEPPEGREL, W. (1922), Hayfever and Asthma. Philadelphia.
- SCHILD, H. O. (1937), J. Physiol. 90, 34.
- (1939), J. Physiol. 95, 393.
- SCHILLER, J. W., F. C. LOWELL, W. FRANKLIN and C. DENTON (1949), New England med. J. 241, 231.
- SCHITTENHELM, A. und W. STOCKINGER (1925), Z. exp. Med. 45, 58.
- SCHLOSS, O. (1912), Amer. J. Dis. Child. 3, 341.
- (1920), Amer. J. Dis. Child. 19, 433.
- SCHMIDT, P. (1924), Arch. f. Hyg. 94, 209.
- SCHMIDT-KEHL, L. (1933), Arch. f. Rassenbiologie 2, 77.
- SCHMIDT, WERNER (1940), Z. f. Immunitätsch. 97, 133.
- SCHNURMAN, A. G. (1946), Virginia M. Monthly 73, 281.

- SCHÖNHEIMER, R., S. RATNER and R. RITTENBERG (1939), *J. biol. Chem.* 127, 333.
- — — (1939 a), *J. biol. Chem.* 130, 703.
- SCHÖNHEIMER, R., S. RATNER, R. RITTENBERG and M. HEIDELBERGER (1942), *J. biol. Chem.* 144, 541, 545.
- SCHÖNHERR, K. (1910), *Fortschr. d. Medizin*; Nr. 3, 70.
- SCHREIBER, W. und W. MÜLLER (1938), *Dermat. Wochenschr.* 107, 1393.
- SCHREUS, H. TH. (1938), *Klin. Wochenschr.*, S. 1171.
- SCHULTZ, J. H. (1934), *Münch. med. Wochenschr.*, S. 1749.
- SCHWARTZ, E. and H. LEIBOWITZ (1949), *J. Allergy* 20, 269.
- SCHWARTZ, E. and J. WOLF (1949 b), *J. Allergy* 20, 32.
- SCHWARTZ, L. (1933), *Am. J. Publ. Health* 23, 1049.
- SCHWARTZ, L. and S. M. PECK (1944), *Publ. Health. Rep.* 59, 546.
- SCULLY, M. A. and F. M. RACKEMANN (1941), *J. Allergy* 12, 549.
- SEGAL, M. S., J. F. BEARKEY, E. BRESNICK and L. LEVISON (1949), *J. Allergy* 20, 97.
- SELLE, W. A. (1944), *Ann. Allergy* 2, 493.
- SERAFINI, U. (1948), *J. Allergy* 19, 256.
- SEVAG, M. G. (1945), *Immun-Catalysis*. Springfield, Thomas.
- SHAPIRO, P. F. and A. C. IVY (1926), *Arch. intern. Med.* 38, 237.
- SHELDON, J. M., FELL, JOHNSTONE and HOWES (1941), *J. Allergy* 13, 18.
- SHERMAN, H. and B. BARON (1944), *J. Allergy* 15, 163.
- SHERMAN, W. B. (1941), *J. Immunol.* 40, 289.
- (1942), *J. Allergy* 14, 1.
- SHERMAN, W. B., A. STULL and R. A. COOKE (1940), *J. Allergy* 11, 225.
- SHERWOOD, L. H. and A. M. PAPPENHEIMER jr. (1948), *Amer. J. Hyg.* 47, 226.
- SIEVERS, J. J., G. R. MOREY and M. SAMTER (1949), *J. Allergy* 20, 167.
- SILBERT, S. (1940), *J. Am. med. Assoc.* 114, 1442.
- SIMON, F. A. (1943), *J. exp. Med.* 77, 185.
- (1944), *Ann. Allergy* 2, 15.
- (1949), *Fortschritte d. Allergielehre* II, 246.
- SIMÓN, F. A. and F. M. RACKEMANN (1934), *J. Allergy* 5, 439.
- SIMON, S. W. (1949), *J. Allergy* 20, 56.
- SMALL, W. S., R. C. HAWES, H. MILLER and G. PINES (1942), *J. Allergy* 13, 380.
- SMITH, H. D., V. GOODHILL and M. E. WEBB (1943), *California and West. Med.* 58, 275.
- SONTAG, L. W. (1950), *Internat. Arch. Allergy* 1, 50.
- SPAICH, D. und M. OSTERTAG (1936), *Z. Konstitutionslehre* 19, 731.
- SPAIN, W. and R. A. COOKE (1927), *J. Immunol.* 13, 93.
- SPAIN, W. C., M. B. STRAUSS and E. NEUMANN (1950), *J. Allergy* 21, 318.
- SPRENG, W. (1945), *Die Prothese und die lebenden Gewebe*. Basel.
- STAUFFER, H. (1930), *Arch. f. Dermatol.* 162, 517.
- STEINBERG, B. (1932), *J. Allergy* 3, 139.
- STERLING, W. (1926), *Ref. Zbl. f. Hautkrankheiten* 19, 88.
- STEVENS, F. A. (1934), *J. Allergy* 5, 285.
- STEVENSON, L. (1949), *Fortschritte der Allergielehre* II, 288.
- STEWART, Z. W. (1926), *J. Jowa M. Soc.* 16, 277.

- STICKER (1912), *Das Heufieber und verwandte Störungen*. Wien, Hölder.
- STIER, R. F. A., A. L. NEIL and J. ERNSDORFF (1945), *Ann. Allergy* 3, 401.
- STILES, K. A. and E. J. JOHNSTONE (1946), *J. Allergy* 17, 11.
- STOKES, J. H. (1942), *Fundamentals of Medical Dermatology*. Revision 7. Philadelphia, Univ. Pennsylvania, Dept. Dermat. B. K. Fund.
- STOKES, J. H. and G. V. KULCHAR (1934), *Br. J. Dermat.* 46, 134.
- STOKES, J. H., G. V. KULCHAR and D. M. PILLSBURY (1935), *Arch. Dermat. a. Syph.* 31, 470.
- STORM VAN LEEUWEN, W. S. (1925), *Allergic diseases*. Philadelphia, Lippincott.
- (1926), *Allergische Krankheiten*, Berlin.
- (1931), *Münch. med. Wochenschr.* 78, 529.
- STORM VAN LEEUWEN, W. S. and H. VAREKAMP (1922), *Münch. med. Wochenschr.*, S. 849.
- (1922 a), *Klin. Wochenschr.* 1, 37.
- STORM VAN LEEUWEN, Z. BIEN und H. VAREKAMP (1926), *Klin. Wochenschr.* 5, 1023.
- STOESSER, A. V. (1944), *Lancet* 64, 145.
- STRAUS, H. W. (1937), *J. Immunol.* 32, 251.
- STRAUS, H. W. and A. F. COCA (1937), *J. Immunol.* 33, 215.
- STRAUSS M. B. and W. C. SPAIN (1946), *J. Allergy* 17, 1.
- STROBEL, A. und A. WASITZKY (1932), *Monatsschrift f. Kinderheilk.* 54, 53.
- STULL, A., R. A. COOKE and J. H. BARNARD (1932), *J. Allergy* 3, 352.
- STULL, A., R. A. COOKE and R. CHOBOT (1932), *J. Allergy* 3, 341.
- STULL, A. and W. SHERMAN (1939), *J. Allergy* 10, 130.
- STULL, W. B. SHERMAN and S. HAMPTON (1941), *J. Allergy* 12, 117.
- SUGG, J. Y. and J. M. NEILL (1930), *J. Immunol.* 19, 145.
- SUGG, J. Y., L. V. RICHARDSON and J. M. NEILL (1932), *J. Immunol.* 22, 401.
- SULZBERGER, M. B. (1930), *Arch. Dermat. a. Syph.* 22, 839.
- (1940), *Dermatologic Allergy*. Springfield, Thomas.
- (1950), *J. Allergy* 21, 85.
- SULZBERGER, M. B. and R. L. BAER (1943), *J. Invest. Dermat.* 6, 345.
- — (1945), *1944 Year book of Dermat. a. Syph.* Chicago, Year book Public.
- SULZBERGER, M. B. and J. GOODMAN (1938), *Arch. Dermat. a. Syph.* 37, 597.
- SULZBERGER, M. B. and A. ROSTENBERG jr. (1939), *J. Immunol.* 36, 17.
- SWINEFORD, O. (1944), *South. med. J.* 37, 342.
- SWINEFORD, O. jr. (1945), *J. Allergy* 16, 199.
- (1946), *J. Allergy* 17, 24.
- SWINEFORD, O. and J. HOLMAN (1949), *J. Allergy* 20, 292.
- SWINEFORD, O. jr. and R. HOULIHAN (1947), *J. Allergy* 18, 190.
- TAPPELLA, P. A. (1940), *Prensa méd. argent.* 27, 1553.
- TAYLOR, C. B. and D. W. HILGER (1941), *J. Am. med. Assoc.* 117, 1880.
- TEMPLETON, H. J. (1940), *Arch. Dermat. a. Syph.* 42, 138.
- TEZNER, O. (1935), *Klin. Wochenschr.* 14, 539.
- (1935 a), *Jahrb. f. Kinderheilk.* 145, 86.
- THIEME, E. T. and J. M. SHELDON (1938), *J. Allergy* 9, 246.
- THOMMEN, A. A. (1931), In Coca, Walzer and Thommen, Philadelphia.
- TOMCSIK, J. (1927), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 24, 810, 812.

- TOMCSIK, J. and T. J. KURATCHKIN (1928), *J. exp. Med.* 47, 379.
- TOSATTI, P. M. (1936), *Policlinico, Sez. med.* 43, 205.
- TOUTON, K. (1932), *Hauterkrankungen durch phanerogamische Pflanzen. Handb. d. Haut- und Geschlechtskrankh.* 4, I. Teil.
- TRAUB, E. F. and R. H. HOLMES (1938), *Arch. Dermat. u. Syph.* 38, 349.
- TRAUB, F. B., U. FRIEDEMANN and D. LANDSTADT (1947), *J. Allergy* 18, 273.
- TROESCHER-ELAM, E., G. ANCONA and W. KERR (1945), *J. Physiol.* 144, 711.
- TUFT, L. (1934), *J. Allergy* 6, 25.
- (1937), *Clinical Allergy. Philadelphia.*
- (1938), *J. Allergy* 9, 390.
- TUFT, L. and G. I. BLUMSTEIN (1942), *J. Allergy* 13, 574.
- — (1944), *J. Allergy* 15, 346.
- — (1950), *J. Allergy* 21, 326.
- TURNER, H. H. (1949), *J. Allergy* 20, 307.
- TYLOR, A. (1945), *J. Immunol.* 51, 157, 329.
- ULRICH, H. L. (1928), *J. Immunol.* 3, 453.
- UMBER and STOETTER, cit. nach URBACH und GOTTLIEB (1946), S. 347.
- UNDRITZ, E. (1937), *Dtsch. med. Wochenschr.*, Nr. 3, 98.
- (1939), *Fortschritte der Allergielehre I*, 352.
- UNGERI L. (1945), *Bronchial Asthma. Springfield. Thomas.*
- URBACH, E. (1928), *Arch. f. Dermat. und Syph.* 154, 550.
- (1930 a), *Klin. Wochenschr.* 9, 2046.
- (1930 b), *Wiener Klin. Wochenschr.* 43, 503.
- (1933), *Mediz. Klinik*, S. 1435 und 1506.
- (1933), *Münch. med. Wochenschr.*, S. 134.
- (1933 a), *Wiener Klin. Wochenschr.* 83, 761.
- (1934), *Med. Klinik* 30, 1683.
- (1935), *Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien, W. Maudrich.*
- (1937), *Münch. med. Wochenschr.* 84, 2054.
- (1939), *Internat. Clinics* 2, 160.
- (1940), *J. Investig. Dermat.* 3, 493.
- (1941), *Arch. Otolaryng.* 33, 982.
- URBACH, E. und B. FASAL (1931), *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 164, 133.
- URBACH, E. and PH. GOTTLIEB (1946), *Allergy. Second Edition. New York, Grune and Stratton.*
- URBACH, E., G. JAGGARD and D. W. CRISMAN (1944), *Ann. Allergy* 2, 424.
- — — (1945), *Ann. Allergy* 3, 172, 287.
- URBACH, E. und S. KITAMURA (1934), *Klin. Wochenschr.*, S. 1573, 1575.
- URBACH, E. und S. WOLFRAM (1936), *Klin. Wochenschr.* 15, 1524.
- URBACH, E. und C. WIETHE (1931), *Münch. med. Wochenschr.* 78, 2030.
- URBACH, E. und B. SIDAVARICIUS (1930), *Klin. Wochenschr.* 9, 2095.
- VAISBERG, M. (1939), *New York State J. Med.* 39, 2199.
- VALLONE, D. (1930), *Arch. ital. di Chir.* 25, 535.
- VAN DER VEER, A. (1936), *J. Allergy* 7, 578.

- VAN DER VEER, A. jr., R. A. COOKE and W. S. SPAIN (1927), *Am. J. M. Scienc.* 174, 101.
- VAUGHAN, W. T. (1934), *J. Allergy* 5, 184.
- (1935), *J. Allergy* 6, 365.
- (1939), *Practice of Allergy*. St. Louis, Mosby.
- VAUGHAN, W. T. and J. H. BLACK (1948), *Allergy*. St. Louis, Mosby.
- VÉGH, P. VON (1937), *Klin. Wochenschr.* 1, 19.
- VOLLMER, H., H. W. HYSTROP and H. V. LOMANT (1942), *J. Pediatr.* 21, 747.
- VOSS, E. A. (1938), *Z. Immunfshg.* 94, 281.
- (1938), *Z. f. Kinderheilk.* 59, 612.
- VOSS, E. A. and O. HUNDT (1938), *Z. Immunfshg.* 94, 281.
- WADSWORTH, A. B. (1939), *Standard Methods*. Baltimore, William and Wilkins Cie.
- WALDBOTT, G. L. (1949), *Fortschritte der Allergielehre* II, 236.
- WALKER, I. C. (1917), *J. med. Research.* 36, 243.
- (1917 a), *J. med. Research.* 37, 487.
- WALZER, A. (1928), *Arch. Dermat. and Syph.* 18, 868.
- WALZER, A. and M. WALZER (1927), *Am. J. of med. Scienc.* 173, 279.
- WALZER, M. (1926), *J. Immunol.* 11, 249.
- (1927), *J. Immunol.* 14, 143.
- (1936), *Lancet* 56, 117.
- (1942), *J. Pediatr.* 21, 132.
- WALZER, M., J. GRAY, H. W. STRÄUS and L. LIVINGSTON (1938), *J. Immunol.* 34, 91.
- WALZER, M. and E. F. GROVE (1925), *J. Immunol.* 10, 483.
- WATSONS-WILLIAMS (1938), *J. Laryng. and Otolog.* 53, 181.
- WEICHARDT, W. (1929), *Handb. d. pathog. Mikroorg.* 3. Aufl. I, 2. Teil, 1147.
- WEIDMAN, F. (1937), *Vegetable Parasitic Dermatoses*. In *Appletons System of Medicine*, Ed. 5, 10, 159.
- WEIL, A. J. (1947), *Ann. Allergy* 5, 42.
- WEISS, E. (1950), *Internat. Arch. of Allergy* 1, 4.
- WEISS, S., G. P. ROLL and L. B. ELLIS (1932), *Arch. intern. Med.* 49, 360.
- WEISS, W. I., N. J. NEWARK and R. M. HAWARD (1948), *J. Allergy* 19, 271.
- WELLS, J. A., H. C. MORRIS and C. A. DRAGSTEDT (1946), *Proc. Soc. exp. Bio. a. Med.* 61, 104.
- WENNER, W. F. and C. C. BUHRMESTER (1937), *J. Allergy* 9, 85.
- WHITE, A. (1950), *J. Allergy* 21, 273.
- WHITE, W. A. jr. and R. L. BAER (1950), *J. Allergy* 21, 344.
- WHITFIELD, A. (1921), *Lancet* II, 168.
- WIEDEMANN, H. (1921), *Z. ärztl. Fortbildung* 18, 22.
- WIEHLER, A. (1934), *Mediz. Klinik* 30, 1653.
- WIENER, A. S., I. ZIEVE and J. H. FRIES (1936), *Ann. Eugenics* 7, 141.
- WILLIAMS, C. M. (1927), *Arch. Dermat. and Syph.* 15, 451.
- WILLIAMSON, R. (1936), *J. Hyg.* 36, 11.
- WINANS, H. M. (1930), *J. Am. med. Assoc.* 95, 199.
- WINKENWERDER, W. L. (1950), *J. Allergy* 21, 487.

- WINKENWERDER, W. L., M. V. BUELL and J. E. HOWARD (1939), *Science* 90, 356.
- WINKENWERDER, W. L., H. EAGLE and C. E. ARBESMAN (1939), *J. Immunol.* 36, 435.
- WISE, F. (1926), *Arch. Dermat. and Syph.* 13, 431.
- WISE, F. and M. B. SULZBERGER (1933), *Arch. Dermat. and Syph.* 27, 549.
- WISWELL, J. G., J. W. IRMIN, E. F. GUBA, F. M. RACKEMANN and L. L. NERI (1948), *J. Allergy* 19, 396.
- WITTICH, F. W. (1941), *J. Allergy* 12, 247.
- (1943), *Ann. Allergy* 1, 67.
- (1949), *Fortschritte der Allergielehre* II, 58—71.
- WODEHOUSE, R. P. (1933), *J. Allergy* 4, 220.
- (1935), *Pollen Grains*. McGraw-Hill.
- (1945), *Hayfever Plants*. Waltham, Mass, Chronica botanica Co.
- (1947), *Ann. Allergy* 5, 558.
- WOLFF-EISNER, A. (1907), *Dermatolog. Centralbl.* 10, 164.
- WOLFF, H. G. (1948), *Headache and other head pains*. New York.
- WOODS, A. C. (1937), *Arch. ophthalm.* 17, 1.
- WORINGER, P. (1933), *Ann. Inst. Pasteur. Paris* 50, 270.
- ZELLER, M. (1944), *Ann. Allergy* 2, 515.
- ZINK, P. L. (1944), *Ann. Allergy* 2, 502.

INDICE ALFABETICO DE MATERIAS

- A**bstinencia (profilaxis de), 208.
 —, alergenos del polvo, 214.
 —, —, cámaras exentas de alergenó, 214.
 —, —, máscaras Allergolix, 215.
 —, de medicamento; imprescindibles para la vida, 212.
 —, —, insulina, 213.
 —, —, penicilina, 209, 212.
 —, —, —, penicilina G, 212.
 —, —, —, penicilina O, 212.
 —, —, practicabilidad, 208, 211, 212.
- Acetilcolina, 65.
 —, asmáticos (sangre de los), 65.
 —, conejos, 65.
 —, rata, 65.
 —, ratón, 65.
- Alergeno-reagina (reacciones), 39 ss.
 —, carácter celular, 39 ss.
 —, —, estabilidad de la reagina en la prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER, 39.
 —, —, transplatación de exantemas fijos a medicamentos, 40.
- Alergenos, 52 ss.
 —, diferencias de actividad, 23.
 —, efecto desencadenante, 52.
 —, —, clasificación según esta propiedad, 53.
 —, —, desencadenamiento psíquico, 55.
 —, —, —, inhibición por sugestión hipnótica, 56.
 —, —, peso molecular bajo, 12.
 —, —, explicación por la hipótesis de la conjugación, 13.
- Alergenos, tabla de alergenos más frecuentes, 53 a 55.
- Alergias como fenómenos de inmunidad, 4.
- Algas de agua dulce, 23.
- Alimentos (alergias a), 107 a 119.
 —, cíclica, 118.
 —, criterios de diagnóstico, 116, 117.
 —, —, acción de la epinefrina, 116.
 —, —, biopsia, 117.
 —, —, dieta de prueba, 118.
 —, —, examen gastroscópico, 110.
 —, —, examen rontgenológico, 110.
 —, —, exclusión del alimento, 116, 106.
 —, —, tara hereditaria, 116.
 —, enmascarada, 118.
 —, falta de valor de las pruebas cutáneas, 119.
 —, fija, 118.
 —, prurito nasal, 117.
- Ambrosia (alergia al polen de), 85, 87.
 —, pruebas cutáneas, 100 s.
 —, reacción con ácido nucleínico, 100 y siguiente.
- Anafilaxia y alergia, 4, 9 s.
- Angioneurótico (edema), véase QUINCKE (edema de).
- Animales, alergias espontáneas de, 51, 64, 160.
 —, transmisibilidad heteróloga, 51.

- Anticuerpos, efecto protector y, 4.
- Anticuerpos alérgicos (reaginas), 39 ss.
— demostración según PRAUSNITZ-KÜSTNER, 7, 41.
—, demostración por transfusión, 7.
- Antígeno-anticuerpo (reacciones patógenas), 4.
- Antihistamínicos, 200.
—, pruebas de eficacia, 63, 201.
- Apéndice alérgica, 114.
- Asma alérgica, 72.
—, acceso de, 72, 78.
—, crónica, 79.
—, datos de autopsia, 74, 80 s.
—, endógena, 72.
—, estado asmático, 81.
—, exógena, 72.
—, experimental en animales, 75 a 78.
—, —, crítica, 76 ss.
—, no clasificable, 72.
—, órgano del choque, 73.
—, —, tejido del choque del, 73, 74.
- Azidas, 14, 44.
- Bacterias** (suspensiones de), 189.
—, acción del estímulo, 189.
—, desencadenamiento de reacciones psíquicas, 210 s.
- Celofán**, 161.
- Colecistitis alérgica, 116.
—, efecto de la colestectomía, 116.
- Colit's alérgica, 112.
—, forma membranosa, 112.
—, —, células eosinófilas, 112.
—, —, cristales de CHARCOT-LEYDEN, 112.
—, forma muscular, 112.
- Colodión, tipos no irritantes de, 149.
- Conjugación (hipótesis de la), 13.
- Cutáneas (pruebas), 147.
—, alergias a alimentos, 161, 167.
—, cutánea o traumática, 151 ss.
—, —, acción de alérgenos en determinadas combinaciones, 163.
—, —, dermatografismo, 153, 164.
—, —, insensibilidad temporal, 163.
—, —, introducción electroforética de los alérgenos, 153.
—, —, —, aparatos, 154.
—, —, —, condiciones físicas, 154.
—, —, limitación de la reacción a un determinado lugar, 164.
—, —, opinión equivocada de una enfermedad alérgica, 166.
—, —, preparados de bacterias en el asma bacteriódgena, 166.
—, —, prueba de escarificación (*scratch test*), 151.
—, —, —, carácter de la reacción, 153.
—, —, —, causa del fracaso del diagnóstico de las reacciones cutáneas, 161.
—, —, —, epinefrina como antídoto, 157.
—, —, —, peligrosidad, 152.
—, —, prueba intracutánea, 154.
—, —, —, epinefrina contra el choque, 157.
—, —, —, lugares del cuerpo apropiados, 154.
—, —, —, técnica, 154 s.
—, —, —, testigos, 155.
—, —, —, tipos de reacción (inmediato o demorado), 155.
—, —, reacciones positivas falsas, 164.
—, —, sensibilidad poliespecífica de la piel, 164.
—, epidérmicas, 147 a 151.
—, —, método de los parches, 148.
—, —, —, aplicación profiláctica a trabajadores, 151.
—, —, —, ensayo de diagnóstico, 150.
—, —, —, ensayo profiláctico de productos industriales, 151.
—, —, —, exclusión de sustancias irritantes (tablas de concentración), 150.
—, —, —, grado de intensidad de la reacción, 150.

Cutáneas (pruebas), epidérmicas, métodos de los parches reacción (carácter), 149.

- , —, —, técnica, 149.
- , —, —, —, parches con mira, 149.
- , —, prueba de la pomada (tuberculina), 148.
- , —, prueba de la sensibilidad a la luz del sol, 148.
- , —, —, técnica de URBACH y GORTLIEB, 150.
- , factores generales para la aparición de respuesta, 151.

Cheilitis, 109.

Definición, de v. PIRQUET, 3.
—, significación inmunológica, 3.

Dermografismo, 61.
—, ácido clorhídrico en jugo gástrico, 61.

- Desensibilización específica, 171.
- , conocimiento del alérgeno, 171.
 - , —, de alergias poliespecíficas, 172.
 - , —, de distintos tipos de reacción, 172.
 - , —, de idéntico tipo de reacción, 172.
 - , de alergias a alimentos, 195.
 - , —, resultados, 196.
 - , del asma bacteriana, 189.
 - , —, autovacunas, 189.
 - , —, heterovacunas, 189.
 - , —, inhalación de antibióticos en aerosol, 190 ss.
 - , de la fiebre del heno, véase también **Polen** (extractos de), medida de la actividad.
 - , —, desensibilización rápida (*Rush-Desensitization*), 174.
 - , —, tratamiento coestacional, 182.
 - , —, tratamiento permanente, 184.
 - , de otras alergias del aparato respiratorio, 188.
 - , establecimiento de la sensibilidad del enfermo, 180.
 - , resultados terapéuticos, 173.
 - , —, parciales, 173.

Desensibilización específica, resultados terapéuticos, radicales, 173.
—, —, transitorios, 173.

- Desensibilización inespecífica, 196.
- , antihistamínicos, 200.
 - , —, toxicidad, 201.
 - , calcio Sandoz, 204 s.
 - , fiebre, 205.
 - , histaminasa, histamina, hapamina, 207.
 - , intervenciones quirúrgicas, 206.
 - , peptonas, 196.
 - , propeptanos, 197.
 - , —, especificidad, 198 s.
 - , —, preparación, 197.
 - , rayos X, 205.
 - , tuberculina, 200.
 - , vitaminas y hormonas, 206.

Eczema, 129.

- , examen histológico, 130.
- , grupos principales, 132.
- , —, 1. Dermatitis de contacto, 132.
- , —, 2. Dermatitis alérgica, 132.
- , —, —, a) por un alimento, 132.
- , —, —, b) por un medicamento, 132.
- , —, 3. Neurodermatitis, 132.
- , —, 4. Dermatitis infantil, 132.
- , —, 5. Dermatitis seborreica, 132.
- , —, 6. Dermatitis infecciosa y parasitaria, 132.
- , —, 7. Dermatitis de metabolismo, 132.
- , —, 8. Dermátides ("ids"), véase "Ids".

Epimucosas (pruebas), 141.

- , prueba bronquial, 142.
- , prueba bucal, 142.
- , prueba conjuntival (reacción oftálmica), 141.
- , prueba intestinal, 146.
- , —, dieta de prueba, 146.
- , —, dietas exentas de alérgenos, 147.
- , prueba intranasal, 141.

Eritema alérgico, 124 ss.
—, desencadenamiento, 123.

- Eritema alérgico, exantema fijo a medicamentos, 126.**
 —, incubación, regular, 125.
 —, —, exantema agudo por Salvarsan (*ex. du neuvième jour*), 125.
 —, —, por Nirvanol, 125.
 —, inmunidad, 125.
 —, sintomatología, 125.
- Esparadrappo, sensibilidad al, 149.**
- Estomatopatía alérgica, 109.**
 —, por alimentos, 108, 109.
 —, por hipnóticos, 109.
 —, por lápices para los labios y otros cosméticos, 109.
 —, por sustancias plásticas para prótesis dentarias, 109.
 —, por sustancias para rellenar cavidades dentarias, 109.
- Exceptofilaxia, 196 ss.**
- Extracto de polen (medida de la actividad), 175.**
 —, concentración molar de ROCKWELL, 179 ss.
 —, —, equivalencia con la unidad de NOON, 180.
 —, unidad de NOON, 175.
 —, unidad de COCA-NOON, 177.
- Fiebre del heno, 84.**
 —, descubrimiento, 84.
 —, perenne, 106.
 —, períodos, 97.
 —, plantas, 93, 97.
 —, —, anemófilas, 93.
 —, —, entomófilas, 94.
 —, polen, véase éste.
 —, predisposición, 89.
 —, —, ciudad y país, 90.
 —, —, factores endógenos, 89.
 —, —, factores exógenos, 92.
 —, —, presión atmosférica, 98.
 —, producción voluntaria, 84.
 —, síntomas y curso, 101.
- Fijo (exantema), 126.**
- Físicas (alergias), 61.**
 —, histamina como factor, 61.
 —, —, antagonismo de antihistamínicos, 61.
- Fisiología patológica, 59.**
 —, liberación de venenos endógenos, 59.
 —, —, pruebas, 60.
 —, —, —, daño de leucocitos y trombocitos, 60.
 —, —, —, efecto de antihistamínicos, 60.
 —, —, —, elevación de histamina en sangre, 60.
 —, —, —, investigación de histamina en pápulas, 60.
 —, —, —, semejanza farmacológica con envenenamiento por histamina, 60.
 —, reacción antígeno-anticuerpo, 59.
- Formas de reacción, ternas de síntomas, 6.**
 —, —, alergias (idiosincrasias), 6.
 —, —, anafilaxia, 6.
 —, —, mecanismo de la terna de síntomas, 7.
- Gastrointestinales (alergias), 107.**
 —, causas, 108.
 —, —, estímulo por venenos liberados, 108 s.
 —, —, procesos en otros órganos (hígado), 109.
 —, —, sensibilización de la pared del intestino, 108.
 —, confusión con, Carcinoma ventricular, III.
 —, —, cólicos por cálculos biliares, III.
 —, —, íleo, III.
 —, —, peritonitis perforadas, III.
 —, criterios de diagnóstico, véase Alimentos (alergias a).
 —, síntomas, 109.
 —, —, hallazgos gastroscópicos, 110.
 —, —, hallazgos roentgenológicos, 110.
 —, sustancias desencadenantes, 107 s.

Gastrointestinales (alergias), sustancias desencadenantes, alimentos, 108.
 —, —, medicamentos, 108.
 —, —, polen deglutido, 108.
 —, tejido del choque, 107.
 —, —, capilares, 107.
 —, —, musculatura lisa, 107.

Hepamina, 207.

Hematógeno (desendamiento), 124.

Herencia de la predisposición alérgica, 29.

—, demostración, 30.
 —, —, frecuencia en poblaciones mixtas, 31.
 —, —, —, de carácter mendeliano, 32.
 —, —, —, especificidad idéntica, 31.
 —, —, —, en gemelos mono y bivitelinos, 32 s.
 —, —, —, tara bilateral, 32.
 —, —, —, tipo de reacción idéntico, 31 s.

“Hipersensibilidad específica”, 4.

—, sistema de hipersensibilidades, 5.

Histamina en la sangre, 60 s.

—, en asmáticos, 61 s.
 —, en eczema, 62.
 —, en edema de QUINCKE, 62.
 —, en fiebre del heno, 62.
 —, en quemaduras de la piel, 63.
 —, en urticaria, 62.

Hongos (alergias a), 143.

—, Alternaria, 143.
 —, Homodendron, 143.
 —, Helminthosporium, 143.
 —, royo y tizón, 143.
 —, especificidad, 145.

Idioblapsia, 217.

—, definición, 217.
 —, exclusión del alérgeno, 218.
 —, neurocirugía, 218.
 —, tratamiento, 217.

“Ids”, 132.

—, criterios, 134.
 —, —, falta de microorganismos, 134.
 —, —, reacciones cutáneas al microbio del foco, 134.
 —, —, terapéutica activa (eliminación del foco), 134.
 —, etiología, 132.
 —, —, alérgenos, producidos en el organismo, 132.
 —, —, —, bacterias, 134.
 —, —, —, blastomicetos, 134.
 —, —, —, especies de Trichophyton (Epidermophyton interdigitale), 133, 134.
 —, extensión infundada de la teoría de las ids, 134 s.
 —, —, relación con la teoría de la sepsis oral, 135.

Leucopenia, índice de, 113, 138.

Medicamentos, alergias a, 209 s.

—, exantema a, 28.
 —, —, fijo, 28.
 —, creciente, 37.

Micosis de los pies, 209.

Mucosas (pruebas en las), véase Epimucosas (pruebas).

Negros, 34.

—, frecuencia del asma en los, 34.
 —, sensibilidad de la piel de los, 34.

Niquel, sarna del, 23.

Nirvanol, 125.

Penicilina (alergia a), 209.

—, como consecuencia de un tratamiento con aerosol de penicilina, 193.
 —, en micosis de pies, 209.

Perenne (fiebre del heno), 106.

Phleum pratense (timotheus gras), 175, 177 ss.

- Piel (enfermedades alérgicas de la), 120.
 —, existencia en animales, 123.
 —, —, argumento contra el origen puramente psíquico, 123.
 —, formas principales, 124.
 —, —, eczema, 129.
 —, —, edema de QUINCKE, 135.
 —, —, eritema, 124.
 —, —, urticaria, 126.
 —, puntos de apoyo experimentales, 120 y siguientes.
 —, —, anafilaxia local, 120.
 —, —, dermatitis de contacto, 121 s.
 —, —, enfermedad del suero de conejo, 120.
 —, véanse también las formas principales por separado.
- Piel (sensibilidad poliespecífica de la), 73.
 —, —, en alérgicos, 73.
 —, —, en asmáticos, 73.
 —, —, en no alérgicos, 73.
 —, —, profases de alergia, 37.
- Polen, 97.
 —, actividad, 93.
 —, alérgenos del, 86, 98.
 —, —, identificación, 98.
 —, —, —, aislamiento, 86, 175 ss.
 —, —, —, especificidad, 98.
 —, —, —, estructura química, 175 a 180.
 —, —, —, prueba de agotamiento, 99.
 —, —, —, prueba anafiláctica en cobayos, 99 s.
 —, —, —, prueba de neutralización cruzada, 99.
 —, calendarios de floración, 97.
 —, citoplasma, 86.
 —, diámetro, 86.
 —, recuento, 95.
 —, —, "spot-test", 96.
 —, velocidad media de caída, 96.
- Polinosis, véase Fiebre del heno.
- Polvo casero, 146, 159.
- Primavera (catarros de) (conjuntivitis vernal), 107.
 —, etiología alérgica, 107.
 —, excrecencia en empedrado de la conjuntiva de los párpados, 107.
 —, reacción conjuntival, 107.
 —, reacción cutánea, 107.
- Primulina, fórmula empírica, 9.
 —, sensibilización experimental, 9.
- Profilaxis y terapéutica de las alergias, 168.
 —, posibilidades teóricas (revisión), 168.
 —, —, profilaxis del ataque, 168.
 —, —, profilaxis de la predisposición (realmente impracticable), 168.
 —, —, terapéutica del ataque, 168.
 —, —, terapéutica de la predisposición, 169.
 —, —, —, concepto fundamental de "desensibilización", 170.
 —, —, —, —, base empírica, 170 s.
 —, —, —, desalergización, 169.
 —, —, —, hipersensibilización, 169.
- Psicógenas (alergias), 55, 58, 66, 120, 216 y siguientes.
- Puertas de entrada de los alérgenos, 52.
 —, sensibilización hematológica, 52.
 —, superficies de contacto, 52.
- QUINCKE (edema de), 135.
 —, casos en perros, 137.
 —, factores psíquicos, 137.
 —, localización, 135 s.
 —, —, peligrosa, 136.
 —, —, "ubicua", 136.
 —, mecanismo, 135 s.
 —, morfología, 135.
 —, —, edemas circunscritos de tejidos de protección, 135.
 —, oliguria inicial, 136.
 —, poliuria terminal, 136.
- Reaginas libres, demostración, 41.
 —, —, in vitro, 43.

Reaginas libres, demostración, *in vitro* por fijación de complemento, 45 to, 45.
 —, —, —, —, anticuerpos bloqueantes, 48 s.
 —, —, —, —, —, como índice de la acción terapéutica, 49.
 —, —, —, —, zona de inhibición inferior, 46.
 —, —, —, por precipitación, 43.
 —, —, —, —, anticuerpos no floculantes, 44.
 —, —, —, —, fundamentos experimentales, 43 s.
 —, —, in vivo según PRAUSNITZ-KÜSTNER, 41.
 —, —, —, modificación según URBACH-KÖNIGSTEIN (método de las vesículas), 50.
 —, —, —, precauciones, 42.
 Regresión espontánea de las alergias, 37 s.
 Rinitis alérgica, véase también Fiebre del heno, 82.
 —, desencadenamiento a distancia, 83.
 —, rinopatía (sinónimo), 82.
 —, síntomas, 83.
 —, sustancias desencadenantes, 83.
 Selección libre de alérgenos, 29.
 Sensibilización alérgica, 7 ss.
 —, demostración, 7 s.

Sensibilización alérgica, demostración, idiosincrasias profesionales, 8 ss.
 —, diaplacentaria, 21.
 —, necesidad, 7.
 —, por la leche materna, 22.
 —, por pequeñas cantidades de alérgeno, 22.
 Sintomatología, 71.
 —, ausencia de síntomas patognomónicos, 71, 138.
 —, formas clínicas fundamentales, 71.
 —, —, combinaciones entre ellas, 71.
Toxinas como anafactógenos, 14 ss.
Ursol, alérgeno de los tintoreros de pieles, 8.
 —, asma al, frecuencia, 23.
 Urticaria, 126.
 —, aguda, 126.
 —, anamnesis, 127.
 —, colinérgica, 129.
 —, confluyente, 126.
 —, crónica, 126.
 —, demostración de liberación de las sustancias H, 128.
 —, diagnóstico de la urticaria alérgica, 127.
 —, no alérgica, 126.
 —, —, estímulos físicos, 126.
 —, —, estímulos tóxicos, 126.
 —, pruebas cutáneas, 127 s.
 —, prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER, 128.
 —, solar, 66.
 —, —, transmisión pasiva, 66.

Precio: 70 pesetas.