DR. CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ

EL ASMA Y OTRAS ENFERME DADES ALÉRGICAS





EL ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES A L E R G I C A S



EDITORIAL ESPAÑA MADRID - 1932

COPYRIGHT
EDITORIAL ESPAÑA
1932, MADRID

DEDICATORIA

A mi padre. (In memoriam.)

A mi madre.

PROLOGO

En nuestro libro de autointoxicación intestinal (1920) estableciamos la existencia de una serie de afecciones agrupadas alrededor de un mecanismo patogénico común, que llamábamos "diátesis proteinémica"; existían antecedentes parciales en la literatura, principalmente en los trabajos de la escuela de Widal, de Richet, St. Girons y Laroche, en Francia; en algunos autores norteamericanos (Walcker, Ramírez, Rackemann, Duke, Vaughan, etc.), y en Wolff-Eisner y Schittenhelm y su escuela, en Alemania; a ellos se deben los primeros atisbos dentro de estos importantes problemas. Nosotros señalábamos ya en ese libro muchas cosas que han sido confirmadas después por otros autores en años subsiguientes sin conocimiento de nuestros trabajos. Este terreno de la Medicina que hoy constituye el problema de los "estados alérgicos" se ha ido ensanchando progresivamente, ampliando cada vez más sus horizontes y suscitando un interés más general.

El presente libro resume nuestros puntos de vista sobre la cuestión. Doce años de atención especial dirigida en este sentido nos han permitido rectificar puntos de vista que teníamos anteriormente, confirmar con mayor valor anteriores suposiciones y contribuir, según creemos, al mejor conocimiento de las enfermedades alérgicas. Hemos procurado tener presentes los trabajos más importantes, pero repetimos que no es nuestro objeto hacer una recopilación completa, sino más bien exponer nuestros puntos de vista. Nuestros colaboradores han participado intensamente en el trabajo cuya consecuencia es este libro. Entre

todos ellos, debemos una más intensa colaboración al Dr. Sánchez Cuenca, sin el cual seguramente este libro no hubiera podido ser escrito: tanto debemos a su entusiasmo constante, a sus dotes personales de inteligencia, capacidad técnica, etc. Naturalmente, hemos procurado fijar los datos que son más importantes en nuestro país: una serie de excursiones botánicas por diferentes puntos de España, un estudio de clasificación y reconocimiento de las anemófilas, del polen en el aire, etc., con la preparación de extractos, constituye la base de los capítulos de polinosis; lo mismo se ha hecho por lo que respecta a la distribución regional del asma, a los hongos del aire, las substancias del polvo, los parásitos, los diversos alimentos, las influencias climáticas, etc. La necesidad de una separación de este trabajo nos ha hecho crear una sección de Alergia dentro de nuestros servicios clínicos, y expresión de ello es también la institución de los cursos anuales de enfermedades alérgicas que hemos organizado desde el pasado año.

Si nuestro libro, al par que resumen y contribución al progreso en estas materias, tuviera la virtualidad de aumentar el interés por ellas, habríamos colmado nuestro propósito.

Salces (Santander), verano de 1931.

INDICE

PREFACIO

PARTE PRIMERA. -- Estudio general de las enfermedades alérgicas.

A) Concepto, mecanismo y etiología de las alergias.

| | Páginas. |
|--|----------|
| CAPITULO I.—Introducción.—Ojeada general sobre el pro- blema.—Caracteres esenciales de estas enfermedades | 1 |
| CAPITULO II.—Los caracteres clínicos y fisiopatológicos principales del asma y evolución histórica de nuestras ideas sobre | |
| esta enfermedad | 13 |
| CAPITULO III. — Idiosincrasias y anafilaxia. — Asma y anafi- | |
| laxia.—El concepto de diátesis alérgica.—Evolución de nues- | |
| tras ideas acerca de las relaciones entre este concepto y los de | |
| diátesis exudativa, anafiláctica, proteinémica, vagotonía, etc.— | |
| Resumen del momento actual | 27 |
| CAPITULO IV.—La naturaleza intima de la alergia y su rela- | |
| ción a la anafilaxia.—Las reaginas o anticuerpos alérgicos y | |
| sus propiedades.—La atopía: Crítica de las ideas de Coca | 47 |
| CAPITULO VFactores en la génesis de los estados alérgi- | |
| cos.—El factor disposición y exposición.—La disposición idio | |
| y paratípica en las alergias.—Herencia de los estados alérgi- | |
| cos.—Disposición alérgica adquirida.—Factores vegetativos.— | |
| Factores endocrinos.—El papel favoreciente de las sensibili- | |
| zaciones previas.—Las infecciones.—Alteraciones del hígado | |
| y otros órganos de intervención metabólica en la génesis de | |
| los estados alérgicos | 67 |
| CAPITULO VI.—El factor exposición en las alergias.—Estudio | |
| general de los alergenos: enumeración y clasificación; natura- | |
| leza.—Condiciones de su penetración | 99 |

| | Páginas. |
|--|----------|
| CAPITULO VII.—Los polen como alergenos: las polinosis.— Caracteres generales de las plantas asmógenas.—Factores que determinan la riqueza del aire en polen.—Necesidad del estudio botánico y partes que comprende.—Técnica y resultados del estudio del polen en el aire.—Composición química de los polen y naturaleza de su acción alergénica | 109 |
| CAPITULO VIII.—Sigue el estudio de los alergenos polínicos.— Geografía botánica española.—Estudio de la flora asmógena, principalmente en lo respectante a nuestra flora.—Frecuencia de las polinosis y distribución según la época.—La sucesión de los polen en el aire, según nuestros estudios.—Caracteres clínicos de las polinosis en general.—Sensibilización a otras | |
| porciones de los vegetales aparte del polen | 137 |
| lizaciones y cuadros clínicos que pueden originar | 183 |
| CAPITULO XI.—Los alergenos de penetración digestiva.—Alimentos como alergenos.—Falsas alergias alimenticias (influencias no alérgicas de los alimentos en estas enfermedades).—Vías de sensibilización.—Estudio de la permeabilidad de la mucosa digestiva y de sus alteraciones (la distripsia de absorción).—Sintomatología que este grupo de sensibilizantes puede determinar.—Sensibilizaciones medicamentosas y su naturaleza | 235 |
| CAPITULO XII.—Endoalergenos.—Las sensibilizaciones bacterianas secundaria y primaria.—El caso del asma bacteriano: relaciones de bronquitis y asma; catarros alérgicos y bronquitis asmática.—Asma y catarro habitual descendente.—Resultados de las intradermo con bacterias.—Pruebas clínicas y anatomopatológicas de la sensibilización bacteriana.—Naturaleza, significación y papel en patología de la alergia bacte- | 200 |
| riana.—Focos sépticos extrarrespiratorios | 261 |

| | Páginas. |
|--|--|
| etiología de las enfermedades alérgicas.—Opiniones divers sobre las relaciones del asma y la tuberculosis.—La sintom tología de la alergia tuberculosa (tuberculínica). — Su pap facilitante de otras sensibilizaciones.—Pruebas clínicas y bilógicas de nuestro aserto.—Asma y tuberculosis avanzada. Asma y sífilis | a- el o- 283 a a: es as: |
| B) Clínica general y diagnóstico de las enfermedades alérgicas. | |
| CAPITULO XV.—Sintomatología general de los estados alé | r- |
| gicos.—Estigmas característicos de las alergias.—Condici nes de aparición.—Eosinofilia y otros signos hemáticos.—A teraciones químicas de la sangre y del metabolismo.—Equil brio ácido-base.—Las pruebas vegetativas.—El psiquismo. Importancia diagnóstica de estos estigmas | o- .l- .i- |
| CAPITULO XVI.—Diagnóstico general de las alergias.—In | |
| portancia de la anamnesis y de la fijación de los estigmas. El diagnóstico por exploración de la piel.—La piel en la alérgicos.—Reactividades específica y anespecífica.—Reaccines funcionales e inflamatorias.—Pruebas anespecíficas (mo fina, adrenalina, histamina, caspa, etc.).—Pruebas dérmica específicas: valor y objeciones al método.—Técnica: marcl general y extractos empleados.—Pruebas de eliminación y procación.—Pruebas ezcemógenas, asma provocado, diagnóst co en la cámara sin alergenos.—Dietas de eliminación.—Tran | os o- r- as na o- ii- |
| ferencia pasiva | |

PARTE II

Clínica especial de las enfermedades alérgicas.

A) Las alergias respiratorias (asma, coriza espasmódico, tráqueobronquitis alérgicas, etc.).

Páginas. CAPITULO XVII.-Equivalencia absoluta de ciertas enfermedades respiratorias (asma, catarro eosinófilo, bronquitis alérgicas, coriza espástico, etc.).—Su conceptuación de conjunto como una sola enfermedad (alergia respiratoria) variablemente localizada.—Descripción clínica del coriza alérgico y sus formas.—Diagnóstico.—Crisis conjuntivales.— Pseudosinusitis alérgicas.—Alergia laríngea..... 395 CAPITULO XVIII.—El asma bronquial: caracteres generales. Formas clínicas de la manifestación aguda.—La crisis o ataque de asma.—Análisis de los síntomas y fisiopatología; la mecánica respiratoria del acceso.—El esputo.—Mecanismo del desencadenamiento de las crisis .-- ¿ Por qué son tan frecuentemente nocturnas?-El estado asmático agudo.-Asma catarral agudo.—Formas puramente exudativas y formas disneicas. 411 CAPITULO XIX.-Los catarros alérgicos.-Significación del catarro eosinófilo.—Catarro seco paroxístico (traqueítis espásticas).—Catarros alérgicos húmedos (asmas exudativos).—El asma infantil.—Tráqueobronquitis espástica.—Broncopnea paroxística.—El catarro alérgico bacteriano con coriza.—Signos diferenciales 439 CAPITULO XX.—Evolución clínica del asma bronquial.—Los períodos interparoxísticos.—Signos clínicos.—Tipos clínicos frecuentes entre los asmáticos: los estacionales, los marítimos, los ligados a la permanencia en un sitio, los de accesos nocturnos, los premenstruales y del climaterio, los tuberculosos, los bronquíticos, los sensibles a fármacos, los de carácter visiblemente anafiláctico violento.—El estado de mal asmático crónico y sus causas..... 453 CAPITULO XXI.—Anatomía patológica del asma bronquial.— Descripción general y análisis de los principales datos anátomopatológicos.—Tipos alérgico y bacteriano.—Aspectos radiológicos del asma.—Las llamadas espinas irritativas y los asmas reflejos.-Espinas de fijación.-Otros factores de fijación de la alergia en el aparato respiratorio...... 473 CAPITULO XXII.—El diagnóstico del asma bronquial y, en ge-

| | Páginas. |
|--|----------|
| neral, de la alergia respiratoria. — Diagnóstico diferencial.— Idem de la naturaleza alérgica.—Idem del alergeno causal.— Idem de los restantes elementos del complejo etiológico.—Factores secundarios. — Pronóstico: cómo debemos entender la curabilidad del asma | 503 |
| ataque confirmado.—Análisis de los diferentes medios empleados: indicaciones y contraindicaciones de cada uno.—Tratamiento del acceso prolongado | 525 |
| péutica etiológica.—La supresión del contacto con el alergeno y su técnica en los casos de asma polínico, de origen animal, de polvo.—Instalación de la casa: muebles, ropa, cama, ventilación.—Las cámaras libres de alergenos: utilidad, empleo terapéutico, resultados, crítica.—Fundamento general de los sistemas de filtros: métodos de Cohen, Frenkel y Lewy, Peshkin y Beck; el nuestro.—La supresión en los asmas alimenticios.—Fundamentos generales de la dietética en el asma y en especial en estos casos.—Curas de ayuno: indicaciones | 551 |
| culina, vacunas intravenosas, azufre, peptona, leche, autosero y autohemoterapia.—Medicamentos de acción fisiológica: calciterapia, opoterapia.—Tratamientos endobronquiales.—Extirpación de focos.—Psicoterapia del asma | 581 |
| activat dei praetico frente a un caso de asma | 023 |

B) Las alergias no respiratorias (cutáneas, digestivas, etc.).

CAPITULO XXVII.—Las dermopatías alérgicas: rasgos principales.—Las reacciones de la piel.—Relaciones entre la sensibilidad general y la local de la piel.—El mecanismo de la respuesta alérgica en la piel y modos de demostrar en ella la sensibilización (cutis, intradermos, pruebas de contacto, méto-

| | Páginas. |
|--|----------|
| dos para la transmisión pasiva, etc.—Sensibilización e idiosin- crasia.—Sensibilización experimental de la piel en el hom- bre: caracteres de aparición, distribución y evolución de las dermopatías alérgicas experimentales | 643 |
| Tendencias actuales.—Lesiones típicas.—Separación de formas etiológicas.—¿Es todo eczema alérgico?—Sensibilizaciones alimenticias.— Idem de contacto.— Sensibilización bacteriana como causa de eczemas.—Sensibilizaciones químicas por ingestión.—Otros factores alérgicos en la constelación genéti- | |
| ca.—Alergia y otras dermopatías afines (neurodermitis, prúrigos, liquen, dermatitis herpetiforme, de Durig, etc.).—El con- | |
| cepto de Rost sobre el exudativo precoz y tardío | 679 |
| CAPITULO XXIX.—Paroxismos edematosos de la piel y membranas.—La urticaria: rasgos y formas clínicas; sintomatología.—Anatomopatología.—Estudio anatomo- y fisiopatológico de la pápula experimental provocada.—Urticarias alimenticias.—Parasitosis y urticaria.—Bacterias; focos de la sensibilización bacteriana: el foco vesicular.—El intestino y las urticaria. | |
| ticarias.—Urticaria por el frío, esfuerzo, calor, presión, sol, etcétera.—Resumen diagnóstico-terapéutico | 703 |
| CAPITULO XXX.—Edema angioneurótico: analogías con la ur- | |
| ticaria y naturaleza de la enfermedad de Quincke.—Relación a la alergia.—Alergenos que pueden producirla.—Aspectos sin- | |
| tomáticos: formas cutáneas.—Formas viscerales: edema glótico y de pulmón; localizaciones digestivas y génitourinarias; | |
| ídem nerviosas.—Epilepsia y alergia.—Vértigos.—Hidrartrosis intermitente, edemas subperiósticos.—Tratamientos de las | |
| enfermedades alérgicas de la piel.—Dietética.—Dietas de Rowe y las nuestras.—El método de las adiciones sucesivas.—Tra- | |
| tamientos medicamentosos etiológicos (específicos y anespecí- | |
| ficos) y fisiopatológicos | 755 |
| CAPITULO XXXI.—La cefalalgia cíclica (jaqueca).—Concep- | |
| to y delimitación dentro de las cefaleas.—Sintomatología en | |
| y fuera del acceso.—Hábito, herencia, caracteres diatésicos y | |
| metabólicos, factores etiológicos.—Los desencadenantes (fatiga psíquica, crisis vegetativas).—Los alimentos: importan- | |
| cia y mecanismo de actuación.—Intestino y jaquecas.—El hí- | |
| gado y vías biliares.—Síntesis patogénica.—La cefalea cícli- | |
| ca enfermedad alérgica.—Tratamiento de las jaquecas | 797 |
| CAPITULO XXXII.—Alergia en el aparato digestivo.—Prue- | |
| bas de la posibilidad e importancia de esta localización de la alergia.—Historia.—Síntomas gastrointestinales en los estados | |
| anafilácticos (alergias violentas polisintomáticas).—Síndromes | |

EL ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS XVII

| | Páginas. |
|--|----------|
| digestivos puramente de etiología alérgica.—El papel que tie- | |
| ne la alergia en la marcha de enfermedades digestivas | |
| de otro origen: estudio especial del problema en las colitis y | |
| en las coledisquinesias, ulcus, hematemesis, sialorrea y procto- | |
| rrea, etc.—Los factores alérgicos de otras enfermedades: ne- | |
| fritis, gota, reumatismo | 841 |
| Bibliografía | 889 |
| Indice de autores | 931 |

PARTE PRIMERA. -- ESTUDIO GENERAL DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS

A).--Concepto, mecanismo y etiología de las alergias.

CAPITULO PRIMERO

Introducción.—O jeada general sobre el problema.

El estudio del asma va estrechamente ligado al de la evolución que nuestras ideas han experimentado acerca de la importancia de la predisposición en la génesis de las enfermedades internas. Si nos atenemos solamente a la observación del fenómeno clínico saliente del asma bronquial idiopático, es decir, al ataque, a la crisis asmática tal y como nos la han dado a conocer nuestros antecesores, estaremos a dos dedos de considerar al asmático como un enfermo paroxístico; tal es también la inspiración que ellos mismos nos hacen cuando refieren "estar solamente enfermos durante su ataque, y ser sujetos completamente sanos, sin molestia alguna, fuera de los mismos". Pero el estudio proseguido de estos enfermos en los períodos intercríticos nos ha probado que esto es falso, que el asmático no es normal o, por lo menos, no corresponde a la normalidad media de la estadística; en los períodos de aparente salud, una anamnesis cuidadosa y una detallada exploración clínica no deja de demostrarnos nunca alteraciones residentes en los diferentes órganos y aparatos y estigmas y peculiaridades funcionales vegetativas, metabólicas, de la sangre, etc. Pero hay, además, algo más importante: los asmáticos tienen una forma especial de reaccionar y una tendencia, por consiguiente, muy marcada a contraer determinada clase de enfermedades que, por haberse observado tan frecuentemente y desde hace mucho tiempo en ellos, se ha propuesto por algunos denominarlas "equivalentes asmáticos"; tal ocurre con las urticarias, edemas angioneuróticos, eczemas rebeldes, etc., etc. Estas observaciones son las que condujeron a los autores del pasado

siglo a considerar el asma como una manifestación más de una diátesis o estado constitucional (en gran parte heredado), que por aquel entonces se consideró ser precisamente el "artritismo". Las relaciones con los equivalentes que antes he mencionado, también de fondo "artrítico o herpético", y con otras alteraciones metabólicas (sobre todo en sentido gotoso), reforzaban esta creencia. Luego veremos cómo hayan evolucionado nuestros conceptos alrededor de los caracteres de esta diátesis y su posición en la moderna patología constitucional; pero lo que resulta cierto es la necesidad de esta "especial disposición o constitución asmógena", actualmente aceptada por todos. Y aunque su esencia, su génesis y sus alcances sean objeto de discusión, lo fundamental es que de esta personalidad o constitución asmática resalta la hipersensibilidad o el eretismo en las respuestas del sujeto frente a los agentes del cosmos (alimentos, ele-

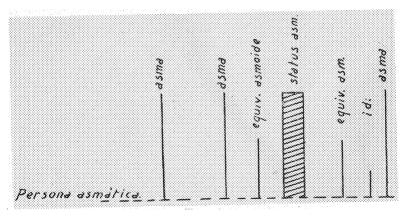


Figura 1.

mentos del aire, etc.), y tanto en la esfera respiratoria como en la de las demás mucosas, la piel, el aparato digestivo, y en la actitud psíquica ("Status irritabilis").

Los asmáticos no son, pues, enfermos accesionales, sino sujetos con una personalidad fenotípica particular, que responden de especial manera a ciertos agentes externos, y a determinados de ellos precisamente, con la crisis respiratoria que caracteriza al asma. Podríamos, pues, representarlos en esquema, como lo hace la figura 1.ª, siendo un estado continuo (línea recta), en el que sobreviene de vez en cuando una crisis (onda), que se repite con mayor o menor frecuencia.

Si queremos estudiar la personalidad o constitución asmática, echaremos de ver desde el primer momento las dificultades que su conocimiento ofrece por su misma complejidad. Desde luego, tendremos que analizar un componente genotípico residente en los genes o unidades del plasma germinal y, por tanto, heredadas y heredables, según las leyes de la combinación cromosomal. Y a su lado los factores paratípicos, que no son sino las acciones del cosmos sobre el sujeto (zigote) ya formado y que actualmente damos como no transmisibles por herencia, en vista del fracaso hasta ahora de una demostración cierta de la inducción de alteraciones somáticas al germen.

Mucho se ha trabajado, como veremos a continuación, en estos últimos tiempos, para esclarecer todos estos factores de la diátesis asmática y sus relaciones con otros estados diatésicos (artritismo, oxipatías, diátesis exudativa, etc., etc.), habiéndose llegado a tan importantes resultados, que podemos decir que con la creación del término de "enfermedades alérgicas" -siendo la alergia el carácter disposicional común a todas ellasse ha creado simultáneamente un nuevo capítulo de la patología médica, que si es ya fructífero en realidades, ofrece un horizonte prometedor y extenso. Las vías por las que se ha llegado a ello han sido múltiples. Por una parte surgieron de la observación de la semejanza de ciertas alteraciones fisiopatológicas (insuflación pulmonar, fluxión, espasmo de los finos bronquios, etcétera), que aparecen en el choque anafiláctico y similares (anafilactoides de H. Hanzlik, en general, choque peptónico, aminas biógenas, histamina, etc.), con lo que ya sabíamos acerca del mecanismo de la crisis asmática. Completaban la verosimilitud de esta presunción las observaciones sobre los asmas ya descritos -aunque entonces se tuvieran por poco frecuentes-en la primera mitad del pasado siglo, como asthma idyosincraticum (Itzygson), y las formas asmáticas de la fiebre del heno. Para los primeros ya se sabía que una causa variable, la ingestión de cierto alimento, un determinado olor, etc. (el propio Trousseau tenía un ataque de asma cuando había violetas en la habitación

donde estaba), determinaban el ataque; su presentación brusca, acompañada a veces de otros fenómenos (urticaria extensa, edema angioneurótico, etc., e incluso fenómenos graves en ocasiones), siempre respondiendo a esa substancia, hacen ya a primera vista considerar casi seguro su fondo anafiláctico. Sin embargo, los asmas en que se presentaban así las cosas restaban en número aún muy limitado, frente a la mayoría de asmáticos, en los que, o no se observaba influencia externa alguna, o ésta era muy difícilmente relacionable con la anafilaxia; así la influencia de la profesión, de la hora del día, del clima, etc.; el "asma idiosincrásico" quedaba por entonces lo mismo que antes de conocerse los fenómenos de anafilaxia, reducido a una curiosidad posible, pero infrecuente dentro del asma bronquial. Las observaciones sobre los asmas de heno atribuídos primeramente a un efecto per se tóxico de los polen, y después asimilados al fenómeno anafiláctico (Wolff-Eisner, Meltzer, Langlois, Schittenhelm, etc.), abrieron el camino para la extensión del concepto; los principales estudios procedieron de los autores americanos, que han llevado a cabo en esta cuestión una labor realmente extraordinaria, estableciendo por estudios botánicos atmosféricos, etc., esta nueva faceta de nuestros conocimientos. Mencionaremos, por ejemplo, a Walker, Coca, Cooke, Van Der Veer, Duke, Schppegrell, Kahn, Balyeat, Longcope, etc., etc., en Norte América; Widal, Galup, Danysz, Pasteur, Vallery Radot y Blamoutier, en Francia; Coke Chandler, etc., en Inglaterra; Storm V. Leuwen y colaboradores, en Holanda; Kammerer, Petow, Doerr, Bloch, Guttmann, etc., en Alemania; Frugoni y Ancona, en Italia, y a otros muchos entre el cúmulo de trabajadores en estos problemas. Por nuestra parte, ya en 1919, en nuestro tratado sobre la autointoxicación intestinal, independientemente de los trabajos de Widal, y fundados en nuestras observaciones y en las primeras comunicadas por Walker (1917 y 1918), establecíamos nuestro convencimiento de que un dilatado grupo de enfermedades, comprendiendo esencialmente el asma, urticarias, edema angioneurótico, eczemas de cierto tipo, en cierta parte el reumatismo, ciertas alteraciones gastrointestinales agudas, etc., debían ser consideradas como el efecto de una reacción especial de ciertos organismos predispuestos, por el ingreso de albúminas extrañas sin transformar. Establecíamos ya en aquel trabajo que esta diátesis que proponíamos llamar proteinémica simplemente para denotar su relación con el paso de las proteínas sin transformar a la sangre, va que no podía todavía aclararse exactamente qué relaciones unían estos fenómenos con la verdadera anafilaxia tal v como la vemos en la experimentación animal, aunque desde luego la suponíamos en relación estrecha con ella, tenía un componente hereditario y familiar (mencionando casos estudiados) y otro componente paratípico, que era la penetración de la albúmina sensibilizante en cantidad suficiente para ello a través de las mucosas anormalmente permeables. Pensábamos en la penetración a través de la mucosa intestinal hiperpermeable por las causas que analizabamos entonces, constituyendo esta hiperpermeabilidad intestinal lo que proponíamos llamar distripsia de absorción. Al análisis de este estado dedicamos posteriormente (1924) un trabajo extenso. Pero en la primera comunicación hablábamos de que no era el intestino el único lugar de penetración; sino todas las barreras epiteliales, que aislan lo que es propio del sistema cerrado vivo de lo que le es extraño, y principalmente, decíamos, la vía pulmonar anormalmente permeable por causas congénitas o secundarias a una enfermedad respiratoria. Un estudio proseguido de este problema nos llevó a establecer en otra publicación, La posición de la diátesis proteinémica en la moderna patología constitucional (1922), en cuyo trabajo afirmábamos datos hallados por nosotros que afortunadamente han sido corroborados en los años siguientes—aunque sin referencia e independientemente por tanto de los nuestros—por otros autores.

Toda la experiencia y los trabajos publicados durante estos últimos años han dado a conocer que en un grupo dilatado de enfermos, en los que nada hacía aparentemente pensar en la existencia de un proceso sensibilizador en cierto modo asimilable a los hechos anafilácticos, existía en realidad, a un examen más profundo, un proceso reaccional, del cual eran elementos principales los siguientes:

1.º Una hiperestesia, es decir, una anormalidad cuantitativa o de intensidad reaccional de los organismos frente a ciertos agentes que específicamente desencadenaban la reacción.

2.º Una anormalidad cualitativa en la misma respuesta, puesto que se originaban fenómenos morbosos (asma, erupciones, etc.) con estas substancias, que no podían producirlos en los sujetos normales.

No es éste el momento (véase luego) de discutir si lo fundamental es la anormalidad cualitativa o cuantitativa, sobre cuyo extremo ya veremos que hay opiniones encontradas; el término de hipersensibilidad, tan comúnmente empleado para señalar este orden de fenómenos, que no indicaría sino anormalidad de intensidad, de cuantía de reacción, es empleado habitualmente de modo indistinto con respecto al de alergia propuesto para designar la viva reacción de los organismos infectados por tuberculosis frente a las substancias albuminoideas del bacilo de Koch por V. Pirquet, y, sin embargo, etimológicamente, alergia significa respuesta anormal. El concepto de la alergia y su importancia en la tuberculosis ha evolucionado mucho en los últimos tiempos (Krause, Wilkinson, Rich, etc.); pero de todas formas, su empleo para designar estas modalidades de respuesta de ciertos organismos se ha generalizado tanto, que intentar sustituirle por otro probablemente no conduce a otra cosa que a aumentar la confusión; por esto, en lo que sigue adoptaremos el término de "alergia" para denominar el fenómeno; el de "diátesis alérgica", para el estado constitucional de los sujetos que tienen estas manifestaciones, y el de "enfermedades alérgicas", para aquellos grupos morbosos cuya naturaleza es en el fondo un proceso alérgico. Luego veremos qué relaciones guarda la diátesis alérgica con otros grupos diatésicos que moderna o antiguamente se han descrito.

Sin embargo, y conforme ha insistido, por ejemplo, Bolten, no quiere decir el considerar como alérgicos el asma, urticarias, eczemas, edema angioneurótico, etc., que estas manifestaciones sólo por vía alérgica pueden darse; en efecto, causas diversas podrían provocar semejantes manifestaciones, que quedarían, por consiguiente, en la categoría de síndromes desencadenables, de

diferentes formas, aunque con la frecuencia máxima se trate de una reacción alérgica. Así, por ejemplo, la urticaria, que puede sobrevenir como consecuencia de una intoxicación, verbigracia, por pescados pútridos (histamina), por la directa urticación con la planta o por una idiosincrasia frente a los huevos. Así, el eczema, que puede ser una reacción de hipersensibilidad; pero puede obedecer también a otras causas (profesionales, mecánicas, etcétera). Y así, en resumidas cuentas, el mismo asma bronquial, que excepcionalmente puede ser una reacción psicógena sin sensibilización alguna. Pero de la misma forma debe también tenerse presente que, aparte de que existan síndromes de éstos cuya naturaleza casi constantemente alérgica nos permite incluirlas sin dudarlo un momento dentro del marco de estos procesos, hay una participación de los fenómenos alérgicos en la patogenia y en la clínica de numerosos estados de enfermedad. Un ejemplo importante es el del reumatismo poliarticular agudo, acerca de cuya naturaleza tanto se ha discutido en los últimos tiempos y en cuya patogenia se ve cada vez con mayor claridad cuanto corresponde a la alergia. ¿Podemos hablar hoy del reumatismo como enfermedad alérgica e incluir su descripción en un libro dedicado exclusivamente a las enfermedades alérgicas? Probablemente, esto es aún prematuro en exceso; pero sí es preciso dedicar un capítulo a revisar la parte que la alergia juega en este morbo. Otro tanto podría decirse de muchas enfermedades infecciosas, en las que cada vez va viéndose que para explicar muchos de sus caracteres debe recurrirse a nuestros conocimientos de la alergia bacteriana; recuérdese, aparte de la tuberculosis, la importancia de estos fenómenos en la escarlatina, en el sarampión y posiblemente en la sífilis. Examinar todo el problema de la alergia de esa manera tan extensa nos sacaría de nuestro actual objeto; pero, en cambio, sí es necesario que tratemos de ciertas enfermedades en las que el fondo alérgico es casi tan esencial como en las genuinamente clasificadas de tal; por ejemplo, en la epilepsia, en la jaqueca, de tan estrecha relación con ella, y sobre todo, en los síndromes abdominales de origen alérgico, que imitan enfermedades clásicamente conocidas (apendicitis, embarazo extrauterino, úlcera gástrica, colopatías, etc.).

El estudio progresivo de las substancias que son capaces de

desencadenar los paroxismos (ataques de asma, edema urticaria, jaqueca, etc.), llamadas generalmente alergenos (o antígenos de la alergia), ha probado algo que ya sospechábamos anteriormente. Antes de la época de Pasteur nadie hubiera dado importancia alguna a las bacterias; ahora no debemos olvidar que estamos frente a un orden nuevo de causas de enfermedad; el organismo vivo está en constante desequilibrio con el medio que le rodea mientras mantiene su independencia con respecto a él, burla la ley de entropia y no se deja penetrar por nada que no le sea propio, está vivo, su organización físicoquímica se mantiene merced al quimismo oxidativo; pero si penetran en él substancias que le sean extrañas (sobre todo proteínas o lipoides), surgen una serie de fenómenos desde la anafilaxia a la inmunidad. Sin querer establecer ahora los lazos que ligan a la alergia y sus manifestaciones con la verdadera anafilaxia, no puede hoy dudarse que la hipersensibilidad es el resultado de una actitud defensiva del organismo frente a las substancias extrañas que le penetran, y ¡cuántas posibilidades de la misma, no ya por el aparato digestivo solamente, sino por el pulmón y por la piel! Sobre todo por el primero, fijemos la atención en los litros de aire que atraviesan por nuestros pulmones en el día, y reparemos también que este aire no solamente contiene gases y vapor acuosos, sino que además hay en él flotando una cantidad enorme de polvillo integrado por elementos orgánicos y organizados: hongos, bacterias, polen y otros elementos de procedencia vegetal o animal, e incluso substancias desprendidas de nuestro cuerpo con el aire espirado, aun no conocidas, sobre las que recientemente comienza a repararse. Quien vea por el fenómeno de Tyndall un rayo de sol que se filtra en la habitación en penumbra por las rendijas de la ventana con ese polvillo (imágenes de difracción de los cuerpos flotantes en la atmósfera) dotado de eterna movilidad, no puede menos de pensar que "eso" tiene que tener importancia para el estado de los seres por cuyos pulmones pasa diariamente en tan enorme cantidad. Como en un vaso del agua más transparente puede estar el cólera o la fiebre tifoidea, podemos por los métodos adecuados recoger del aire en pleno campo y en un día perfectamente límpido y sin vientos vivos una gran cantidad de las substancias que actúan como alergenos. El conocimiento de estas substancias, que aunque aun dista mucho de ser completo ha avanzado muy rápidamente, nos suscita también otros nuevos problemas. ¿No deben influir sobre la marcha de otras enfermedades? (tuberculosis pulmonar, bronquitis crónica, corizas, etc.). ¿Debe ser indiferente para estos enfermos la composición del aire en lo tocante a su riqueza en elementos orgánicos? ¿Hasta dónde debe contarse con ellos en los conocidos fenómenos de influencias climáticas, de alturas y de estación? El empeoramiento tan conocido de muy antiguo de ciertos enfermos en primavera y en otoño (al "cambio de estación", como ellos dicen), ¿deberá dejarse de relacionar con la riqueza de alergenos del aire en esas estaciones? He aquí una serie de problemas de importancia realmente extraordinaria.

Otra de las consecuencias de estos estudios (¡entre tantas!) es el de modificar la delimitación que se venía haciendo del asma bronquial. Frente a los que confunden lamentablemente el asma bronquial con cualquier disnea de otro origen-bronquitis crónica, hiposistolia, asma cardial, urémico arterioescleroso, etc.—, que nada tienen que ver con el asma bronquial verdadero o idiopático, están los que cometen el error opuesto, y cierran las fronteras del asma allá donde acaba el tipo de las clásicas descripciones. Sería muy curioso que cuando cada vez vamos averiguando lo variable del cuadro clínico de todas las enfermedades, y que solamente diferencias de grado, establecidas artificiosamente por nosotros para mejor entendernos, separan algunas enfermedades de otras que les son muy afines, negáramos estas verdades en el caso especial del asma. Entre el epiléptico típico, que parece arrancado de las magníficas descripciones de los clásicos del "mal de los comicios" con sus bien caracterizados ataques, y el epiléptico que sólo ofrece tal rasgo psíquico (estados crepusculares, amnesias, carácter explosivo), hay una distancia abismal. Pues bien: es la misma que separa el asma típico con un ataque de cuando en cuando y obediente a las descripciones, y perfecto bienestar interparoxístico, exploración clínica negativa fuera del ataque, etc., y ciertas manifestaciones que llamamos "equivalentes asmáticos", y otros, "asmoides" (Hofbauer, etc.). Estos equivalentes, algunos de los cuales son de hace tiempo conocidos (coriza espástico, traqueobronquitis espasmódica, catarro eosi-

nófilo, conjuntivitis accesionales, etc.), aunque su naturaleza genuinamente asmática se hava demostrado después, ofrecen límites aun no bien definidos, pero de creciente interés. R. Schmidt ha descrito diferentes trastornos parapneicos (respiración suspirosa o bostezante accesional, etc.) frecuentes en los asmáticos, alternando con verdaderas crisis o precediendo en años al verdadero asma. Pero de estos equivalentes, o formas anómalas mejor dicho, del asma bronquial, nada tan importante de conocer como el problema de las bronquitis asmáticas. Es sabido que en los niños el asma bronquial afecta de ordinario una forma tan catarral que es muy difícil el diagnóstico en los primeros momentos con las finas bronquitis capilares, etc.; es también notorio que en los antiguos autores (después de la época del perfecto aislamiento de la entidad morbosa; por ejemplo, en Trousseau) se encuentra una diferenciación del asma nervosum y el asma catarralis. En el primero dominaba el elemento espástico, y en el segundo, el elemento exudativo; yo he visto muchas veces estados que me han hecho dudar, como acontece en la clínica infantil entre asma y bronquitis; hay mucho asmáticos además que tienen sus accesos en forma de verdadero "status asmaticus"; es decir, de crisis, que duran varios días con disnea continua, que se calma con los remedios, para volver en seguida, y así está el sujeto, la mayor parte del tiempo en la cama, durante dos o tres meses. Hay, pues, que examinar también este problema clínico tan importante. Ocurre aquí algo de lo que acontece con otra enfermedad que es muy afín al asma; me refiero a la "colopatía mucomembranosa"; del complejo así llamado (entonces y todavía son notorio abuso) se han ido expurgando las cosas que no le pertenecían, para quedar esta afección limitada a los casos de disposición constitucional neurodistónica vegetativa con accesos intestinales en los que dominan dos órdenes de fenómenos: la exudación de moco (no inflamatoria, sino neurógena, mixorrea coli) y el espasmo intestinal; es un estado, como se ve, muy parecido al asma también accesional, pero también bajo la base de un estado constitucional. Pues bien: el estudio más profundo ha probado que si esta modalidad reaccional puede darse con intestinos aparentemente sanos, pero en el que siempre habría una causa (espina de fijación, de ordinario el éxtasis intestinal) desencadenante de la res-

puesta, esta misma se daría en todo sujeto con el mismo hábito constitucional, aunque las causas de fijación variaran. He aquí por qué mientras un colítico da los síntomas habituales y en intensidad proporcionada a su lesión, aquella misma lesión superficial casi asintomática cuando recae sobre el enfermo neurodistónico se colorea especialmente de estas peculiaridades (fuertes espasmos, mixorrea, etc.); pensar que todo colítico por deponer con moco y tener retortijones tiene una colitis mucomembranosa es un error incalificable; pero también lo es desconocer, ante la exagerada sintomatología de ciertas colitis, la importancia del factor neurotónico, que determina lo principal de la sintomatología de la colitis, con la cual se imbrica. Es igualmente lamentable olvidar que en el estrechamiento bronquial por la peribronquitis, por la proliferación y tumefacción de los bronquios, por la hiposistolia coincidente o el enfisema, etc., un bronquítico crónico cualquiera tiene causas de disnea; pero quiero insistir asimismo sobre la necesidad de no olvidar que la sintomatología de las bronquitis cambia mucho según la personalidad vegetativa del sujeto, y que existen enfermos con menor base lesional y mayor disnea, exudación, enfisema agudo reversible, etc., en los que debe hablarse de una reacción asmática de la bronquitis. En el asma rara vez falta una lesión respiratoria, que luego analizaremos (la espina de fijación de algunos autores), que localiza allí la respuesta; pero si le llamamos idiopático es por predominar en él los fenómenos funcionales sobre las pequeñas lesiones, que sin una personalidad asmoide no darían por sí síntoma alguno. Entre los dos extremos, asma puro idiopático y reacción asmática de sujetos propiamente bronquíticos, hay una serie de estados intermedios clínicamente muy interesantes de estudiar ("bronquitis asmáticas"), de los que nos debemos ocupar ampliamente.

Analizar estos problemas equivale a modificar nuestras ideas respectivas sobre el asma y las bronquitis en general, su influenciación climática, etc.

En lo anterior no he deseado sino exponer brevemente los principales problemas que se derivan del estudio moderno del asma y la creación hecha paralelamente de un nuevo e importantísimo capítulo de la patología médica. En este libro estudiare-

mos cada uno de estos problemas, que he hecho resaltar por ser aquellos a los que yo he dedicado mis trabajos personales con mayor extensión, tratando primeramente de fijar los conceptos de alergia, diátesis alérgica, etc., y su génesis. Como veremos, nuestros conceptos han evolucionado mucho por lo que respecta a las causas (alergenos) desencadenantes; pero por lo que toca a la medula del asunto, al mecanismo y a su situación biológica respecto a nuestra manera de pensar, difiere poco de la expuesta en la seríe de trabajos publicada en 1920, 1922 y 1924.

CAPITULO II

Los caracteres clínicos y fisiopatológicos del asma y la evolución histórica de nuestras ideas sobre el mismo.

Nuestros conocimientos actuales sobre el asma bronquial podemos decir que se los debemos precisamente a los médicos que fueron asmáticos; ello constituyó una posibilidad de comprensión de las peculiaridades del síndrome y de su mecanismo; la más antigua descripción del ataque de asma es posiblemente la de Séneca el Joven, que siendo asmático describe la enfermedad y el acceso como una de las más crueles afecciones que pueden padecerse. Hasta entonces es dudoso que aun el mismo Hipócrates comprendiera la diferencia que separa esta enfermedad de otras causas de disnea; más bien la palabra "asma" se empleaba en un sentido genérico para indicar disnea de cierto grado; Celso, por ejemplo, divide los estados de anhelación respiratoria en tres grados: el más débil, "disnea"; si más intenso, "asma", y el sumo grado de la misma, "ortopnea"; muchos siglos después aun adoptaban en el mismo sentido muchos autores la palabra "asma", que al fin y al cabo, etimológicamente, no quiere decir sino "respiración dificultosa". Con todo, en algunos autores se ven rasgos descriptivos que nos hacen pensar que existió y vieron la enfermedad que nos ocupa; por ejemplo, Areteo de Capadocia hizo una descripción del ataque de asma que aun resulta bastante perfecta, con su brusco comienzo, con la sensación intensamente angustiosa del enfermo, para quien "la casa resulta pequeña y estrecha"; con el frío sudor que baña su cuerpo y con los ojos exorbitados como "aquellos a quienes se

ahorca"; describió asimismo este observador en aquellos remotos tiempos los caracteres del esputo en la crisis, escaso y concreto en los primeros momentos; más abundante, más laxo, más húmedo en los períodos terminales del acceso, acompañándose de poliuria crítica, y con frecuencia, de evacuación intestinal. Pero su carácter recortado, el aparente bienestar fuera del acceso, los motivos desencadenantes del mismo, etc., no recibieron atención ninguna, por lo cual no quedó el asma separado de otras causas de disnea. Y así continuó en los siguientes siglos, en todo el período de dominación de las ideas de Galeno, que no parece haber conocido la enfermedad, y del cual no queda nada descriptivo que recuerde el asma tal y como actualmente le tenemos delimitado. Fueron tres médicos ingleses, y los tres asmáticos, los que dieron un impulso a la segregación del asma entre otras entidades nosológicas, Willis, Floyer y Bree. Pero otro médico genial, y asmático también, había poco antes hecho ya observaciones muy interesantes sobre el asma; me refiero a v. Helmont. Conoció este observador la existencia de un estado general importante, la constitución de los asmáticos, sobre el que agudamente una alteración de los espíritus-ataxia-determinaba el paroxismo agudo, que comparaba exactamente a la epilepsia, a cuya naturaleza asimilaba la del asma (mal. caducus pulmonum); en sus estudios, considerando el asma como una enfermedad nerviosa, en la asimilación de la misma a la epilepsia, en el reconocimiento de la importancia del estado constitucional y sus relaciones con el pecho estrecho, y en la influencia climática (él sólo tenía el ataque en Bruselas y no en Oxford) y de los alimentos (refiere un monje que no podía tomar pescado con aceite porque instantáneamente se hallaba atacado de una disnea tan intensa que le hacía huir del templo a la calle) hay atisbos geniales, cuya importancia ha sido vista después: nihil novum sub sole!

Willis, como gran anatómico que era, conoció el abastecimiento de los bronquios por nervios propios y concibió por vez primera la posibilidad de un ataque disneico no solamente por obstrucción con moco (como hasta entonces se había podido ver) de los conductos aeróforos, sino también cuando el pulmón no pueda expanderse o vaciarse bien por alteración de "partibus sive

instrumentia que ipse movere debent"; distingue, pues, dos causas de asma: un asma pulmonar y un asma convulsivum (por alteraciones de nervios, músculos, cerebro, etc.). Creó, pues, Willis el asma esencial, nervioso o espástico (espasmo bronquial), no extendiendo, sin embargo, el concepto sino a una parte de los asmas. Floyer dió la debida importancia al asma nervioso paroxístico con insuflación pulmonar durante el ataque y elevación del tono nervioso que le producía; las observaciones de Floyer son todas hechas sobre sí mismo, y en sus elucubraciones patogénicas para explicar el esputo, la poliuria, el hipertono nervioso, la forma accesional de la obstrucción brónquica, el aumento de volumen de los pulmones, etc., discurre con los bizarros elementos de fisiología de que podía disponer en aquella época; con todo, vese claramente que los cambios humorales y neurotónicos por él apreciados no son al fin y al cabo sino lo que nosotros hoy llamamos anafilaxia. Insiste también y refiere casos observados de extrañas influencias sobre el ataque (enfermo que le da el ataque por el mosto fresco, el humo del tabaco, la manteca, etc.). Bree se fijó principalmente en los fenómenos exudativos del paroxismo asmático, y considerándole también como una neurosis principalmente secretora, estima que la respiración espástica tiene por objeto la expulsión más fácil de las mucosidades obstruyentes.

Como vemos por lo anterior, el primer impulso estaba dado, y si sintetizamos las diversas ideas resulta, asomhrándonos, que ya por entonces se sabía: 1.º, que había, al lado de otras causas de disnea, una puramente nerviosa o convulsiva, "asma nervosum", de comienzo y desaparición bruscos; 2.º, que el brusco proceso humoral-neurógeno que lo determinaba podía obedecer a diferentes causas: clima, olores, etc.; 3.º, que había exudación y espasmo bronquial, así como insuflación pulmonar reversible; y 4.º, que al lado de estos asmas puramente nerviosos había otros síndromes semejantes por lesiones pulmonares; ¡y esto ya al fin del siglo XVII!

Pero durante todo el siglo XVIII se desanduvo casi todo lo andado; se hicieron distingos dentro del asma, hasta admitirse enorme cantidad de formas clínicas, y el cuadro anteriormente ya trazado del asma idiopático fué deshecho, incluyendo en él

otras afecciones disneógenas nada afines en realidad al asma en las descripciones de Sauvages, Cullen, Winter, etc. Pero el terreno estaba ya preparado y fué abonado con los descubrimientos de Prohaska v definitiva v exactamente de Reissensen, descubriendo y estudiando bien la musculatura bronquial, para que Laennec hiciera su obra con aquellas maravillosas claridad metódica, exactitud e intuición, que caracterizaron a toda su obra. El genial clínico francés desglosó de otras causas de disnea el asma esencial; en sus autopsias el asma aparecía la mayor parte de las veces como afección sin sede anatómica, como enfermedad "funcional o neurógena"; en otros casos existía el enfisema y el célebre catarro seco con afección de los bronquios finos. El asma resultaba, pues, para Laennec casi siempre como esencial, y su génesis para él era un espasmo accesional neurógeno o reflejo de los músculos de Reissensen, separando los asmas en los que había las aludidas mínimas lesiones que debían ser considerados de forma totalmente distinta. Las ideas de Laennec fueron aceptadas casi unánimemente; los trabajos y descripciones posteriores de Romberg, Bergson y Salter, etcétera, destruyeron en realidad las dudas que algunos (Rostan, Louis, Beau) manifestaban sobre la existencia de un asma idiopático puramente neurógeno. En los años sucesivos surgieron, sin embargo, notables controversias acerca del mecanismo de producción de esta forma de asma que quedaba ya claramente establecida como una realidad clínica; y aunque la hipótesis de Willis y de Laennec del espasmo bronquial tuviera los mayores adeptos, no faltaron razones y experiencias contradictorias; en éste, como en otros capítulos de la fisiopatología, se desenvolvió en el pasado siglo un verdadero torneo de trabajo y de ingenio. La demostración de espasmo bronquial por excitación galvánica (Williams) y las experiencias de Longet, en las cuales se trató de averiguar la inervación del fenómeno, probando la contracción de los bronquios por excitación eléctrica del neumogástrico, constituyeron una firme base de la teoría. Mientras algunos autores negaban estos resultados (Wintrich, Rugemberg, que atribuía a contracciones esofágicas las elevaciones de presión obtenidas), sin embargo, no podía restarse importancia a las experiencias de Volkmann (metiendo un ma-

nómetro en la tráquea, ligando y observando la elevación del manómetro por la excitación del vago), las de P. Bert (que trabajó con los pulmones extraídos del cuerpo del animal), Toeplitz y principalmente a las de Guerlach, perfectas, probando que por la excitación del vago no se provocaba contracción de la tráquea ni gruesos bronquios y, por tanto, la elevación de presión era debida exclusivamente a la contracción de los bronquios finos, y demostrando también que por vía refleja (por ejemplo, excitando el laríngeo superior, o el cabo central del vago de un lado, estando el otro intacto) podía producirse también la misma afección vagal. Desde un punto de vista clínico. las observaciones y las descripciones tan bellas que aun son modelo de observación de Biermer v de Trousseau, contribuyeron al mejor conocimiento de la enfermedad y a afirmar a la gente en la hipótesis del espasmo bronquial. Biermer no desconoció el valor de los datos auscultatorios en el asma y dió la importancia debida a la fluxión durante el ataque causante de la expectoración, y de los estertores, etc., apreciables por el oído; sin embargo, el elemento espasmódico miobronquial era lo fundamental. Trousseau, que defendió con el máximo calor y el mayor ingenio esta misma hipótesis, no desconoció tampoco la importancia de las idiosincrasias, y describía su misma susceptibilidad a las violetas, en cuya presencia era siempre atacado de asma; así como numerosos casos de idiosincrasia para otras substancias (ipecacuana, etc.), Lebertz también señaló casos análogos, e Itzigson publicó un estudio monográfico del llamado asthma idvosincraticum (por el café, el limón, frutas diversas, medicamentos, etc.). También por entonces es cuando Blackley demostró que sus ataques de asma estaban en relación con el polen de las gramíneas, existente en la atmósfera, demostrando así la naturaleza polínica de la fiebre de los henos, descrita muchos años antes (1673) por Beninderus, y así llamada en virtud de una serie muy interesante de observaciones por Bostock en 1828; al fin y al cabo, las formas asmáticas de esta interesante afección resultaban, en virtud de los estudios de Blackley, englobables con el asthma idvosincraticum. Trousseau estableció otra noción importante por lo que respecta al asma, y es la disposición constitucional al mismo y su relación con otras

afecciones; principalmente, las relaciones entre el asma y la gota fueron objeto de una serie de estudios por su parte. El mencionaba numerosos casos de asma, que alternaban con gota, reumatismos crónicos, afecciones cutáneas, etc. Waldemburg había estudiado también las relaciones entre el asma y las enfermedades de la piel; en el asma aparecían numerosas manifestaciones cutáneas alternantes o simultáneas, que le hicieron al mencionado autor suponer la existencia de un asma de fondo esencialmente herpético. Dollinger confirmó estas relaciones, y después otros muchos autores, estableciéndose con tales observaciones la base constitucional del asma que quedaba englobado dentro del fondo diatésico común a la gota, reumatismos crónicos, litiasis, dermopatías, etc.; en una palabra, era el asma una más entre las enfermedades del "artritismo". Curiosas observaciones acerca de la herencia del asma y la presentación del asma en familias cargadas por neurosis, jaquecas o las antes citadas afecciones (neuro-artritismo) fueron ulteriormente multiplicándose, aunque algunos-los menos-negaran toda influencia hereditaria (Lebert, etcétera). Aun aceptando unánimemente el fondo diatésico o constitucional de la enfermedad, su naturaleza neurógena y su clara delimitación frente a otras enfermedades, y siendo la hipótesis dominante que el ataque era producido por el espasmo de la fina musculatura de los conductillos bronquiales, no existia. sin embargo, unanimidad absoluta a este respecto. Otros autores, disintiendo de ella, crearon otros puntos de vista, entre los cuales resaltaban aquellos que hacían depender a la crisis asmática de un espasmo del diafragma o de una fluxión de los bronquios.

La teoría del calambre del diafragma fué fundada por Wintrich, en razón de sus observaciones clínicas y experimentales; clínicamente para él, lo que más resaltaba del ataque de asma era la posición insuflatoria del pulmón, el aumento de tamaño del mismo, el notable descenso de su borde inferior y el abultamiento torácico de forma inspiratoria; en una palabra, el tórax queda en situación inspiratoria y el pulmón en estado de verdadero enfisema agudo; clínicamente también resaltaba el hecho bien visible de que la disnea era esencialmente espiratoria, siendo, en cambio, la inspiración en apariencia fácil y breve. En efecto, el aumento de volumen torácico progresivamente crecien-

te hasta la posición e inspiración máxima, la escasez de las excursiones torácicas, la actitud erecta del enfermo durante la gran crisis y las espiraciones lentas prolongadas durante las que vese al enfermo esforzarse en vano en vaciar sus pulmones haciendo un ruido ronco y sibilante, a veces burbujoso, son hechos de observación que deben mantenerse integramente en el momento actual por todo el que ha visto ataques de asma. Las pruebas experimentales de la existencia de la función de la musculatura bronquial, hasta entonces eran dadas por la retracción experimentada por el pulmón, puesto en contacto con la presión atmosférica por abertura o punción del tórax, demostrando presión negativa (Donders) o la elevación del manómetro traqueal, siendo en ambos casos la causa de ellos el colapso pulmonar; pero éste podía ser explicado tanto como por la contracción de los musculitos propios pulmonares, por la elasticidad misma del órgano ricamente provisto de fibras elásticas. El hecho de aumentar este colapso (y, por consiguiente, la presión en el manómetro traqueal), tanto por la excitación eléctrica directa de los bronquios (Waldemeyer), como por la del vago (Volkmann), probada la acción colapsante de los músculos bronquiales, y de aquí que Wintrich hallara una imposibilidad de aclarar el volumen pulmonum auctum por la contracción de músculos cuya acción habría sido en todo caso opuesta; por lo demás, según él, la disnea habría tenido que ser inspiratoria, estando en cambio bien la espiración reforzada por el hipertono de músculos que parecían dotados de capacidad colapsante-espiratoria. Bamberger se sumó a las aserciones de Wintrich por sus observaciones clínicas durante el ataque; la percusión le probaba, en efecto, que durante todo el acceso la situación del borde inferior de los pulmones, muy baja, no variaba nada, y al tiempo veía una contracción fuerte de toda la musculatura abdominal rígida como una tabla. Bamberger supuso, en vista de todo ello, que, de acuerdo con lo afirmado por Wintrich, lo esencial en la crisis asmática es el espasmo del diafragma, cuyo músculo contraído en situación profunda (inspiratoria) determina el aumento de volumen del pulmón y crea la dificultad espiratoria, para vencer la cual se da esa espiración prolongada; secundariamente, podría existir un espasmo de los músculos bronquiales por actuar de antagonistas con el diafragma y tentando de resolver el conflicto creado por la posición espasmódica del mismo. No cree, sin embargo, Bamberger que todos los asmas sean originados por el mismo mecanismo; reconoce que la observación da datos diferentes de unos a otros casos, y piensa en la posibilidad de que al lado de asmas producidos por el mecanismo que acabamos de describir pueda haber otros por espasmo crónico de los músculos inspiratorios, etc.

Biermer combatió muy ingeniosamente la hipótesis de Wintrich-Bamberger, partiendo de ser ciertas las observaciones clínicas de los anteriores autores. Estudiando diferentes clases de disnea, se dió buena cuenta de que el carácter inspiratorio o espiratorio de la misma corresponde principalmente a la altura donde radique la afección asmógena: si ésta está en las vías superiores es inspiratoria, y espiratoria, en cambio, si en las inferiores; ejemplo el más claro de la primera es la disnea inspiratoria del espasmo laríngeo o del crup o de las estenosis traqueales; ejemplo típico de la segunda era la disnea genuinamente espiratoria, en muchos puntos semejante a la del asma de las bronquitis capilares de la infancia. Biermer sostiene, en lo respectante al asma bronquial, que por las mismas razones que en la bronquitis capilar, aquí la estenosis de los finos bronquios debe engendrar una disnea principalmente espiratoria; la plenificación pulmonar creciente sería una consecuencia del defecto de espiración con inspiración normal; el hecho inspiratorio no sería en realidad dificultado por el espasmo de los bronquios, que es fácilmente vencido por la acción de los músculos complementarios de la inspiración (inspiración fuerte y brusca con acción de los músculos auxiliares, bien visible durante el ataque); en cambio, la espiración no cuenta con acciones auxiliares tan potentes para vencerle, y a mayor abundamiento, el esfuerzo de espiración no solamente tendería a comprimir los alvéolos, sino los finos bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, etcétera, engendrándose así un verdadero obstáculo de válvula vencible en la inspiración e invencible en la espiración; el resultado sería la disnea espiratoria y la insuflación creciente del pulmón. Si el diafragma se coloca en posición baja, esto no quiere decir que lo haga primitivamente por contracción, sino secundariamente por el aumento de volumen del tórax insuflado que le obliga a permanecer "pasivamente" en posición profunda. Biermer, sin embargo, deja abierta la posibilidad de que el espasmo bronquial comience como reacción a la exudación, que podría ser el primitivo hecho de la crisis. Muy en auxilio de estas afirmaciones que desterraron la hipótesis diafragmática del acceso, fueron las experiencias posteriores, sobre todo las efectuadas ya en 1892 por Beer, probando que un espasmo del diafragma no puede explicar el efecto de excitar el vago y que si aquél se coloca en posición profunda es debido al aumento de volumen del pulmón.

En cuanto a la importancia del fenómeno exudativo, sin duda existente, como lo demuestran los datos de auscultación, esputo, etc., etc., ha sido considerado por numerosos autores como el primum movens del ataque. Tanto para Bretonneau como para otros muchos, por ejemplo Traube, el asma no era, en realidad. sino una neurosis exudativa, catarro nervioso paroxístico y transitorio de los bronquios, siendo todo lo demás secundario y mediato. Pero Weber fué el verdadero campeón de esta hipótesis, siendo para él todos los fenómenos explicables por una intensa y brusca vasodilatación de la mucosa respiratoria en toda su extensión, desde la nariz hasta los finos bronauíolos aún dotados de ella. Así se explicaría el hecho de observación de hallarse frecuentemente en o durante el ataque una obstrucción nasal por ingurgitación bien visible de la mucosa acompañada de hipersecreción de moco flúido, y lo mismo los fenómenos auscultatorios, que más que al espasmo serían debidos al paso del aire por una mucosa turgente, tumefacta y en hipersecreción mucosa. El parecido estructural entre la mucosa nasal y el resto del aparato respiratorio ya constituían al lado de los datos clínicos elementos de convicción; pero fué mucho más decisiva en defensa de la teoría la razón aducida por Stoerck, a quien el examen broncoscópico de sujetos en ataque de asma le permitió denunciar un enrojecimiento y turgescencia notables de la mucosa traqueal y del bronquio derecho; Stoerck, sin embargo, reconocía que no bastaba con el catarro agudo hiperémico de la mucosa respiratoria para explicar todos los succsos del ataque de asma, y llegaba a la conclusión de que siendo

éste lo primitivo se asociaban después a él el espasmo de ciertos músculos respiratorios, principalmente del diafragma. Moritz -también asmático él mismo-hablaba de sentir en el momento del acceso la exacta sensación de la turgencia respiratoria que le hacía ser absoluto adepto de la teoría fluxionaria. En tiempos más recientes esta hipótesis ha reunido adeptos de la categoría, por ejemplo, de Strumpell y de Siegel. Las observaciones del primero sobre la frecuencia con la cual aparecían en los asmáticos fuera de la crisis o durante la misma, coincidiendo con ella, pero también en forma paroxística, fenómenos de naturaleza semejante en la piel, edema angioneurótico, urticaria factita, etc., le han hecho sostener que el asma no es, en efecto, sino una manifestación más en la mucosa bronquial de un hecho general en estos enfermos: la tendencia a fenómenos de hiperemia localizada con exudación; el asma sería, pues, una "urticaria de los bronquios" ni más ni menos. Siegel aceptaba también en su famosa monografía, que el asma era casi siempre una fluxión neurósica, pero de punto de partida central (centros nerviosos). Este ha sido un punto común de preocupación, tanto para los sostenedores de una hipótesis broncospástica como para aquellos que defienden la idea de una hiperemia con tumefacción de la mucosa: cual sea el punto de partida del fenómeno de neurosis motora o secretora. El propio Biermer había ya hablado del desencadenamiento reflejo del paroxismo, que si experimentalmente hallaba un sostén en las experiencias ya citadas de Gerlach, clínicamente había motivos múltiples para aceptarlo; así hablaban las observaciones de Voltolini, Hoenisch, etc., pronto confirmadas por numerosos autores acerca de la existencia de asmas de punto de partida nasal, por pólipos, crestas, desviaciones del tabique, etc., que se suprimían después de anulada la enfermedad nasal; ya nos referiremos más adelante a estos casos, que han hecho hablar a los autores de un asma reflejo señalando la actitud que debemos guardar frente a ellos; simultáneamente la coincidencia con lesiones genitales digestivas, etc., engendraron la hipótesis del asma como enfermedad, siempre secundaria a la existencia de otro padecimiento que actuaría como zona reflexógena, punto de partida de la afección paroxística asma. Cuando Leyden descubrió la frecuencia con

la cual existían en los esputos de los asmáticos durante y al final de la crisis los cristalitos que había descrito Charcot (luego llamados de Charcot-Leyden), supuso que la formación de estos cristales era lo esencial y que su peculiar forma geométrica con puntas afiladas era la causa de que, excitando la mucosa bronquial, se tradujera dicha excitación en el espasmo e hipersecreción; la hipótesis de Leyden dejó de tener valor simplemente con observar que los cristales en cuestión aparecen muy frecuentemente, pero no siempre, y con reparar que su aparición se hace al final de las crisis y no en su comienzo, o antes de aparecer la misma, único modo de poder aceptar que ellos desencadenaran los restantes fenómenos. La idea de una aparición refleja debía lógicamente preparar el terreno más en la época de boga del estudio de las neurosis, del histerismo, etc., para que asentara la idea del asma como una enfermedad puramente psicógena. Bamberger ya había aceptado que muchos casos de asma eran simplemente una serie de contracciones clónicas de los músculos respiratorios y de origen psicógeno; pero Salter, que observó, como lo había hecho antiguamente v. Helmont, las relaciones entre el asma y la epilepsia, v. Eulemburg, que hizo notar la asociación de asma y hemicránea (tenida también como una neurosis en aquella época), etc., dieron más impulso a esta corriente, que más posteriormente ha encontrado eco en las publicaciones de Costa, Petow, etc., etc., como será referido a su tiempo.

De todo lo anterior quedaba establecido, por lo que toca a la naturaleza del asma, que:

a) Existía un asma bronquial esencial o idiopático separable de otras causas de disnea, por no hallarse lesiones anatomopatológicas ni datos clínicos fuera del ataque caracterizado por la existencia de "crisis disneicas" de comienzo y declinación brusca, con insuflación pulmonar, movimientos difíciles del tórax colocado en inspiración máxima, con predominio espiratorio de la disnea y fenómenos de exudación bronquial crecientes al final del ataque.

- b) La causa del ataque debía verse en un desarreglo nervioso con espasmo de la fina musculatura bronquial y fenómenos exudativos, sin que hubiera acuerdo acerca de si lo primitivo era el espasmo o la hipersecreción hiperémica.
- c) El punto de partida de este fenómeno nervioso debía buscarse en diferentes causas, reflejos de punto de partida genital (asthma uterinum et ovaricum), digestiva (dyspepticum o verminoso), nasal, psíquico (según Siegel, proyectado al centro respiratorio y de éste al vago), etc.
- d) Existía un fondo constitucional que explicaba la coincidencia de esta afección con otras (epilepsia, edema angioneurótico, urticarias, eczemas, hemicránea, gota, etc.); este estado diatésico era el artritismo o neuroartritismo, herpetismo, etcétera; y
- e) En otras afecciones respiratorias con lesión bien propia podían presentarse accesos semejantes calificables de asma sintomático o secundario, independientes en su significación de la enfermedad que nos ocupa.

En esta situación las ideas procedentes de Meyer, pero bien establecidas por la genial intuición clínica de Eppinger, acerca de las neurosis vegetativas (vago y simpáticotónicas), permitieron establecer que, siendo todas estas afecciones aquellas en las que se observaba la derivación vagotónica de sistema vegetativo (urticaria, asma y edema angioneurótico, yocolopatía espástica, sobre todo) con más frecuencia, el asma era una neurosis vagotónica. En efecto, el hipertono vagal explicaba, según ya se vió, el espasmo bronquial, y también la hipersecreción, como veremos, y las peculiaridades reaccionales, enfermedades coincidentes de estos casos, etc., no eran sino otras manifestaciones de la constitución vagotónica. Los estigmas de esta derivación reaccional de la personalidad vegetativa (eosinofilia, bradicardia, hipersensibilidad a los fármacos vegetotropos, etc.) existirían en los asmáticos.

El problema general de la simpático y vagotonía fué examinado a continuación por todos los clínicos; las aserciones primitivas de *Eppinger y Hess*, sometidas a una severa crítica clínica y experimental, y de ello se sacaron importantes conclusiones acerca de la no existencia de vagotonías puras de la necesidad de sustituir este concepto por el de la heterotonía (Curchsman), anfotonía (Danielopoulo) o estigmatización vegetativa (Bergmann) y otros tantos, y principalmente acerca de la esencia de estas desviaciones funcionales de los nervios vegetativos, de estos estados constitucionales, descubriéndose en estos intentos las relaciones de ellos con los fenómenos anafilácticos, con la alergia, la base de la hipersensibilidad reaccional, etcétera, etc., y tantos problemas nuevos que constituyen el período moderno de nuestras ideas sobre el asma, que debemos tratar en el próximo capítulo.

CAPITULO III

Idiosincrasias y anafilaxia.—Asma y anafilaxia.—El concepto de las diátesis alérgicas.—Evolución de las ideas acerca de las relaciones de este concepto con el artritismo, linfatismo, diátesis exudativa, proteinémica, vagotonía, etc., etc.—Resumen de las ideas actuales.

Coincidiendo con el estudio de las neurosis vegetativas fuéronse conociendo mejor las posibilidades de aplicación clínica de la experiencia de Richet, descubridora de la anafilaxia. Pronto se pensó en la relación entre estos fenómenos y los hechos clínicos de idiosincrasia; en uno como en otro caso se trataba del estallido de una serie de fenómenos importantes y de gran intensidad como consecuencia de la penetración de una determinada substancia electivamente: tales fenómenos, habitualmente mortales en la experiencia animal, eran a veces de una notable intensidad y gravedad en las idiosincrasias humanas (erupciones y edemas intensos, síntomas digestivos alarmantes, vómitos insistentes, fuertes diarreas, shock, hipotensión arterial, estado de colapso, etc.). La brusquedad de aparición de estos fenómenos de idiosincrasia era otra razón más para pensar en su naturaleza anafiláctica, brusquedad a veces tan grande como en un caso en que un enfermo sensible al huevo estaba tomando una bebida que le contenía, apareciendo al injerir las primeras gotas un estado tan grave, que le impidió seguir bebiendo, evitando probablemente así una intoxicación mortal.

Entre la sintomatología de estos casos había que tener presentes aquellos en los que la respuesta del organismo por ingreso de la substancia frente a la cual había idiosincrasia, era especialmente una respuesta asmática (asmas por la ingestión de fresa, de huevos, de pescados, de determinados alimentos en general), que son de hace tiempo conocidas (asma idiosincrásico de *Itzygson*) y constituye su consideración, en realidad, el primer tipo de asmas, cuya relación con la anafilaxia apareció clara.

El estudio de las formas de manifestación del llamado catarro o fiebre de los henos (asma, coriza espástico) es, sin embargo, el más útil ejemplo de las relaciones entre asma y anafilaxia. Blackley había ya probado que es el polen de ciertas gramíneas el causante de los accesos, pero resultaba inexplicable cuál era el mecanismo por el que podría ejercer su efecto nocivo algo que debía ser tan inofensivo en sí como los granitos de polen, echándose mano para explicar los hechos de diferentes hipótesis, a las que ya nos referiremos en detalle más adelante (Helmholtz. Rumbold, Sajous, etc.). Wolff-Eisner fué el primero que creyó hallar aquí otro fenómeno explicable por las reacciones anafilácticas; aclarándose por una sensibilización especial para las proteínas de los polen el por qué algunos sujetos, los sensibles constitucionalmente o por sensibilización adquirida, respondían con paroxismo asmático al hallarse en una atmósfera de polen, mientras los restantes vivían allí perfectamente sin la menor manifestación. El hecho de acompañarse el paroxismo de polen, como en general todo asma, según observó F. Müller, de una reacción de eosinofilia sanguínea, conforme ocurría también en los estados anafilácticos, hacía más verosímil aún esta certera suposición de tales asmas como manifestación anafiláctica, que fué progresivamente ganando terreno.

Las observaciones sucesivas de Meltzer, Auer y Lewis, Schittenhelm, etc., fueron haciendo cada vez más verosímiles estas ideas. Sobre todo, las observaciones del primero en el choque anafiláctico del cobaya. En este animal la autopsia hecha inmediatamente después de provocado el ataque por invección del sensibilizante revelaba un aumento de volumen de los pulmones colocados en inspiración máxima, con menor colapso del habitual al abrir el tórax; cierto grado de congestión activa y fuerte estado de espasmo bronquial (Auer y Lewis), fenómenos todos ellos superponibles a los que sabemos que ca-

racterizan al ataque de asma. Las posteriores observaciones de numerosos autores no hicieron sino confirmar estos hallazgos por lo que respecta al cobava. No así, en cambio, en otros animales, en los que los síntomas del ataque anafiláctico tienen una menor semejanza con el ataque asmático. En el conejo, por ejemplo, los síntomas respiratorios que se dan en el cobaya no aparecen, viéndose tras un previo estado de excitación una situación comatosa progresiva con micción y defecación involuntarias, etc.; si el animal no muere en el ataque, aparecen después los fenómenos inflamatorios en el lugar de la invección, que se conocen con el nombre de "fenómeno de Arthus". En el perro obsérvanse síntomas digestivos de preferencia, vómitos y postración, cabeza y rabo caídos y muerte, si acontece, en coma. En el gato, intensa excitación en los primeros momentos, respiración rápida disneica, con aparición en la boca de un exudado espumoso, convulsiones, parálisis y muerte. Por todas las observaciones hechas a este respecto se han podido hacer distinciones profundas entre la sintomatología del ataque anafiláctico en cada especie (véase la referencia de Dale), separando los casos en los que la reacción es francamente asmática (espasmo bronquial fino con volumen pulmonum auctum), tipo correspondiente a las observaciones de Auer, Lewis, etc., que aparecen principalmente en el cobaya, de aquellos en los que las manifestaciones no tienen ningune semejanza con ésas; por ejemplo, según Dale, en el conejo, lo fundamental es el espasmo de los vasos pulmonares más finos; según Schultz, la misma reacción es característica de la anafilaxia del gato. La razón de tan profundas diferencias de mecanismo de la muerte anafiláctica de unas a otras especies animales ha sido numerosas veces investigada, siendo, a pesar de todo, todavía bastante oscura; es, con todo, verosímil la explicación de Weil, que atribuye el diferente comportamiento a la repartición distinta en cada animal de la musculatura lisa, siendo aquella musculatura dominante en la que se fija más especialmente la reacción espástica, que sería la característica fisiopatológica de la anafilaxia, dominando por esto más en la musculatura bronquial del cobaya, en la de los vasos pulmonares en el conejo, etc. Precisamente la demostración que hicieron, prime ro Schultz y luego Dale, de que el músculo liso aislado, por

ejemplo, del cuerno uterino de una hembra virgen, sensibilizada, se contraiga in vitro al irrigarse con un medio que contenga las substancias sensibilizantes es muy probatorio de esta electividad por la fibra lisa, así como de la importancia de la sensibilización celular. El mismo Dale ha provocado, sumergiendo los pulmones extraídos de un cavia sensibilizado en un líquido conteniendo el antígeno, fuerte espasmo de la musculatura bronquial. Todos estos hechos, que se han ido adquiriendo posteriormente, los mencionamos ahora simplemente para reforzar el valor de las primeras observaciones de Meltzer, Auer y Lewis, aunque luego recaeremos sobre ellos.

Posteriormente fuéronse obteniendo nuevos argumentos en favor de la naturaleza anafiláctica, por lo menos de ciertas formas de asma (asma alimenticio, asmas idiosincrásicos, asmas de polen, etc.); por ejemplo, Widal, que había descrito con el nombre de choque hemoclásico un grupo de fenómenos hemáticos y circulatorios (leucopenia, neutropenia, hipotensión, variaciones de viscosidad, etc.), que aparecerían en el choque anafiláctico experimental, pudo demostrar con sus colaboradores (Abrami Lermoyez, L. de Gennes, etc.), que en un enfermo sensibilizado a los carneros, el ataque de asma iba precedido en su comienzo de los mismos fenómenos hemoclásicos (la llamada por ellos crisis hemoclásica inicial) con todos sus caracteres; esto constituía una prueba más de la naturaleza anafiláctica del asma. Es a los autores americanos a los que debemos las más perfectas observaciones que hicieron ampliarse progresivamente los casos de asma para los cuales valía la hipótesis anafiláctica; los nombres de Walker, Coca, V. de Veer, Cooke, Goodale, Kehn, Sewall, Piness, Rackemann, Ramírez, Scheppegrell, etc., van estrechamente unidos a los progresos fundamentales de los problemas del asma. Por sus trabajos llegó a conocerse que los asmas idiosincrásicos y del heno no constituyen una excepción de mecanismo, siendo todo asma igual que éstos, una respuesta de tipo anafiláctico frente a la penetración (digestiva, respiratoria, etc.) de una substancia sensibilizante de las cuales, aparte de los alimentos y de los polens, había numerosas; por ejemplo, elementos vegetales, escamas dérmicas o pelos de animales, plumas, lanas, etc., ampliándose constantemente

el número de las que pueden actuar como asmógenas, merced a sucesivas investigaciones. La introducción en la práctica del método de las reacciones cutáneas con extractos preparados con estas materias (Wodehouse, Walker, Ramírez, Cooke, Coca, etcétera), supuso un notable progreso para el diagnóstico y para el conocimiento de las substancias sensibilizantes.

Con todo, restaba un tanto por ciento todavía grande de casos de asma en los que no podía probarse ninguna sensibilización, ni mostrarse en el aire nada nocivo, siendo estos casos relacionables a influencias muy diversas de clima, humedad, localidad, etc., en los que no podía preverse relación con ninguna substancia sensibilizante. ¿Es que debíamos considerar esos asmas de otro origen no anafiláctico? Diferentes autores (Thomas Walker, etc.) han insistido sobre la posibilidad de endosensibilizaciones para las proteínas de ciertos focos bacterianos ocultos (sinusales, bronquiales, amigdalinos, etc.). A Cooke corresponde el mérito de haber caído por primera vez en la posibilidad de existir en el aire substancias no filiadas integrantes del polvillo y posibles causantes de asma. El utilizó el polvo de las habitaciones, preparando extractos del mismo y probando por las cutirreacciones que muchos asmáticos, cuya causa no parecía clara, debían sus accesos a la sensibilización a determinadas substancias de naturaleza desconocida existentes en el polvo del medio en que viven.

Frugoni y Ancona probaron que la causa de una epidemia de asma por ellos observada en sujetos que comían pan de la misma procedencia, estaba, no en la harina misma, sino en la parasitación de ésta por un ácaro (pediculoides ventricosus); esta importante observación fué recalcada por S. v. Leeuwen, abriendo estos trabajos una nueva vía en el conocimiento de las causas del asma por permitir suponer que los ácaros que parasitan frecuentemente productos alimenticios, el ambiente y principalmente los tejidos difícilmente limpiables a perfección (plumas y material de relleno de almohadas, mantas, edredones, colchomos, etc.), podrían ser las causas de la sensibilización. Por lo pronto, S. v. Leeuwen y Varenkamp pudieron provocar accesos de verdadero aspecto asmoide sensibilizando cobayas para el mismo pediculoides. S. v. Leeuwen hizo los principales estudios

acerca de las substancias asmógenas desconocidas, prestando su atención principalmente a las diferencias de aparición del asma de unas a otras regiones, por tanto, a las influencias climáticas, y tratando de averiguar si semejantes influencias eran debidas a al guna substancia existente en el ambiente de las localidades en las que el asma se halla más frecuentemente. Que los asmáticos se hallan muchas veces mejor en determinadas regiones y en cambio empeoran al trasladarse a determinados sitios, era un hecho de observación antigua, pensándose que estas diferencias se debieran a las propiedades físicas del clima (humedad, temperatura, etc.); pero los trabajos de S. v. Leeuwen probaron que aun en estos casos el asma era producido por ciertas substancias existentes en el aire de ciertas regiones a las que el asmático se habría sensibilizado, algo semejante al caso de los asmas polínicos. Sus demostraciones las hizo filtrando el aire por un algodón y extrayendo después éste y probando la sensibilidad de los asmáticos de clima a los mismos; hizo asimismo observaciones sobre la riqueza en esas substancias en climas donde abunda el asma (en general, sitios bajos y húmedos, ricos en materia orgánica) y otros en los que éste es raro o en los que asmáticos de otro clima pierden sus accesos (habitualmente lugares altos, secos, arcillosos, etc.), y demostrando la mayor abundancia en los primeros de estos alergenos del clima; pero ya nos referiremos ulteriormente (véase cap. X) a estos estudios en detalle; por ahora baste dejar sentado el hallazgo de estas substancias, aunque se desconociera su naturaleza, determinante de los accesos, que equivale a llenar el último hueco necesario para poder afirmar que no existían asmas de hipersensibilización a determinadas substancias (asmas alérgicos) y asmas de otra naturaleza, sino que todo asma es una manifestación respiratoria de la sensibilización a ciertas substancias.

Existen en la práctica casos en los que la exploración más detenida no permite aún actualmente averiguar una causa sensibilizante; pero no perdamos de cuenta que distamos mucho de conocer las causas todas que actúan como alergenos; los recientes hallazgos de *Figley* sobre los asmas producidos por las moscas (en virtud de escamitas desprendidas durante su vuelo en

el medio en que viven), así como las de Parlatto sobre la acción asmógena de otros insectos, prueban la serie de posibilidades aún insospechadas de alergenos productores del asma. Por otro lado, existen indudables casos en los que parece tratarse de una sensibilidad física; ya en 1922 nos ocupamos nosotros de la posibilidad de una verdadera sensibilización para el frío con todos los caracteres de una sensibilización propiamente dicha; igualmente que nosotros, pudo probar Widal con sus colaboradores que en estos casos la exposición al frío es capaz de determinar las variaciones hemáticas que caracterizan al choque hemoclásico; Duke ha estudiado en sus detalles ésta que llama "alergia física". De todas formas, por nuestra parte hemos averiguado que en casi todo caso de alergia física existe en el fondo además una sensibilización a una determinada substancia: una enfermita mía, por ejemplo, que tenía ataques de asma exhibía al tiempo por la acción del frío en las mañanas de invierno una intensa erupción de tipo de edema angioneurótico, y era sensíble al huevo; otra enferma mía, sensible a los pescados, al levantarse en los días de frío tenía una urticaria en ambas piernas hasta el mismo nivel donde le llegaba la camisa, lo cual no aparecía si se ponía las medias antes de salir de la cama; y, por último, en varios de nuestros enfermos hemos logrado por la aplicación local de hielo un aumento de la amplitud de las leucovariaciones equivalente al choque hemoclásico de Widal (Jiménez Díaz y Espejo y G. de Avellaneda). Lo anterior nos impulsa a sostener que la sensibilización determina una modificación profunda de la responsabilidad general del sujeto, de su personalidad, de tal forma que en lo sucesivo el paroxismo puede determinarse no solamente por la presencia del antígeno, sino además por otras influencias anespecíficas, como consecuencia de la labilidad de sustema vegetativo creada secundariamente (anfodistonia, fenómenos vasculares, efecto intenso de la invección intradérmica de sucro (Muller y Petersen), pruebas farmacológicas de la piel, etectera).

Las reiteradas observaciones acerca de asmas puramente psiconcenos y de la posibilidad de influir psíquicamente en el estado de los asmáticos nos obliga a preguntarnos si estamos frente a mus forma especial del asma, como, por ejemplo, sostienen Reichmann, Petow, Pollnow y Wittkowa, Römer y Kleemann, etcétera. Pero antes de responder a esta proposición es preciso evocar que en la personalidad creada por el hecho de las sensibilizaciones no se modifican simplemente las reacciones físicas del sujeto, sino simultáneamente su reacción psicológica; es toda la personalidad psicofísica la que experimenta sus consecuencias; casi todos los asmáticos presentan una especial labilidad psíquica; Goldscheider ha pensado que el ataque de asma es una reacción psicofísica frente al agente causal; Duke ha hecho un estudio muy interesante de las reacciones psíquicas de los asmáticos; la sugestibilidad de estos enfermos puede alcanzar tan grandes proporciones, como se deduce de los estudios de Isserlin, que por el hipnotismo provoca reacciones positivas a determinados alergenos para los que el enfermo no es ciertamente sensible. Choques psíquicos, factores emotivos, de situación, etc., podrán, por tanto, desarrollar el ataque sin la presencia del antígeno en lo sucesivo.

Entre otros muchos casos, que ya mencionaremos al estudiar en capítulo aparte el psiquismo de los asmáticos, me parece interesante referir ahora un caso muy demostrativo; se trataba de una enferma residente en Barcelona que tuvo su primer ataque de asma cuando en viaje de novios se trasladó a aquella ciudad; esto era en el mes de agosto, y se reiteraron los ataques de tal forma que llegó a estar en verdadero status asmático; llegado fines de septiembre los ataques desaparecieron; desde entonces, en el mes de agosto, tanto en Barcelona como en otros sitios del Norte—provincia de Santander sobre todo, donde pasa el verano—, no deja de tener sus accesos; pero es al mismo tiempo interesante que en cualquier época del año, aunque más raramente, también se le pueden presentar; esto iba en contra de un asma polínico; sin embargo, a la exploración nos dió una electiva sensibilización al Chenopodium, planta que polina en esa época de sus accesos; no tenía ninguna otra sensibilización; al reinterrogarla pudimos averiguar que los raros ataques que tenía fuera de esa época eran siempre determinados por una impresión, sobre todo por el temor cuando se ausentaba su marido de la población donde viven. Es éste un caso típico de asma alérgico—polínico—, en el que la angustia o la emoción pueden desencadenar el ataque aun en ausencia del alergeno.

Debemos además tener presente otro factor, y es el llamado "Bahnung", o "ausgefahrene Bahnen", en la repetición de los reflejos; es decir, camino hecho o camino aprendido, o sea la facilidad después de haberse repetido mucho una efección por una determinada vía nerviosa de que se despierte al menor excitante

una respuesta en aquella dirección misma. Basch, que ha dado una explicación del ataque de asma en cuanto consecuencia del miedo a la falta de aire, explicación en sí inaceptable, ha hecho intervenir los fenómenos de Bahnung en la repetición de los ataques; también entre nosotros, Enríquez de Salamanca ha sostenido la importancia de estos fenómenos para explicar el frecuente desençadenamiento de las crisis. La costumbre a responder con frecuencia por la serie de fenómenos que caracterizan al ataque de asma puede llevar consigo una "facilitación" tal de esta vía que a diferentes agentes o impresiones el organismo responda por la "vía facilitada"; no cabe duda que en muchos casos de asma inveterado, que no responden de primera intención a los tratamientos, existen estos fenómenos de "facilitación", en cuya virtud los ataques se repiten. El clásico caso de Mackenzie, de una enferma sensible a las rosas probadamente, que tiene una crisis al mostrársele un ramillete de las mismas, pero hecho de trapo, es muy probatorio. Una enferma nuestra, sensible al polvo de su casa, como pudimos demostrar por su exploración, siguió teniendo ataques aun trasladada a un clima de altura durante muchos días, a pesar de no estar ya frente al antígeno; se trataba de un caso inveterado que ulteriormente cedió al tratamiento.

En el capítulo XV tratamos con extensión del estado psíquico de los alérgicos en general, y especialmente de los asmáticos; por ahora no hemos de insistir en estos interesantes hechos, sino dejar sentado que si es verdad que en estos enfermos el paroxismo, cualesquiera que sea (asma, urticaria, edema angioneurótico, etc.), puede determinarse por vía psíquica, ello no obsta para que sean primeramente enfermos alérgicos, cuya sensibilización debemos buscar, negando la existencia de asma verdadero psicógeno; sólo podrían quedar catalogados en esta categoría los casos de seudoasma histérico, o manifestación de una psiconeurosis de imitación, o localización especial de una reacción angustiosa (Marx), al fin y al cabo grosera imitación del mana propiamente dicho.

La observación clínica ha formado cada vez más la relación existente entre el asma y otras afecciones: urticarias, edema an gioneurótico, eczemas, ciertos fenómenos digestivos, cólica mu-

cosa, jaquecas y gota. El nexo que liga entre sí todas estas afecciones, anteriormente llamadas artriticas (Bazin, Bouchard, etcétera), herpéticas (Lancereaux), etc., ha sido reconocido tanto por su presencia simultánea en el mismo sujeto como por el reparto de unas y otras alternativamente en diferentes miembros de la misma familia. Es frecuente hallar en los asmáticos cualquiera de estas cosas, y que nos digan, verbigracia, que "cuando se mejoran de un eczema que tienen empeoran del asma y viceversa"; en el capítulo V, donde estudiamos la constitución asmática en detalle, insistiremos en estos hechos, con exposición de casos demostrativos; muchas veces los accidentes se presentan simultáneamente; hay, por ejemplo, casos en los que una urticaria acompaña siempre a su ataque de asma; un enfermo mío notaba la proximidad del asma por ir éste siempre precedido de un edema de los labios. Es esto lo más frecuente en los casos de sensibilización alimenticia (por ejemplo, a los huevos, fresa, etc.), en los que el acceso es siempre más violento; nunca he visto un edema angioneurótico tan intenso (como que cubría todo su cuerpo, ocultando todo relieve, y dando el enfermo el aspecto de un monstruo) como en un caso sensible a los huevos, en el cual la intradermorreacción fué seguida de una grave situación de asma y de edema de Quincke. En otras ocasiones vemos, por el contrario, alternar una y otra manifestación; tal día aparece urticaria; otra vez, jaqueca o fenómenos intestinales; otro día, asma; etc. La existencia, pues, de un fondo común a estas enfermedades es evidente, aunque no debamos seguir a los clásicos en la amplitud con que encierran dentro de esta diátesis artrítica, o como se quisiera llamar, todo lo que es predisposición morbosa; puede decirse que el abuso redujo el concepto al absurdo: durante cierto tiempo todo lo que evidentemente tenía un factor hereditario o familiar en su génesis era "artrítico". La diabetes, por ejemplo, no parece tener relación alguna con el asma, a menos de una curiosa oposición, pues hasta ahora ninguno de nuestros asmáticos era diabético (1). También resulta du-

⁽¹⁾ Hecho también señalado por Kylin. Ultimamente hemos visto ya dos casos de diabetes y asma.

doso que las litiasis deban incluirse en el mismo fondo disposi-

El artritismo era explicado por diferentes hipótesis (véase resumen en Mendelsohn); de todas ellas, sin embargo, aquella que hizo más fortuna fué la de considerar que el carácter esencial que disponía a las enunciadas enfermedades era la insuficiencia de las combustiones ("enfermedades por retardo", Bouchard, o "braditrofias", Le Gendre). Sin embargo, semejante retardo no pudo ser demostrado objetivamente por nadie; por el contrario, la medida de M. Basal en los obesos, salvo en los casos declaradamente incretorios (hipotiroideos, en parte los hipofisarios), que tienen un descenso del mismo, en los restantes casos (en mi experiencia, coincidente con la de otros), el metabolismo es normal, e incluso alto. Algo semejante puede decirse de la diabetes y de la gota; Bloch hizo determinar el N- aminoácido en todos los casos de las dermopatías que nos ocupan, esperando que un aumento del mismo permitiera pensar en una defectuosa o incompleta oxidación; pero no halló nada en este sentido. En los reumatismos crónicos, salvo en ciertos casos, el metabolismo basal es igualmente normal (Swaim, por ejemplo). En la misma gota, cuyas relaciones al asma, establecidas primeramente por el propio Trousseau, han sido confirmadas despues (Klinkert, Sedillot, S. v. Leeuwen, Hajos, nosotros), sabemos hoy que no puede hablarse de un defecto de las combustiones púricas, como algunos sostienen (Shittenhelm, sobre (colo), sino más bien de una hiperafinidad tisular por el úrico ciudzent, Umber), que debe ponerse en relación con los fenóm nos alérgicos mismos (v. después). Solamente en tiempos recientes se ha hallado un dato interesante en el sentido le probar incompletud de las oxidaciones en estos estados; me refiero a los estudios de Meyer-Bisch acerca de la existencia le una carbonuria disoxidativa, en el sentido de Bickel y Kaufmun Kosla, en los asmáticos y en ciertos reumáticos cróni-

Dosificando el N- y el C- urinario, pudo demostrarse en los conatros y en los reumáticos crónicos el mismo hecho ya averdo para la diabetes: a saber, la elevación de la cifra de elevación con relación con la de nitrógeno; lo cual indicaría una exempleta oxidación, por cuya razón el carbono no se elimina

como CO₂ por el pulmón, ni como urea por la orina, sino en forma de otros elementos anteriores incompletamente oxidados. Son necesarios, sin embargo, estudios más prolongados en este interesante sentido.

Si la explicación de la naturaleza del trastorno queda aún por darse, y si es preciso borrar de las disposiciones que el artritismo crea muchas de las cosas en él arbitrariamente incluídas, creemos que debe mantenerse en pie el concepto en cuanto "estado de modificación de la personalidad profunda del sujeto, y por tanto, de la modalidad de sus reacciones, en parte constitucional heredada y transmisible por la herencia, en parte adquirida, que crea una disposición común a ciertos estados morbosos". Los términos más modernos de diátesis exudativa (Czerny), diátesis eosinófila (Stäubli, Klinkert), diátesis anafiláctica (Galup), diátesis proteinémica (Jiménez Díaz), diátesis coloidoclásica (Widal), oxipatía (Stolzner), etc., no indican otra cosa.

En la revisión que se hizo del problema de las diátesis en el Congreso alemán de Wiesbaden (1911), vióse esto bien patente. Pfaundler, después de describir todas las diátesis expuestas por otros autores, en la infancia (linfatismo de Escherich, o status timolinfático de Paltaut, escrofulismo, diátesis exudativa, etc.), concluye que no hay posibilidad de delimitar uno de otro entre estos estados, y que probablemente se trata de una misma cosa con diferencias más bien de intensidad y síntomas. El término de diátesis exudativa de Czerny quedó asimilado al del artritismo infantil de Comby. Un signo esencial para Stäubli que liga estos estados constitucionales es la eosinofilia, por lo que propone denominarlo, en conjunto, diátesis esosinófila; a cuya idea se sumó Klinkert, que estudió muy bien posteriormente esta diátesis eosinófila, considerándola como un desorden primitivo de la inervación autónoma. Las afecciones frecuentes en estos casos-equivalentes-serían principalmente los trastornos digestivos, comparables a los "cólicos artríticos" de Lancereaux, o gota visceral; los accesos de asma con su descarga eosinófila y "secreciones abundantes en ácido úrico", la jaqueca, la epilepsia y ciertas dermopatías. En todos estos casos, la eosinofilia y el aumento de eliminación úrica serían síntomas coordinados del aumento de inervación autónoma de la

vagotonía constitucional. Eppinger y Hess, en su famoso trabajo aceptaron ya la eosinofilia como un estigma del hipertono autónomo (vagotonía), y de todas las afecciones que comprendería este estado, la diátesis exudativa, como el linfatismo, etcétera, no serían sino la "vagotonía infantil". Averiguando Falta y Schweeger que la pilocarpina—fármaco excitante del vago—determinaba un aumento de eosinófilos, se corroboraba que la cosinofilia fuera un síntoma más de la hipertonía del vago. El mismo Pfaundler aceptaba ya en esa época que el fondo de este estado diastésico pudiera ser la hipervagotonía, de acuerdo con las entonces recientes publicaciones de Eppinger.

Para Wolff-Eisner, la fiebre del heno era una enfermedad anafiláctica, y en ella existía asimismo eosinofilia. ¿Podría aceptarse que la eosinofilia fuera una manifestación del estado de sensibilidad? Numerosos autores se encargaron de probarlo; Schittenhelm y Schlecht, en una serie de importantes trabajos; Strubell y Steigert, en sus estudios sobre las conjuntivitis primaverales, y posteriormente otros muchos trabajos (Mayr y Moncorps, Schwenckbecher, y entre nosotros Jiménez Díaz, Jiménez Asúa, y, sobre todo, Mas y Magro en trabajos muy concienzudos y prolongados, etc.), han hecho indudable que la eosinofilia es un atributo de la sensibilización proteínica. En nuestro libro de autointoxicación intestinal (1922) hacíamos ya constar nuestro punto de vista, de que en estos estados diatésicos la eosinofilia y la vagotonía eran ambas una consecuencia del estado de sensibilización, y que, por consiguiente, la diátesis que nos ocupa, y llamábamos diátesis proteinémica, era primitivamente originada por la sensibilización del organismo a proteínas extrañas. Ya Bloch en 1911, en su maravillosa referencia general sobre las diatesis en dermatología, hablaba de la existencia de una alergia quimica, comparable a la alergia bacteriana estudiada por v. Pirquet, en las que al menos cabría incluir las afecciones paroxísticas de la piel, englobadas ya por Rafin con el nombre de angioneurosis familiares. Bloch se expresa así en esta época: "Deben considerarse como reacciones anafilácticas a la penetración de abuminas extrañas. Ahora bien: en todas las descripciones se consideran estas idiosincrasias pertenecientes a la diátesis artrítica; todo el conjunto de manifestaciones de esta diátesis—refi-

riéndose solamente a la fiebre del heno, urticaria, edema angioneurótico y el asma-no solamente tiene muchos caracteres del estado anafiláctico, sino que, más o menos completamente, se observan en la anafilaxia experimental de los animales o en la espontánea del hombre." Posteriormente (1914), Widal, fundado en las anteriormente citadas observaciones, acepta la naturaleza anafiláctica de estos estados, y Galup crea el concepto de la diátesis anafiláctica. En 1922, nosotros nos referimos a estas mismas ideas, aceptando la naturaleza anafiláctica de la diátesis, que puede, en cierto modo, con las limitaciones expresadas asimilarse al "artritismo"; había, sin embargo, evidentes diferencias entre estos fenómenos clínicos y la anafilaxia experimental, por lo cual pensábamos que existían en su génesis dos factores fundamentales: uno, congénito y familiar (genotípico), que analizábamos, y que en esencia dispone al sujeto a sensibilizarse, respondiendo de esta manera peculiar con las diferencias que vamos a analizar luego con respecto a la anafilaxia experimental, y otro factor, paratípico o condicional, que es la penetración de la albúmina extraña; dicha penetración podía hacerse a nivel de uno de los divertículos mucosos del organismo, bien el aparato respiratorio, bien el digestivo, pensando en la necesidad de una hiperpermeabilidad de dichas membranas para dejarse penetrar por la grosera molécula albuminoidea; una enteritis previa, una inflamación aguda del aparato respiratorio (bronquitis, gripe, neumonía, etc.), podrían crear esta hiperpermeabilidad, que también podría ser congénita; S. v. Leeuwen ha pensado, verbigracia, que lo heredado en los alérgicos es esta permeabilidad exagerada de sus mucosas. La constitución causal de este estado es muy compleja, según ya exponíamos en otro trabajo dedicado al análisis de la misma (1924), pudiendo estar un sujeto sensibilizado a alguna substancia y no dando, sin embargo, síntomas de ello hasta que una labilidad especial del sistema vegetativo o una crisis endocrina, por ejemplo, dejan que se manifieste; como ejemplos de ello valen los casos en que una enferma sensible a un alimento no tiene en su vida, aun en contacto con él, ningún síntoma manifiesto, y éste aparece, en cambio, con motivo de la crisis menopáusica; del mismo tipo es en realidad la presentación pre-

menstrual de muchos estados alérgicos a los que hemos prestado nosotros atención; por ejemplo, jaquecas, urticarias, eczemas, eritemas polimorfos, y aun asma, que pueden aparecer sólo en los estados premenstruales en personas sensibles a alguna substancia, sin manifestación alguna hasta que la crisis de deseguilibrio endocrino creada las pone de relieve; los reumatismos cíclicos premenstruales estudiados por Reibold tienen la misma explicación; también son ejemplos interesantes la aparición de estados asmáticos o de otras manifestaciones semejantes con motivo de la creación ocasional de un estado de hipertiroidismo; Widal señaló casos semejantes y puso de resalte el efecto terapéutico de la radioterapia tiroidea en ellos, restableciendo el equilibrio incretorio roto. Esta situación larvada de la diátesis ha sido modernamente estudiada por Vaughan, que habla del "estado alérgico equilibrado", y nunca será bastante lo que se insista sobre ello; en primer término, porque al estudiar la herencia de la alergia deberán tenerse presentes los sujetos que la tienen en estado larvado, y en segundo término, para saber que es preciso buscar la substancia sensibilizante y que son de la misma naturaleza que los restantes aquellos estados alérgicos en los que aparentemente la causa es un desequilibrio endocrino o vegetativo; debajo de ello hay que averiguar la sensibilización existente mantenida anteriormente en estado larvado (asmas puberales, menstruales, de climaterio, desaparición de los ataques durante un embarazo, asmas hipertiroideos, etc., etc.).

Widal, generalizando sus observaciones, creó asimismo el término de diátesis coloidoclásica, que comprendería la disposición a todas estas afecciones y tendría estrecho contacto con la anafilaxia. En toda esta serie de fenómenos lo esencial sería una especial labilidad (adquirida por el hecho de la sensibilización) del equilibrio físicoquímico de los humores; el choque sería un estado de menor dispersión, de floculación de los coloides plásmicos (Lumière, Kopaczewsky).

Las sucesivas observaciones de Ramírez, Prausnitz, Kustner y De Frugoni confirmaron las relaciones de estos estados con la anafilaxia al demostrar la posibilidad de su transmisión pasiva. Ramírez (1919) hizo la transfusión de 600 c. c. de sangre

de un sujeto sensibilizado a la caspa del caballo a un sujeto normal, observando que éste quedaba también sensibilizado y ofrecía ataques de asma cuando se le ponía en presencia del caballo. Prausnitz y Kustner (1920 y 1921) probaron que si a un sujeto normal se le inyecta intracutáneamente suero de un sujeto sensible para una determinada substancia, aquel sitio de la piel queda

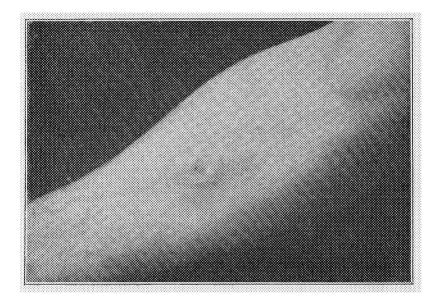


Figura 2.—Transmisión pasiva de la alergía.

sensibilizado para la misma. El fenómeno de *Prausnitz-Kustner*, como desde entonces se llama, tiene la importancia, no solamente de haber demostrado este nexo de anafilaxia y las afecciones que estudiamos, sino además por servir en lo sucesivo como demostración de la que en la práctica echamos mano para probar una sensibilización específica. La figura 2 reproduce el resultado en un caso nuestro inoculado: el sujeto normal con una gota de suero de un enfermo sensible a la caspa de caballo, al ponerle al día siguiente una gota de un extracto de caspa en un sitio normal de la piel y en el lugar previamente inyectado con el suero del sujeto sensible da esas dos reacciones tan diferentes, negativa en absoluto

en el sitio no preparado de la piel (1), y de una fuerte positividad en el sitio que se inyectó anteriormente el suero del sensible; Frugoni (1922) probó también que inyectando a un niño sano de doce años suero de un enfermo asmático sensible al pelo del conejo, quedó el niño sensible al mismo, como lo evidenciaba la reacción positiva fuerte que daba al extracto de pelo y al suero de conejo.

Todas estas observaciones probatorias de un estado de sensibilización con numerosos puntos de contacto con la anafilaxia en estos casos, no invalidaban las anteriores observaciones de estado de desequilibrio neurovegetativo, sino que daban una explicación más profunda de los hechos; ya los mismos Eppinger y Hess pensaban que habiendo frecuente asociación de los estados anafilácticos y vagotónicos, y correspondiendo la sintomatología de la anafilaxia a la de excitación del vago, podría "la vagotonía ser ocasionada por estados anafilácticos que convenía estudiar". Al mismo tiempo era preciso analizar también las modificaciones de la fórmula endocrina en estos estados de hipervagotonía e hipersusceptibilidad orgánica. Ya nos hemos referido antes al papel coadyuvante que alteraciones de la fórmula incretoria tienen en la producción de estos estados; pero fundándose en los rasgos principalmente vagotónicos de los enfermos de Addison se pensó en una hipofunción suprarrenal como factor de importancia. Como quiera que en esos casos (datos clínicos y de autopsia) parecería haber al lado de la hipoplasia cromafín un predominio timolinfático, se pudo considerar que el estado del equilibrio entre estos sistemas antagónicos determinaría la fórmula neurovegetativa, hipertimolinfático e hiposuprarrenal en los hipertónicos del vago, y al revés en los de predominio simpático. Los estados clínicos de linfatismo o status timolinfático, tendrían por ello la serie de fenómenos clínicos que con frecuencia exhiben y para los autores debidos inmediatamente al hipervagotonismo; para explicar bien cómo el linfatismo determinaría la hipertonía vagal se pensó en que, así como las suprarrenales segregan el increta simpatotónico por excelencia, existiría un increta autonomotónico segrega-

⁽¹⁾ Es decir, donde se puso suero de un sujeto normal.

do por los ganglios linfáticos; pero los intentos para demostrar este aserto (Marfori, Nóvoa Santos) no dieron resultados seguros. Recientemente Bolten ha echado también mano de suponer una hipoplasia suprarrenal, y como consecuencia de ello un estado "simpatoasténico" para explicar las enfermedades que estudiamos, a las que él en general denomina paroxismos exudativos; también Gordon, Hurst, Dziembowsky, etc., han hecho semejantes suposiciones.

Posteriormente a las afirmaciones de Eppinger, otros autores señalaron la rareza con la cual se hallarían en la clínica estados puros de desviación en uno u otro sentido del tono del sistema nervioso involuntario, R. Schmidt señaló la dificultad para hallar reacciones farmacológicas de simple vago o simpáticotonía en la práctica, y v. Bergmann se refería a que casi siempre lo existente es simplemente un desequilibrio del sistema nervioso vegetativo, ya en uno, ya en otro sentido, proponiendo llamar los afectos de estas neurosis vegetativas estigmatizados vegetativos. Después y muy recientemente, v. Bergmann ha insistido mucho sobre este grupo constitucional, en el que se hallaría con el estudio por la reacción de Hunt del acetonitrilo un estigma común característico; señalemos también que últimamente Oehme, estudiando la reacción del acetonitrilo en los asmáticos, llega a semejantes conclusiones (aumento de resistencia al tóxico como en los hipertiroideos). Danielopoulo ha señalado también la anfodistonia en los asmáticos por él estudiados, así como otros autores (Sergent, Bauer, nosotros, etc., etc.).

Pero sería interesante dejar averiguado si el desequilibrio vegetativo existente en estos estados es lo primitivo facilitando la respuesta alérgica, o lo primitivo es la sensibilización que, entre otras modificaciones orgánicas, origina la del neurotono vegetativo. En este sentido nosotros nos inclinamos, según hemos anteriormente dicho, a pensar que el desequilibrio vegetativo es una manifestación más de las profundas alteraciones que la sensibilización origina en toda la personalidad alérgica. Si las reacciones orgánicas están, en general, alteradas en estos sujetos, y éstas corren principalmente a cargo del sistema vegetativo en el amplio sentido de Kraus y Zondeck (personali-

dad profunda), es natural que existan tales alteraciones vegetativas secundariamente; por lo demás, experimentalmente probaron numerosos investigadores (Tinel y Santenoise, Garrelon, Pasteur, Vallery-Radot, Haguenau y Dollfus, etc.), los cambios de tono vegetativo apareciendo en la anafilaxia.

De todo lo anterior resulta la existencia de una diátesis de disposición común a diferentes enfermedades que a menudo aparecen juntas en el mismo sujeto o repartidas en diferentes de la misma familia, que tiene estrecha relación con las que se han venido llamando "artritismo", "oxipatía", "idiopatías tóxicas", "estados coloidoclásicos", "diátesis eosinófila, proteinémica o anafiláctica", "diátesis vagotónica", etc., etc. Que entre estas afecciones está situado el asma bronquial, el coriza espástico, el catarro eosinófilo, la jaqueca, la colitis mucomembranosa y otras formas digestivas del proceso, y en parte, al menos, la gota, ciertos reumatismos, la epilepsia, etc., etc. Que lo esencial de estos estados es la anormalidad reaccional de toda la personalidad psicofísica del sujeto que se manifiesta principalmente en su sistema vegetativo. Y que la causa común de estos estados es la sensibilización a determinadas substancias, creándose un estado crónico de hiperestesia, en ciertos puntos equivalente a la anafilaxia experimental. Este fenómeno se llama alergia, según propuso v. Pirquet primeramente, las substancias que le determinan alergenos y la diátesis que crea diátesis alérgica. No bastaría simplemente con la penetración de la albúmina extraña, sino que se necesitaría una cierta disposición, en parte adquirida (desequilibrio endocrino, etc.) y en parte heredada, para que el sensibilizado sea un alérgico.

Es necesario que analicemos ahora todos estos puntos en los siguientes capítulos.

CAPITULO IV

La naturaleza de la alergia y su relación a la anafilaxia.—Propiedades de las reaginas o anticuerpos alérgicos.

El dictado de alergia comprendía, al ser aplicado por v. Pirquet, primeramente, para designar ciertos fenómenos de la infección tuberculosa, simplemente la especial forma de reacción que se desenvuelve en un organismo sometido a la presencia de ciertos antígenos que pueden llamarse, por provocarla, "alergenos"; etimológicamente quiere decir "otra forma de responder", respuesta anómala, y parece significar un trastorno más bien cualitativo en la respuesta; sin embargo, poco a poco se ha ido viendo que el significado etimológico no se adapta bien a la índole del proceso, que más bien que cualitativo es simplemente cuantitativo, o sea de vivacidad; en el mismo caso de la alergia tuberculosa, que parecía un ejemplo de alergia en el sentido etimológico, se ha podido ver en los últimos tiempos que no es así. La afirmación sostenida por los autores durante mucho tiempo de que entre un animal preparado previamente por la inyección de cultivos de bacilo tuberculoso y otro no preparado, hay diferencias tajantes, ha podido verse que no es exacta. Se hablaba de que mientras en los no preparados la invección de bacilos derermina la aparición de tubérculo y nunca una reacción inflamatoria banal, en los segundos es ésta precisamente la que aparece verdadera "alergia", es decir, distinta modalidad. Sin embargo, los estudios concienzudos recientemente publicados por Rice Rich, demuestran que no es exacto; si en un animal preparado empleamos pequeñas cantidades de cultivo, se obtiene el tubérculo y no la reacción necrótica inflamatoria, y viceversa, si en el animal no sensible inyectamos cantidades crecidas, aparece también la reacción inflamatoria necrótica y no el tubérculo, lo cual quiere decir que en el animal sensible se logra lo mismo que en el no sensibilizado, sino que con menores dosis; la alergia, pues, aun en este caso no sería sino "hiperergia", o mejor dicho, hipersensibilidad, y el trastorno no es, pues, cualitativo, aunque lo parezca, sino simplemente cuantitativo.

En todos los restantes casos en que se ha manejado el término de "alergia" ésta no debe, pues, tomarse en el sentido etimológico, sino simplemente de "hipersusceptibilidad o hipersensibilidad", siendo en realidad equivalentes los términos de "enfermedades alérgicas" y "enfermedades por hipersensibilidad"; la conservación del término de "alergia" tiene por objeto simplemente no abandonar un término extendido en toda la literatura actual y sancionado por el uso. Otras denominaciones hay semejantes en significado a la de "alergia", como las de "atopía", "idiosincrasias", "idiopatías tóxicas", etc. No tiene, a nuestro modo de ver, ningún objeto embrollar el problema con nuevas denominaciones, y podemos seguir fieles al término de "alergia", aunque en el señalado sentido de hipersensibilidad.

Uno de los más interesantes problemas es la relación que une a la alergia y enfermedades alérgicas con la anafilaxia experimental, puesto que al fin y al cabo son de características objetivas muy semejantes, según hemos visto en el anterior capítulo, ambas determinables por la penetración de un antígeno, ambas radican en la hipersensibilidad a la presencia del mismo, en ambas se puede hacer la transmisión pasiva, en ambas es con la mayor frecuencia una proteína el antigeno determinante, y los caracteres (electividad para la fibra muscular lisa, reacción hemática, y del sistema neurovegetativo, etc.) son los mismos. Por todas las anteriores razones, y algunas más que luego revisamos, en el momento actual se tienden a asimilar los fenómenos de alergia y los de anafilaxia considerándolos de la misma estirpe, aunque tengan algunas diferencias de detalle. Sin embargo, han sido Coca y su escuela, principalmente, los que se han opuesto a esta manera de ver; ellos piensan que ambas manifestaciones

lo son de susceptibilidad, pero que sus diferencias son absolutas; en un primer tiempo clasificaron estos estados del siguiente modo:

Anafilaxia.—Hiperestesia verdadera.—Alergia.

Los motivos de esta separación eran, sobre todo, los siguientes: en la alergia existiría una modalidad de reacción congénita y no adquirida por la penetración del antígeno como en la anafilaxia; los alergenos no serían, pues, antígenos ni podrían actuar como anafilactógenos, ni cabría la transmisión pasiva, así como tampoco se podría determinar experimentalmente la alergia por la inyección de los alergenos por precisarse indispensablemente la constitución heredada determinante. Numerosos ejemplos pero sobre todo el de las dermatitis venenatas, hicieron cambiar esta clasificación por la de *Coca y Cooke*, que a continuación transcribimos:

Hipersensibilidad en el hombre:

| Normal (es decir, pudiendo des- arrollarse en cualquier sujeto). | Anormal (o sea que solamente se puede producir en algunos sujetos). | | |
|---|---|--|--|
| Dermatitis venenata (en el 60 por 100). | Anafilaxia. Alergia infecciosa. | | |
| Enfermedad del suero (en el 90 por 100). | — parasitaria. Atopía. | | |

Según Coca y Cooke, por consiguiente, en todo sujeto se puede determinar una hipersusceptibilidad, por ejemplo, contra el veneno de ciertas plantas (primula obcónica, por ejemplo), y asimismo la enfermedad del suero como consecuencia del empleo terapéutico reiterado de un suero; para ello no se necesita disposición alguna; no así las otras susceptibilidades que llama anormales (anafilaxia, alergia infecciosa y parasitaria, etc.), que solamente se pueden provocar en algunos hereditariamente dispuestos a ello. Forma dentro de estas hipersensibilidades anormales capítulo aparte la que llama Atopía, que corresponde al

concepto que ahora estudiamos de enfermedades alérgicas. La atopía (o idiosincrasias) sólo se parece a la anafilaxia, según él, en que se desencadena específicamente por una substancia a la que el sujeto es electivamente hipersensible (atopenos y anafilactógenos, respectivamente). Pero mientras que en la anafilaxia la hipersensibilidad está prestada por la penetración parenteral del antígeno (casi siempre una proteína), en cambio en la atopía se trata de una hiperestesia heredada que puede darse incluso sin que jamás hubiera estado el sujeto anteriormente en contacto con el antígeno o atópeno; teniendo además en cuenta la índole celular de la respuesta, se heredaría no solamente la hipersensibilidad, sino también a veces el órgano de respuesta (por ejemplo, pulmón en el asma). El conjunto de las diferencias entre atopía (o alergia) y anafilaxia, según las expuso Coca, son las siguientes:

- 1. La ausencia de caracteres antigénicos en las substancias capaces de actuar como atopenos.
- 2. La imposibilidad de obtener una desensibilización.
- 3. La imposibilidad de demostrar anticuerpos en la sangre de los atópicos y transmitir pasivamente la sensibilidad.
- 4. La naturaleza hereditaria del proceso atópico.

Veamos, analizándolas, hasta qué punto son sostenibles actualmente estas afirmaciones.

I. En lo tocante a las propiedades antigénicas o anafilactógenas de los alergenos, pueden ya considerarse como definitivamente demostradas. Contra los anteriores resultados negativos de Coca, Cooke y Flood, deben tenerse presentes los de Julia Parker, Alexander, Murisong, desarrollando anafilaxia verdadera en cobayas sensibilizados a extractos de polen. El extenso estudio del problema por Koessler y Huber ha probado las perfectas condiciones del antígeno en los extractos de polen cuando con ellos pudieron provocar: a) choque anafiláctico fatal; b) reacción positiva in vitro con la tira uterina sensibilizada, según la técnica habitual en las demostraciones de ana-

filaxia; c) reacción positiva de broncoconstricción al sumervir los pulmones del animal sensibilizado en el medio conteniendo el extracto de polen, según la misma técnica de Dale en el estudio de la anafilaxia, y d) anticuerpos específicos en el suero, como lo prueba el hecho de que haya reacciones positivas de precipitación, desviación del complemento y transferencia pasiva de la hipersensibilidad. Todos estos hallazgos han sido también comprobados por estudios posteriores de Coca, Walzer y Grove. reconociendo él mismo el carácter antigénico de los polen contra sus anteriores afirmaciones; en lo respectante a otros alergenos se ha podido hacer la misma demostración; por ejemplo, con extractos de escamas de caspa de caballo se han obtenido resultados positivos tanto provocando choque anafiláctico en el animal como en la prueba de los trozos de útero (Busson y Ogata, O'Brien y Perlzweig, Longcope, Coca y colaboradores). Este argumento separador de la anafilaxia y la atopía pierde, pues, todo su valor.

En lo tocante a la imposibilidad de desensibilizar tampoco es aceptable, toda vez que actualmente sabemos los resultados terapéuticos que pueden obtenerse por la desensibilización específica en las enfermedades alérgicas (véase capítulo XXIII); no es infrecuente llegar a la perfecta tolerancia para el antígeno, al cual antes estaban los enfermos sensibilizados, y aun conseguir la desaparición de las cutirreacciones, aunque ocurra a menudo que no desaparezcan éstas y, sin embargo, el enfermo aparezca desensibilizado. Levine y Coca han sostenido que en estos casos no se trata de una neutralización del anticuerpo, puesto que el título de estos anticuerpos de la alergia (reaginas) en la sangre puede persistir siendo el mismo después de la desensibilización que antes, tratándose más bien, según ellos, de llegar a fuerza de la repetición de la inyección de antígeno a un aumento de tolerancia del organismo frente a la combinación antígenoanticuerpo (alergeno-reagina). Pero aunque así fuera, es sabido que se ha demostrado también en la anafilaxia experimental del cobaya la posibilidad de una falta absoluta de sensibilidad en animales desensibilizados, a pesar de contener anticuerpos anafilácticos en la sangre circulante. De todas formas, es necesario advertir aquí que, en efecto, la desensibilización en los alérgicos

se hace más difícilmente que en los animales sensibilizados; pero se trata más bien de una diferencia cualitativa que cuantitativa; en efecto, si es cierto que en el choque anafiláctico, pasado éste queda una desensibilización que puede desaparecer con el tiempo, después del choque alérgico también disminuye la sensibilidad del sujeto para el antígeno, llegando a veces a desaparecer, aunque retorne más adelante.

- III. Por lo que respecta al argumento de la no transmisibilidad pasiva del estado alérgico, las referidas observaciones de Ramírez, Prausnitz y Kustner, Frugoni, etc., prueban que esto es inexacto, puesto que la transmisión se logra fácilmente. Sin embargo, Coca (1925) no cree que estos hallazgos anulen su argumento, sino que simplemente le modifican; él cree que estas substancias que el organismo produce contra los alergenos o atopenos y que pasando a la sangre son las que permiten la transferencia pasiva del fenómeno, son diferentes de los anticuerpos anafilácticos, proponiendo llamarlos reaginas. ¿Qué diferencias separarían las reaginas atópicas de los anticuerpos anafilácticos en las cuales pudiera aún escudarse esta separación? Para Coca serían principalmente las siguientes:
- a) Las reaginas se producen sin que haya habido contacto alguno con el antígeno, como, por ejemplo, también pasa con las isohemolisinas y con las isoaglatininas, siendo, en cambio, precisa la penetración del antígeno para la producción de anticuerpos anafilácticos.
- b) Una diferencia esencial para Coca entre las reaginas y otros anticuerpos, por ejemplo, las precipitinas, se hallaría en la forma de neutralizar el antígeno. Coca y Kosakai, por ejemplo, han hallado que para una misma cantidad de precipitina en cada vez no pueden desarrollarse en experiencias repetidas los fenómenos de precipitación, sino aumentando en cada prueba la cantidad de antígeno en proporción geométrica de cociente entre 12 y 50. En cambio, si por el método de Prausnitz y Kustner hacemos sensible la piel de un sujeto normal, al inyectarle el suero con reaginas, podemos determinar reacciones positivas siempre con la misma dosis de atopeno (Cooke). De otro modo los anticuerpos se gastarían y las reaginas no. Walzer y Grove han probado lo mismo, experimentando con el útero de

un animal sensible a polen (con reaginas, pues), que seguiría siendo excitable muchas veces por la adición del alergeno, sin que fuera preciso aumentar su dosis: no así, en cambio, trabajando con el útero de animal sensible a la ovalbúmina (con anticuerpos anafilácticos), en el que sería preciso aumentar la dosis en la proporción que marca la ley de *Coca-Kosakai*, siempre que se quiere desencadenar el fenómeno.

Estas diferencias entre anticuerpos en general y "reaginas" o anticuerpos del organismo alérgico o atópico, no pueden sostenerse después de un análisis detallado de ellas.

A la afirmación a) cabe replicar que, en primer término, no está aún demostrada en ningún caso la existencia de reaginas atópicas antes de que haya tenido el sujeto contacto con el atopeno, conforme el mismo Coca recientemente (1927) reconoce. Además, sabemos actualmente de numerosos casos de alergia con todas sus características, en los cuales el papel familiar no tiene importancia ninguna; refirámonos, por ejemplo, al caso del asma por pediculoides ventricosus descubierto por Ancona, afectando a todos los sujetos puestos en contacto con la harina parasitada, en los que es de suponer que las reaginas se produjeron por contacto con el antígeno; las manifestaciones cutáneas de las dermatitis venenatas (determinadas plantas del género Rhus) serían también ejemplo elocuente en este sentido. Pero Coca propone para sostener sus ideas considerar estos casos como cosa aparte de la verdadera atopía, sin que haya razón eficaz para ello. Rackemann, por otra parte, últimamente ha probado la aparición de reaginas en los sujetos portadores de vermes, siendo esto una nueva demostración de la posibilidad de formar reaginas el sujeto por el contacto con el antígeno. Levine y Coca mismos han visto aumentar a dos y tres veces la cuantía de reaginas en los enfermos de asma de heno después de la inyección de extractos de polen. Por otra parte, es sabido que pueden existir anticuerpos determinados que son peculiaridades de una raza y se transmiten por herencia; pero éste no puede ser el caso de las reaginas atópicas, por la sencilla razón de que en la herencia de anticuerpos se trata siempre del mismo anticuerpo específico y, en cambio, como luego veremos en las herencias de estados alérgicos o atópicos, no se hereda la sensibilidad a una determinada substancia (cierto polen, escamas de caballo, etc.), sino la facilidad para sensibilizarse, siendo, verbigracia, como en un caso mío, el padre sensible a la aspirina y el hijo sensible al polen de chenop. album. Todas las razones expuestas son suficientes para negar esta separación como cosas distintas de las reaginas y los anticuerpos en general, según el primero de los fundamentos de *Coca*.

La única cosa que podría hacer pensar que fuera cierta csa suposición es la observación de casos en que aparece la reacción al primer contacto con el alergeno, en cuyo caso cabría aceptar que la sensibilidad es espontánea y no por sensibilización en vida. De todas formas, los casos de sensibilidad al primer contacto cada vez van siendo de observación más rara; es muy difícil, en primer término, afirmar que no hubo contacto alguno anterior, y en segundo término, como en seguida veremos, esto tampoco sería un atributo único de los estados alérgicos. Una observación nuestra, a la que nos referimos ya en otro sitio, es muy elocuente a este respecto.

Una niña observada por mí con asma por sensibilidad a los huevos tuvo su primer ataque la primera vez que le dieron huevo; después estuvo bien, siempre salvo al contacto o por la ingestión de cantidades mínimas de huevo; creíamos nosotros que éste era un caso probatorio de la sensibilidad desde el primer contacto, y así lo creímos hasta que vimos a una hermanita suya que estaba al pecho con una urticaria intensa, coincidiendo con haber comido su madre huevo; desde entonces pudimos ver que la niña tenía sus fenómenos alérgicos siempre que la madre comía huevos, lo cual era debido, conforme pudimos demostrar, porque la madre tenía una especial permeabilidad para la ovalbúmina que, saliendo por la leche, desencadenaba los accesos; lo que pareció el primer contacto en la hermana mayor no lo era, pues, y seguramente la criatura quedó sensibilizada por haber llegado ovalbúmina a su intestino en una época precoz, en que no podía digerirla, absorbiéndose, por tanto, sin desdoblar.

La poca importancia del contacto previo, sostenida por los que tienden a separar como diferentes procesos la anafilaxia de la alergia o atopía, la fundan además en la estricta especificidad para una substancia determinada; siendo, sin embargo, esta substancia diferente en la descendencia que en los antecesores, parece que esto pierde su valor, y debería suponerse que lo que

se hereda es la disposición a sensibilizarse y no los anticuerpos para determinado alérgeno ya preformados. Niegan que sea esto lo heredado, porque han creído observar Cooke y V. d. Veer que no son más fáciles de sensibilizar por inyecciones de suero de caballo los sujetos alérgicos que los normales. Esto, sin embargo, no es exacto; es observación corriente en la clínica de los enfermos alérgicos cómo a partir de una primera sensibilización se sensibilizan ulteriormente con especial facilidad para los alergenos más abundantes en su ambiente; nosotros hemos observado numerosos casos de sujetos sensibles eventualmente a un alimento que en su primera época no tuvieron accesos más que cuando injerían ese alimento, y ulteriormente los accesos se hicieron frecuentes sin tomar ya el alimento en cuestión, y al explorarles se descubrió una ulterior sensibilización a alergenos de su clima o de su ambiente.

Un carpintero de nuestra observación, sensible a los pescados, se sensibilizó ulteriormente al polvo de la madera.

Otro de nuestros más interesantes casos, después de unos años en que siempre que comía sardinas tenía un ataque, se sensibilizó al polvo de la casa (era portera y tenía que barrer todos los días).

Los casos que podrían argüirse son innúmeros; baste lo expuesto para asentar que contra lo afirmado por los citados autores, el alérgico tiene una especial facilidad para sensibilizarse alteriormente a otras cosas. A este hecho damos nosotros una importancia extraordinaria, no solamente como prueba en contra de las afirmaciones anteriores, sino sobre todo para explicar la génesis de muchos estados clínicos de alergia, como luego veremos. Berger ha probado también que el número de reacciones cutáneas positivas que se obtienen empleando diferentes alergenos es, en general, mucho mayor en los alérgicos, aunque sean sensibles a otra cosa, que en los normales.

De lo anterior deducimos que la formación de anticuerpos alérgicos (reaginas) es habitualmente, como la de los anticuerpos anafilácticos, etc., la consecuencia del contacto con el alergeno -o antígeno—, y que el factor hereditario de la atopía, sobre el que tenemos que volver después, no es directamente la herencia

de las reaginas, sino la herencia de la "disposición a sensibilizarse fácilmente".

En cuanto a la afirmación b), no es cierta esa diferencia señalada entre las reaginas y los anticuerpos anafilácticos; la transmisión pasiva homóloga, de que ya hemos hablado, la hace inverosímil; en cuanto a la dificultad para efectuar la transmisión heteróloga, también ocurre con la anafilaxia; pero a pesar de todo, la transmisión heteróloga, inyectando en animales suero de un sujeto alérgico y tratando de desarrollar después con la inyección del alergeno un choque anafiláctico, ha tenido éxito en manos de varios autores (Baagoe, De Besche, etc.), y constituye una formidable prueba de la identidad de ambos procesos. Por lo demás, Coca y Levine mismos han probado que en el pedazo de piel con reaginas (sensibilizado por el método de Prusnitz-Kustner), después de sensibilizado por la inyección de antígeno, aun puede provocarse reacción positiva si se aumenta la dosis de antígeno, lo cual suprime las diferencias tajantes entre las reaginas y otros anticuerpos. Pero, además, Grove y Walzer han probado que en la anafilaxia experimental en los animales, provocada por el antígeno de polen, el comportamiento es idéntico que en los alérgicos espontáneos al mismo.

En sus últimas publicaciones (1929), Coca insiste en el establecimiento de estas diferencias, que trata de reforzar con interesantes investigaciones experimentales. Cooke y Spain han investigado los anticuerpos de la anafilaxia experimental, de la enfermedad del suero y de los estados de sensibilidad espontánea del hombre, comparativamente, atendiendo a la transferencia pasiva de la sensibilidad al hombre por el método de Prausnitz-Kustner, a la transferencia al animal para desencadenar en él el shock y al contenido en precipitas del suero; encuentran que en el suero del hombre sensibilizado espontánea o artificialmente (alergia y enfermedad del suero resp.) existen cuerpos transferibles por el método de Prausnitz-Kustner (reaginas, cuerpos dermosensibilizantes), pero no, en cambio, anticuerpos que desencadenen el choque anafiláctico ni den la reacción in vitro con el útero sensibilizado (anticuerpos anafilácticos, cuerpos músculosensibilizantes); en cambio, en los suetos de animales anafilactizados existen éstos y no los primeros, por lo cual insisten en que las reaginas y los anticuerpos anafilácticos son cosas diferentes.

Al hacer *Coca* nueva insistencia sobre estas diferencias, propone el siguiente cuadro, donde se expresan los rasgos principales que separan los diversos estados de hipersensibilidad:

| I. | Anafilaxia (sólo en los | | |
|------|---|----------------------|--|
| | animales inferiores). | Mecanismo | Anticuerpos anafilácticos. |
| | | Desensibilızación | Fácil. |
| | | Influencia heredita- | |
| | | ria | Débil, si existe. |
| II. | Atopía (en el hombre solamente y en menos | | |
| | del 10 por 100) | Mecanismo | Reaginas atópicas. |
| | | Desensibilización | No es posible. |
| | | Influencia heredita- | |
| | | ria | Fundamental. |
| III. | Sensibilidad a la tuber- culina (en el hombre y animales por la in- | | |
| | fección bacteriana) | Mecanismo | Desconocido (nin- guno de los ante- riores). |
| | | Desensibilización | Probable. |
| | | Herencia | No conocida. |
| IV. | Enfermedad del suero (en el 90 por 100 de los hombres después | | |
| | de la inyección) | Mecanismo | Desconocido (ni reaginas ni an- ticuerpos). |
| | | Desensibilización | No. |
| | | Herencia | No. |

Ciertas de las diferencias últimamente señaladas no son tampoco valederas para hacer de la atopía un proceso de mecanismo diferente de la anafilaxia en esencia; es cierto, lo repetimos una vez más, que hay diferencias clínicas entre ambas cosas, sobre todo en lo que respecta: 1.º, a mayor torpidez de las manifestaciones en la alergia (que nunca tienen esa torma tan impresionante del shock); 2.º, a la forma localizada de responder (por ejemplo, con asma y escasez de fenómenos generales); 3.º, a la mayor dificultad para la desensibilización, y 4.º, a la mayor dificultad para la transmisión pasiva al animal, provocando en él choque; pero son más bien diferencias de grado. No nos parece certero negar, como hace Coca, la posibilidad de la anafilaxia en el hombre; en todo caso podría decirse que tiene una forma de manifestarse distinta de la que reviste en los animales; pero en este caso también podría decirse que la anafilaxia del cobaya, del conejo, del gato, etc., son cosas distintas, porque en cada animal se manifiesta de una manera diferente; no es, por la misma razón, de extrañar que en el hombre tenga sus peculiaridades. Pero no se olvide que si la demostración de anticuerpos que puedan compararse a los anafilácticos por producir el choque en el animal transferido fué negativa en manos de algunos autores (por ejemplo, la escuela de Coca, Cooke y Spain, y recientemente Pasteur Valery-Radot, Giroud y Thigo), fué positiva, como ya dijimos, en las de Besche, Baagoe, etc. Además, en el hombre existen estados de alergia verdadera en los que ocasionalmente puede aparecer un choque anafiláctico. El siguiente caso de nuestra observación nos parece indudable:

Un enfermo, cabrero, de la provincia de Huelva, tenía accesos de asma en tanto estaba cuidando sus ganados; éstos desaparecían tan pronto como se separaba de ellos, permaneciendo bien; supusimos que estaba sensibilizado al pelo de sus cabras, y le sometimos a exploraciones, dándonos todas negativas, excepto la a un extracto de dicho pelo, que fué intensamente positiva; se probaron también alimentos, y todas eran negativas; pero se le probó al huevo, y pocos minutos después el enfermo se lleva las manos al pecho, se pone cianótico y cae muerto; todos los remedios son inútiles, incluso la inyección intracardíaca; en la autopsia se hallan los pulmones fuertemente congestionados en edema agudo y en enfisema intenso, diafragma muy bajo, corazón pequeño y espástico (apenas existe cavidad ventricular izquierda), con paredes muy gruesas. Estos datos recuerdan exactamente los que da la autopsia en el choque mortal del cobaya; interrogada la familia, dice que desde una vez que, de pequeño, al tomar huevo tuvo vómitos intensos, el muchacho no había querido comer huevos nunca más porque le repugnaban. En este caso, en que había una alergia para el huevo, y ulteriormente, bajo su base, establecióse una sensibilización al pelo de cabra que le

producía sus ataques de asma, la inyección del atopeno dió lugar a un típico choque anafiláctico mortal.

Evidentemente, muchos otros casos en los que la entrada del alergeno da lugar a fuertes síntomas, aun a pequeñas dosis, deben ser suficientemente probatorios de la identidad de alergia y anafilaxia. En el siguiente caso se demostró esto muy claramente:

No mucho tiempo después del caso anterior nos fué presentado en nuestra consulta, de nuestro servicio entonces en la Facultad de Medicina de Sevilla, un enfermo (I. de la R.), de dieciocho años, que padecía ataques de asma desde muy pequeño, teniendo éstos a veces gran intensidad; en un interrogatorio pareció deducirse que los huevos no le caían bien, y se comprobó que, en efecto, la ingestión de huevos provocaba siempre un ataque: se le hicieron las reacciones poniendo una gota intradérmica de una mezcla de suero y ovalbúmina, a. a.; a los pocos momentos el muchacho se puso muy molesto, comenzó una intensa disnea con cianosis: al mismo tiempo, el pulso se le hizo incontable, y principalmente hipotenso, hasta no llegar casi a percibirse; se le pusieron inmediatamente invecciones de adrenalina y pituitrina, alcanfor, ouabaína, etc.; en mal estado fué trasladado a la cama; se le siguió inyectando adrenalina intensamente porque la hipotensión y el estado de colapso se acentuaban a cada momento, dando la impresión de una muerte próxima; una media hora después apareció un eritema intenso en todo el cuerpo, creció a trechos, convirtiéndose en intenso edema, rubroplacas enormes de urticaria y deformidad intensa de todo su cuerpo; delirio; seguía la hipotensión arterial; se prosiguió toda la tarde la medicación, y el enfermo se recobró de su estado general, se despejó el sensorio, se elevó la presión arterial y comenzó a quejarse del intenso prurito; dos días duró aún el proceso de la piel, al cabo de los cuales se pudo levantar, y suprimiendo el huevo de su alimentación no volvió -en el tiempo que le hemos observado-a tener más ataques de asma; tenemos la evidencia de que sin la enérgica, constante y oportuna medicación hubiera muerto también este enfermo, cuyo proceso fué típicamente un choque anafiláctico.

Por lo respectante al argumento IV) de la influencia hereditaria en la atopía, que niegan Coca y los suyos en la anafilaxia, aun dejando a un lado el hecho de que puede heredarse también la sensibilización anafiláctica, y recientemente han insistido en ello con motivo de interesantes investigaciones Nattan Larrier y Richard, si bien es verdad que la sensibilización desaparece

pronto, éste no puede ser un argumento decisivo; lo sería en el caso de que se demostrara la herencia de las reaginas correspondientes; pero ya dimos en la página 53 las pruebas de que esto no es cierto; lo que se hereda no es, pues, la sensibilización, sino la disposición a ello; pero este factor no es indispensable. En las páginas 75 a 85 nos ocupamos del análisis de la herencia de la atopía, y allí hacemos constar que existe un cierto número de enfermos alérgicos con evidente influencia hereditaria; pero es solamente un cierto número, que, por ejemplo, Storm v. Leeuwen coloca alrededor del 50 por 100, en tanto otros le sitúan aún más alto (por ejemplo, Balveat, para quien casi todos los casos son heredados); Piness, por ejemplo, recientemente da una cifra en los casos detalladamente revisados por él en una comunidad minera de 30 por 100, y nosotros, limitando el dar como positiva la alergia en los antecedentes en los casos en que era evidente, obtenemos aún una cifra más baja (alrededor de 25 por 100). Existen, de todos modos, una gran cantidad de casos, que clínicamente no se diferencian de los anteriores, en los que no hay influencia hereditaria. Buenos ejemplos son, en primer término, el asma por pediculoides ventricosus, descrito por Ancona; los casos de dermatitis venenata por plantas del género Rhus (R. Toxicodendron), y la alergia para productos del cáñamo hallada por nosotros en el 100 por 100 de los trabajadores del mismo, etc. Aunque se quisiera aceptar, como hace Coca, que algunos de estos procesos son diferentes de la atopía (así hace grupo especial para la dermatitis venenata y para el asma por pediculoides), siempre quedarían los otros casos, en los que clínicamente nada diferencia un enfermo sensible, por ejemplo, a polen de dactylis con antecedentes hereditarios, de otro con la misma sensibilización sin antecedente ninguno. Luego veremos que lo que se hereda es la disposición, y ésta por diferentes mecanismos; de modo que el factor hereditario no puede ser sino una de las influencias reveladoras del estado de alergia.

Por otra parte, la similaridad de ambos procesos se hace todavía más notable cuando analizamos las modificaciones generales que imprime el proceso anafiláctico y alérgico comparativamente. En la anafilaxia debemos resaltar, al lado del modo de

producción, el mecanismo, es decir, los órganos de fijación. En lo respectante a lo primero, no es éste el lugar oportuno para entrar en la exposición de las numerosas hipótesis trazadas para explicar la anafilaxia, verdadero caos de hipótesis y de investigaciones; lo único que puede afirmarse como cierto a este respecto en el momento actual es la existencia de anticuerpos anafilácticos, y el hecho de que la acción tóxica resulta de la conjugación en el organismo del antígeno y el anticuerpo, siendo esta unión la que produce la sintomatología. Doeer considera por esto que no debería hablarse de hipersensibilidad en la anafilaxia y procesos similares, en los que no se trata de una mayor susceptibilidad para la acción tóxica de la composición antígenoanticuerpo, porque ésta sería siempre tóxica, sino simplemente de la existencia de dicho anticuerpo. Lo que no está ya claro es, en primer término, si el antígeno está fijo en la célula y el anticuerpo circulando o al contrario, ni tampoco cómo actúa esta combinación para producir los síntomas: si simplemente por vía físicoquímica, disminuyendo la dispersión de los coloides séricos (Dold, Lumière, Widal, Kopaczewsky, etc., etc.), o más bien por vía química, por la formación de un veneno hipotético aun no conocido o por la liberación de la misma célula de substancias semejantes a la histamina. El parecido notable de la acción de la histamina con los síntomas del choque anafiláctico, y aun del estado alérgico, ha hecho sentar esta hipótesis, defendida por muchos con argumentos poderosos (Dale y Laidlaw; recientemente, Th. Lewis). Existe una serie de acciones tóxicas, como son la de la histamina, la de la intoxicación peptónica (Biedl y Kraus), de choques coloidoclásicos (Jobling, etc.), todos ellos abarcados por Hanzlick con el nombre de "anafilactoides"; es, sin embargo, posible que estos "anafilactoides" no tengan nada esencial que ver con la anafilaxia propiamente dicha, siendo simplemente su parecido debido a irrogar alteraciones del sistema vegetativo semejantes. Pero aunque el modo íntimo de producirse la anafilaxia no se discuta aquí, es conveniente analizar el mecanismo fisiopatológico de sus síntomas, su electividad orgánica. En este sentido, es evidente, conforme se ha venido sosteniendo, que la apetencia del desconocido tóxico anafiláctico es principalmente para la

musculatura lisa y para los vasos, hasta el extremo de hablar Doerr, Kammerer y otros del órgano del shock, para referirse a estas estructuras. Posiblemente existe alguna relación genética de ambas estructuras, por la cual se explicaría el que respondieran precisamente ellas y coordinadamente. La electividad de su acción sobre la musculatura lisa se pone bien de manifiesto en el examen in vitro de Schultz-Dale con la tira muscular de cuerno uterino, o en el tractus digestivo por la técnica de Kendall y Verney haciendo actuar el antígeno sobre el intestino aislado del animal sensible, con la subsiguiente contracción intensa de su musculatura, o en las experiencias de Koesler y Lewis, provocando in vitro la broncoconstricción en presencia del antígeno, etc. Además, el análisis de la sintomatología del choque en los diferentes animales corresponde en su mayor parte a esta electividad sobre la fibra lisa, a la cual influye en el mismo sentido que la excitación del vago (broncoconstricción, contracción de la musculatura abdominal. relajación de la musculatura lisa de los vasos, etc.). En lo respectante a su acción sobre los vasos, y aparte de la que resulta de su influencia sobre la musculatura vascular, provocando reacción dominantemente espástica en un primer momento y reacción más bien paralizante ulteriormente, que origina la caída de la tensión, deben tenerse presentes las electividades sobre el endotelio vascular. Determinados síntomas del shock así lo evidencian (edema, urticaria), y en los últimos tiempos, observaciones más directas, que han permitido sostener que el más importante órgano del shock es el endotelio capilar (Dale y Laidlaw, Doerr), afirmando, por ejemplo, Manwaring que al lado de su acción sobre los capilares toda otra acción del tóxico anafiláctico queda en segundo lugar. Teniendo presente la sintomatología semejante de la intoxicación histamínica y la de la anafilaxia, debe aceptarse que el tóxico anafiláctico actúa dilatando los capilares; la observación directa en el omento del conejo, como las de Dale y Laidlaw, por su conocido proceder, así lo prueba. Por otra parte, Weil ha visto aumentar notablemente de volumen el hígado durante la anafilaxia por ingurgitación de sangre; observaciones que han sido también reiteradamente hechas por Pick, Mauttner, Cori, etc. La ac-

ción no se limita, sin embargo, a la capilarodilatación, sino a una fijación sobre los endotelios del antígeno y a una aumentada permeabilidad. Calvary observó un notable aumento del flujo de linfa, independientemente de los cambios de presión arterial, en la anafilaxia del perro; la exudación obtenida por diferentes acciones del mismo tipo es atribuída por Lewis y sus colaboradores al aumento de permeabilidad que la producción de la substancia H (probablemente, histamina) acarrea. El análisis del suero exudado por Tork y Vas demuestra un 3 por 100 de proteínas, lo cual naturalmente supone un aumento de permeabilidad. En cuanto a la fijación sobre los endotelios, las investigaciones hechas en los animales sensibilizados a los glóbulos rojos revisten gran interés. La invección de glóbulos de gallina en los animales no sensibilizados origina un acúmulo rápido de los mismos en el aparato endotelial del hígado principalmente, donde perduran como aglutinados, siendo ulteriormente destruídos por fagocitosis (Gerlach, Oeller, Töppich, etc.). En el animal previamente sensibilizado, la reinyección, que provoca un ataque de anafilaxia, origina una acumulación de los eritrocitos en los endotelios, pero mucho más rápida y no limitada a los capilares del hígado, sino extendida a otros territorios, y muy principalmente al pulmón (Oeller), siendo rápidamente hemolizados; tienen estos hallazgos la importancia de evidenciar la afiinidad del proceso anafiláctico para los endotelios capilares, y además, la demostración de una razón de localizarse en el aparato respiratorio parte de los síntomas.

Al hacer un resumen de las manifestaciones clínicas de los estados alérgicos se halla su similaridad absoluta con los de la anafilaxia, y su electividad, como en ésta, por la musculatura lisa y por los capilares. Todos los fenómenos alérgicos, en general, tienen como mecanismo común reaccional, que explica su sintomatología, estos dos elementos: a) el edema (por capilarodilatación y aumento de la permeabilidad vascular), y b) el espasmo de la musculatura lisa; el predominio de uno u otro de estos factores y la variable localización condicionada por otras circunstancias, de las cuales nos ocuparemos, son los que determinan el aspecto clínico del estado alérgico. En el caso del asma alérgico aparecen claramente los dos componentes; no es proba-

ble, sin embargo, como quiere Coca, que sea el edema local (verdadero edema angioneurótico de los bronquios) la única alteración primitiva; las experiencias de Koessler y Lewis, ya mencionadas, reproduciendo directamente el broncospasmo, así lo prueban; trátase de una combinación de ambos fenómenos. existiendo desde luego el edema de la mucosa también, como lo han probado las observaciones broncoscópicas en el ataque de asma. Las manifestaciones digestivas de la alergia serían explicables también por la combinación de ambos elementos de reacción. Wiedemann ha probado esto elegantemente, administrando la substancia desencadenante en una papilla opaca, lo cual le permitió ver directamente a la pantalla la contracción de la musculatura gastrointestinal directamente; en cuanto al edema, es indudable (Rowe) que todos esos síndromes que estudiamos en el capítulo XXX, y que imitan las apendicitis, el cólico hepático (Duke), etc., deben ser tomados como edema angioneurótico de las vísceras, acompañado de espasmo. El edema angioneurótico, la urticaria, etc., son, sin más, fácilmente filiables como expresión de la acción del alergeno sobre el endotelio capilar. En lo tocante a la urticaria, en los últimos tiempos, Lewis y sus colaboradores han hecho una serie interesante de estudios, probando que lo esencial es la dilatación capilar y el aumento de exudación originada por la acción de una substancia semejante a la histamina que se desprendería de las células por diferentes influensias (alergenos, el frío, la irritación mecánica, etc.). Ya Eppinger había observado hace años esta similaridad de la urticaria espontánea con la que puede provocarse por la invección de histamina, y posteriormente está averiguado el efecto urticariógeno de los alimentos que contienen mucha histamina (ciertos pescados y mariscos, sobre todo no frescos). El fenómeno del dermografismo intenso-papular-sería para Lewis la consecuencia de producirse histamina en el lugar irritado y por la acción traumática; la repetición reiterada del fenómeno en una superficie suficientemente extensa de la piel ocasionaría fenómenos generales (hipotensión principalmente), que atribuye a la reabsorción de la histamina liberada (hipotensión, aumento de la secreción gástrica, etc.). Estas características esenciales, que son

comunes a la anafilaxia y a los anafilactoides (Hanzlink) con la alergia, son puestas por todos los autores en principal relieve; así ha llamado Bolten a todos los estados alérgicos paroxismos exudativos.

Con lo anterior queda establecida la posición en que por ahora debemos colocar, en nuestro concepto, los estados alérgicos, correspondiéndonos ahora analizar los factores de su génesis y las condiciones clínicas de aparición.

CAPITIILO V

Factores en la génesis de los estados alérgicos.—El factor disposición y exposición.—La disposición idio y paratípica.—
Herencia en los estados alérgicos.—Disposición alérgica adquirida.—Factores vegetativos.—Factores endocrinos.—Sensibilizaciones previas.—Infecciones.—Alteraciones del hígado, etc.

Según hemos expuesto anteriormente, podemos aceptar para la descripción de la génesis de los estados alérgicos, como ha propuesto Doerr, la existencia primordial de dos factores: uno, endógeno (inherente a la manera de responder el sujeto, que crea la disposición), y otro exógeno, más directamente etiológico (que está constituído por la presencia del alergeno provocador del cuadro, o factor exposición). Ambos factores tienen su correspondiente importancia, aunque ésta sea variable de unos casos a otros; en los estados alérgicos no puede hablarse de una necesidad absoluta de un factor hereditario, como han sostenido algunos, principalmente Coca y su escuela; ya hemos dicho, y hemos aún de insistir en ello, que aun sin factor hereditario puede aparecer el mismo cuadro que en otros casos aparece con una clara influencia genotípica. Rara vez el estado alérgico es congénito o se manifiesta en los primeros momentos; en los niños se ven a menudo estados de hipersensibilidad, sobre todo a ciertos alimentos; pero tienen una tendencia reversible, es decir, desaparecen poco tiempo después; es lo más habitual que las manifestaciones de la alergia aparezcan, cuando más precozmente, después de los tres primeros años de la vida; más todavía alrededor de los diez años, y en una inmensa mayoría de sujetos en edades ulteriores, sobre los veinte o los treinta años, sin que haya en los antecedentes suyos ningún estado en su infancia que haga recordar que ya entonces se manifestó la tendencia hiperestésica. Esto no obstante, repasando detenidamente la anamnesis de los alérgicos observamos con cierta frecuencia que padecieron algo que puede indicar esta tendencia desde pequeños; una de esas manifestaciones reversibles, por ejemplo, un eczema contumaz y duradero, que desapareció luego, no teniendo hasta edades ulteriores manifestaciones francas de alergia (paroxismos de urticaria, edema, asma, etc.). Storm v. Leeuwen, que declara también haber observado estos hechos, los interpreta en el sentido de que la afección cutánea pudo suponer un aumento de permeabilidad de la piel a cuyo través se hiciera la sensibilización; muy anteriormente (1919) habíamos sostenido nosotros este mismo punto de vista, que actualmente ya no compartimos; la diátesis exudativa de la infancia, en cuyo seno suelen aparecer tales manifestaciones cutáneas de la infancia, es probablemente el indicio de la existencia ya de la diátesis alérgica. Lo que sí ocurre es que el estado alérgico puede permanecer larvado mucho tiempo, según veremos, siendo precisa la sumación de algo circunstancial que revele clínicamente la tendencia del sujeto. Así es como vemos aparecer clínicamente en un determinado momento en sujetos evidentemente dispuestos de antemano, con sobrecarga hereditaria, un asma, verbigracia, que parece ligado a la época de la menofanía o del climaterio, a la existencia de una "espina" nasal, o incluso después de una afección aguda de aparato respiratorio (por ejemplo, una neumonía o bronquitis gripal). En estos casos el accidente en cuestión puede ser considerado como un factor de realización, como lo ha denominado Grote y nosotros. Las relaciones que ligan entre sí estos factores genéticos en la compleja constelación causal de un determinado estado alérgico no son tan sencillas como pudiera creerse a primera vista y exigen un análisis detenido. Podría creerse que existiera primeramente la disposición y sobre esta base la penetración del alergeno sensibilizante actuara como factor de realización. Sin

embargo, no es así; el factor de realización es muchas veces una modificación cualquiera en el equilibrio orgánico cuya apari cion accidental coincide con el comienzo de los síntomas; de aqui que durante mucho tiempo se hayan considerado diferentes las causas, por ejemplo, del asma, y aun actualmente gran cantidad de clínicos tiendan a separar los asmas alérgicos de otros que denominan de diferentes modos, según el hecho con cuya aparición coinciden, "asmas reflejos", "asmas endocrinos", etcétera. Comencemos por afirmar que todos estos casos son también de asmas alérgicos, y debajo de aquella condición con la cual coinciden, existe un estado de sensibilización anteriormente larvado. Por ejemplo, una enferma con un asma, aparece con motivo de la menopausia y es, sin embargo, sensible a los huevos; anteriormente lo era también, sin duda, aunque la ingestión de los mismos no diera claramente lugar a ningún síntoma; en este caso el estado alérgico estaba larvado, oculto, y el factor de realización fué la crisis menopáusica. Este fenómeno es del mismo orden que aquellos casos, como tres observados por nosotros, en los que un asma pertinaz desaparece durante el embarazo para reaparecer ulteriormente; la sensibilidad sigue, pero el equilibrio endocrino nuevo del embarazo hace que pase a un estado larvado. Baldwin ha hecho un análisis detallado recientemente de las varias circunstancias que pueden actuar como estímulo asmático, que es concepto equivalente al nuestro de factor de realización, reconociendo las numerosas posibilidades que actúen en este sentido (endocrinas, reflejas, enfermedades intercurrentes, etc.). La posibilidad de un estado alérgico equilibrado, como lo ha denominado Vaughan, es muy útil para la comprensión de la importancia respectiva de cada factor en la génesis de un estado alérgico; Cohen también ha sostenido su importancia en el esquema que propone.

En lo tocante al factor disposición, debemos, ante todo, dejar sentado que "disposición" no es lo mismo que constitución genotípica; en este último sentido se comprenden, como es notorio, solamente aquellas propiedades que residen en el plasma germen y son, por tanto, heredadas y heredables en virtud de la continuidad del plasma germinal (Weissmann); éste es el

concepto de constitución en el sentido estricto propuesto por Tandler, que podemos mejor llamar constitución genotípica (Johanssen) o idiotípica (Siemens), indicando en todo caso lo recibido y transmisible por la herencia. Pero la disposición a una determinada enfermedad está creada por la suma de las propiedades funcionales del sujeto en el momento de aparición del padecimiento, bien las posea por uno u otro modo, por herencia o por adquisición ulterior (disposición en el sentido verdadero, o disposición actual, o fenotípica, Johanssen). Un estado diatésico, al igual que una enfermedad, está condicionado por factores geno y fenotípicos, pudiendo darse estados puramente genotípicos, que se repiten, por tanto, exactamente en dos gemelos monoovulares, y casos originados por factores exclusivamente cósmicos, que nada tienen que ver con la herencia. El status linfaticus es un ejemplo fecundo en este sentido. Obedeciendo habitualmente a factores hereditarios, puede ser determinado también, como ha probado Cameron, por una alimentación excesivamente abundante en hidrocarbonados (linfatismo exógeno). La disposición en los estados alérgicos es para nosotros también de una génesis mixta, parcialmente heredada y parsialmente debida a factores exógenos circunstanciales, pudiendo ser exclusivamente heredada o totalmente adquirida en algunos casos, como veremos ulteriormente.

¿Cuál es la importancia relativa de los dos factores, exposición?

Los puntos de vista, como ya hemos repetido, se dividen frente a este problema; en realidad, todos los autores reconocen la innegable importancia del factor disposición personal, pero en tanto que *Coca* y algunos otros le consideran indispensable y, por tanto, decisivo, otros creen que, siendo un factor de favorecimiento de la aparición del estado, no es, sin embargo, indispensable. En los últimos tiempos existen ya numerosas pruebas demostrativas de este aserto; el asma por pediculoides ventricosus, de *Ancona*, afectando a todos los que estuvieron en relación con la harina parasitada, es el proto-

tipo entre ellos; asimismo los casos estudiados por Curchsmann de asma por intoxicación por la parafenilendiamina (Ursol) en los peleteros y tintoreros de pieles afectando a un 10 por 100 de ellos, y la sintomatología de la enfermedad del cáñamo, estudiada por nosotros, son otros tantos ejemplos. Lo es asimismo el caso de las dermatitis venenatas determinadas por el contacto con ciertas plantas, primula obconica y diferentes especies del género Rhus (R. toxicodendron). Según se sabe, existen algunas personas solamente en las que por el contacto con las hojas de la primula se producen eczemas que no necesitan limitarse al sitio de contacto con la planta, sino que se extienden a otras partes de la piel; pues bien, numerosos autores (sobre todo Low, Bloch, Dannemberg, etc.) han probado que a todo sujeto normal se le puede determinar por la fricción de una porción sana de la piel con las hojas de primula o con su extracto activo (obtenido por Bloch y Steiner, Wourlisch) la misma sensibilización, de tal forma que en lo sucesivo al contacto con la planta tendrá la dermatitis primular característica. Es éste un ejemplo brillante de cómo un estado que espontáneamente sólo aparece en ciertas personas puede artificialmente provocarse en todas, dejando ver claramente el papel simplemente favorecedor de la disposición, y no su necesidad indispensable. En un estudio hecho por Sánchez Cuenca, Puig y yo, hemos podido comprobar que casi todos los molineros tienen más o menos intensa una sintomatología asmática y, desde luego, una sensibilidad a los productos de los cereales, sin duda por su parasitación secundaria, toda vez que son más intensos sus síntomas con el polvo de la limpia. Otros autores, como Berger, han hallado esto mismo, atribuyendo por esto a los alergenos de cereales una fuerza sensibilizante especialmente intensa. Con lo anterior no se anula la fundamental importancia de la disposición. Aun en un medio extraordinariamente rico en alergenos, en el que casi todos deberían tener sintomatología de hipersensibilidad, hay algunos que se exceptúan. Por ejemplo, la dermatitis venenata no puede provocarse nunca en los esquimales (Hennenberg). Curchsmann piensa que en el porcentaje de asmáticos al ursol influyen los factores de disposición, y existen algunos molineros que, expuestos al mismo polvo que a otros sensibiliza, ellos lo toleran perfectamente.

Para formarse más clara idea de las relaciones que ligan unos a otros los factores de producción de una enfermedad alérgica dentro de su complejidad, los exponemos a continuación en forma esquemática:

Disposición (diátesis alérgica) + Exposición (penetr. de los alergenos = Enfermedad alérgica (asma, coriza espástico, etcétera) (A).

ANALISIS DE LOS FACTORES

La disposición supone, como vamos a ver en seguida, una alteración funcional mal definida aún, de la que resaltan principalmente al lado de ciertos estigmas metabólicos (desequilibrio calcio-potasio, ácido-base, quizá desoxidaciones, etc.), una especial labilidad vegetativa principalmente en el sentido hipervagotónico; en su consecuencia, esta disposición puede estar condicionada por numerosos factores hereditarios o adquiridos:

Disposición.

- a) Factores endocrinos (congénitos o adquiridos).
- b) Factores metabólicos (ídem íd.).
- c) Factores neurodistónicos, etc. (ídem íd.).

La disposición y la exposición pueden participar en una intensidad variable, que se demuestra claramente en el esquema de la figura 3; allí vemos que si el factor disposición es intenso, aparece fácilmente, aunque el medio no sea muy rico en alergenos, la enfermedad alérgica (caso a); pero igualmente podemos representarnos casos en los que la disposición, o sea el estado diatésico preparatorio no sea muy marcado, en cuyo caso puede pasar desapercibida (casos e y f); pero aun en presencia del

factor alergénico puede persistir en un estado larvado de sensibilización así representable:

Disposición incompleta + Exposición = Estado alérgico equilibrado.

Un sujeto en estado alérgico equilibrado puede seguir uno de estos dos caminos: o permanecer toda su vida sin dar síntoma alguno de alergia, o si se pone en presencia de un medio extra-

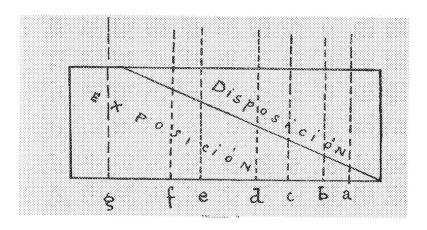


Figura 3.

ordinariamente rico en alergenos y en constante contacto con él (sobre todo ciertos alérgenos como los del polvo), aparecerá la sintomatología (asma, coriza, etc.), o bien si su disposición se acentúa por una crisis ulterior de su sistema vegetativo (neural, endocrino, etc.), revelarse la sensibilización; podemos de esta forma concretar las señaladas posibilidades:

- 1.º Estado alérgico equilibrado duradero.
- 2.º Estado alérgico equilibrado + Medio rico en alergenos = Enfermedad alérgica para éstos (B).
- 3.° Estado alérgico equilibrado + Crisis vegetativa (endocrina, neural, etc.) = Enf. alérgica (C).
- 4.º Estado alérgico equilibrado + Enf. localizada = Modalidad alérgica de la misma (D).

Un ejemplo de lo segundo:

Un enfermo nuestro, carpintero, tiene en una primera época de su vida, solamente un día, manifestaciones asmáticas con motivo de haber comido pescado (sardinas en malas condiciones); queda sensible a las sardinas, pero suprimiéndolas de la alimentación queda bien; ulteriormente, después de una época de intenso trabajo de aserrar, reaparecen los ataques, demostrándose una sensibilidad al polvo de las maderas. Casos semejantes referiremos numerosos luego; en ellos se prueba que la disposición creada por una sensibilización previa puede dejar al sujeto predispuesto a medias, no apareciendo su padecimiento hasta que vive en un medio rico en alergenos, sensibilizándose precisamente a éstos.

Un ejemplo de la tercera posibilidad:

Una enferma nuestra tiene una urticaria intensa durante un embarazo, que no sabe a qué atribuir; ésta toma ulteriormente el carácter de edema angioneurótico, se influía principalmente por la toma de pescados en malas condiciones y de otros aún frescos: mariscos, sardinas, boquerones; después, sin embargo, la presión sobre un punto cualquiera del cuerpo le determina un edema allí. Pasado el embarazo desaparece todo. Al próximo embarazo nos consulta por la repetición de los fenómenos, hasta el punto similares que reconoció el nuevo embarazo, porque se notó estos síntomas. Con inyecciones de un extracto de cuerpo amarillo desaparecen todos sus síntomas.

Más evidentes son todavía los casos de aparición siempre en una época del ciclo menstrual, como, por ejemplo, en el siguiente caso:

Una enferma de treinta y cinco años, que tiene hace dos años su primera manifestación en una intensa urticaria precedida de un intenso picor con placas grandes, que duran luego varios días, aparición reiterada en los tres y cuatro antes de la menstruación; desde entonces persiste con el mismo ritmo; en esta enferma hallamos una sensibilización a varios alimentos (merluza, pescadilla, en menor grado harinas de trigo, pan y patatas).

Ambos casos demuestran la existencia de sensibilizaciones indudables, que no se manifiestan sino cuando aparece cierta crisis vegetativa que favorece la disposición a la respuesta alérgica; es éste uno de los grupos más importantes de casos alérgicos.

Un ejemplo de la cuarta posibilidad:

Un enfermo que tiene una neumonía gripal grave que dura muchos días, quedando después un estado de bronquitis duradero, del que en el mes de marzo se hallaba ya bastante bien, pero al llegar el mes de mayo aparecen intensos ataques de asma; le hallamos en la exploración una sensibilización para el polen de olivo; refiere que su padre padeció también de asma. Evidentemente, este enfermo tenía un estado alérgico equilibrado, y bastó la existencia de una afección bronquial intercurrente en una época muy alergénica para que apareciera el estado.

Semejante es el caso de los enfermos que tienen un coriza espástico o un asma, en los que demostramos una cierta sensibilización; pero, además, un cornete hipertrófico o una desviación de tabique y desaparece todo al tratar esto.

Una vez expuesto lo anterior podemos comprender bien que el factor de realización (nosotros) o el estímulo asmático (Bal-awin), es decir, lo que determine la manifestación alérgica, pueda ser variable:

En el caso A, el factor de realización es el alergeno casualmente penetrado.

En el caso B, el factor de realización es la vida en medio muy alergénico.

En el caso C, el factor de realización es una crisis vegativa casual.

En el caso D, el factor de realización es una afección intercurrente.

En el caso D bis, el factor de realización es un estímulo cualquiera (afección digestiva nasal, etcétera, espinas).

Es así como comprendemos la diversidad de factores de realización posible dentro de la uniformidad de génesis de las alergias. Examinemos ahora algunos de estos factores de génesis, expuestos.

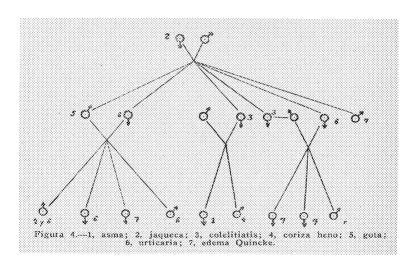
La herencia en los estados alérgicos.

La demostración de la importancia de los factores hereditarios corresponde ya a antiguos autores, sobre todo para ciertas de estas enfermedades. En lo tocante al asma bronquial, fué sostenida la influencia hereditaria, por ejemplo, por Cullen (1784), Andral (1865), Wymans (1872), Beard (1876), Salter, etc. En realidad, todos los clásicos del siglo pasado, al aceptar el término de Bazin, Lancereaux, Bouchard, etc., del artritismo o neuroartritismo, recogían la influencia hereditaria como principal en las enfermedades abarcadas (jaqueca, gota, asma, etc.).

Dentro va de los modernos conceptos del asma v enfermedades afines, defendieron también la existencia de un factor hereditario numerosos autores, Drinkwater (1909) y Longcope (1916), sobre todo. En los últimos años han sido muchos los autores que se han ocupado de esta cuestión. Es a Cooke y V. de Veer a quien debemos estudios más completos del problema; estos autores, estudiando 462 casos, hallaron 270 (o sea el 58,4 por 100) con herencia positiva; en tanto que el mismo examen en sujetos no alérgicos no permite hallar antecedentes de alergia en la familia sino en un 7 por 100 (Cooke y Spain), de lo cual se deduce claramente la influencia hereditaria. Numerosos autores han confirmado esta influencia hereditaria hallando cifras variables siempre alrededor de un 50 por 100 de casos en los que la misma podía demostrarse (Storm v. Leeuwen, Adkinson, Rackemann, Talbot, De Besche, etc., etc.). Otros han hallado cifras algo más bajas, como, por ejemplo, Piness y Miller (alrededor de un 30 por 100), Gould (el 37 por 100), Scheppegrell (también un 37 por 100 entre 1.000 casos) y nosotros alrededor del 25 por 100, si bien es posible que esta cifra deba ser algo más alta, debido a la frecuencia con lo cual los casos nos dieron muy vagas noticias de sus antecesores. Balyeat, en cambio, da una mayor frecuencia de herencia de los estados alérgicos (entre 1.000 casos encuentra un 54,1 por 100 de casos con herencia monolateral, y un 6 por 100 de herencia bilateral; por tanto, un total de casos de herencia de 60,1 por 100), mientras en los 403 casos normales estudiados, solamente se halla un antecedente alérgico en el 7 por 100.

Solamente Buchanan ha negado la influencia del factor hereditario en la producción de estas enfermedades, fundándose en la investigación de 110 personas que tenían antecedentes hereditarios de asma bronquial, no hallándose de ellos sino en 8 la

cnfermedad, en tanto que los 102 restantes no le padecieron y, en cambio, en un lote de 272 personas sin antecedentes de asma se hallaron 46 con asma y 226 sin él, no habiendo, pues, diferencia de frecuencia de la enfermedad entre los que no tenían y los que sí mostraban antecedentes familiares. Lo mismo sostiene en lo tocante a la alergia en general; en sujetos con antecedentes halla 36 no alérgicos y solamente 2 que lo eran, y entre los que no tenían ningún antecedente halló 28 alérgicos y 126 sin síntoma ninguno; estos resultados de Buchanan contrastan con los que uniformemente hemos hallado todos, y no son suficientes para negar la existencia del factor hereditario que debe darse por evidentemente probada. Ullmann, Bolten, Gänsslen y otros han analizado el factor hereditario en todos los estados que nos ocupan (complejos sindrómicos disvegetativos, paroxismos exudativos, etc., según cada autor), llegando a interesantes con-



clusiones. *Ullmann*, por ejemplo, ha estudiado varios casos cuyo padecimiento se manifestaba en diferentes generaciones, y ha averiguado la herencia en estos casos de ciertos estigmas característicos (la eosinofilia, los signos de desequilibrio vegetativo, herencia directa de la vagotonía, etc.).

Las referidas observaciones permiten afirmar, desde luego, la existencia en muchos enfermos de la herencia directa de la mis-

ma forma de manifestarse el estado alérgico, por ejemplo, familias de asmáticos o de polinosis, etc.; pero si atendemos exclusivamente a esto, el factor hereditario es menos perceptible y, además, nuestros informes son incompletos; es preciso no olvidar que en la herencia de estos estados se trata a menudo de la herencia indistinta de la diátesis alérgica, dándose lugar en unos casos al mismo tipo de manifestación y en otros a otro estado alérgico diferente; por ejemplo: en la descendencia de asmático podemos hallar casos de urticaria, edema de Quincke, coriza espástico, etc.; en la figura 4 se ve una familia, que reproducimos de Gänsslen, en la que esto se observa muy claramente, y en

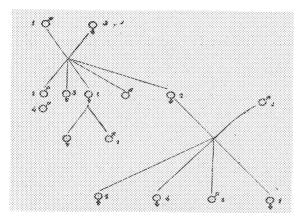


Figura 5.—1, asma; 2, urticaria; 3, jaqueca; 4, coriza

la figura 5 se observa un caso nuestro, elegido entre varios, por ser especialmente demostrativo. Ya hemos dicho que en la vida de los enfermos alérgicos alternan muchas veces la aparición de uno u otro estado alérgico, y esto solamente verdadero para

afecciones en el mismo aparato, tan estrechamente ligadas como el asma y el coriza espástico o el catarro eosinófilo, sino para manifestaciones más dispares, de órganos distintos. Por ejemplo, un enfermo frente al mismo antígeno una vez tiene asma, otras urticaria, otras jaquecas, etc.; de aquí que no deban extrañarnos estas diferencias que hemos marcado antes entre la enfermedad alérgica de los ascendientes y la localización de la tendencia alérgica heredada en los zigotes. Samson ha insistido además en la variabilidad ulterior refiriéndose a casos, por ejemplo, con asma primeramente, que después tienen solamente urticarias, etcétera. De todas formas, es muy verosímil que la misma tendencia del padre tienda a dominar, aunque no se dé absolutamente en

los hijos; es decir, de padres alérgicos, por ejemplo, con asma, los hijos alérgicos tienen más frecuentemente asma que otra modalidad de la alergia; así parece deducirse de las investigaciones de Clarke, Donally y Coca; en los alérgicos cuyos an-

tecesores tuvieron asma se halla este padecimiento con cuádruple frecuencia que la "fiebre del heno" pura, y al contrario. Un caso nuestro de observación reciente, que es el de la figura 6, es demostrativo en este sentido.

Aisladamente, es decir, para cada tipo de alergia, se demuestra la herencia tam-

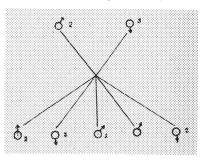


Figura 6.—1, asma; 2, polinosis; 3, urticaria.

bién con toda claridad. Por ejemplo, en lo respectante al asma es muy frecuente la observación, aun prescindiendo de la consideración de otras alergias; véase, por ejemplo, en la figura 7 un

Figura 7.—1, asma; 2, polinosis nasal; 3, jaquecas; 4, urticarias.

caso de nuestra observación.

En el edema angioneurótico de Quincke acontece lo mismo, existiendo una curiosa observación de Crowder y Crowder, que pudieron hallar la enfermedad en cinco generaciones, según reproducimos en la fiura 8. Lo mismo ocurre para la urticaria, jaqueca, gota, etc.,

según observaciones de numerosos autores, que no queremos examinar en mayor detalle.

Se ha discutido mucho acerca de si la herencia de los esta-

dos alérgicos sigue o no las leyes de *Mendel*, pareciendo desde luego que sí, aun dentro de la dificultad de hacer esta afirmación en el hombre, en el cual los casos observados no suelen serlo en número suficiente para librarse del error que trae la casualidad de la observación; sin embargo, es difícil dejar aclara-

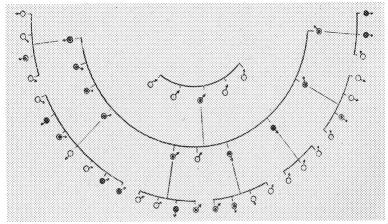
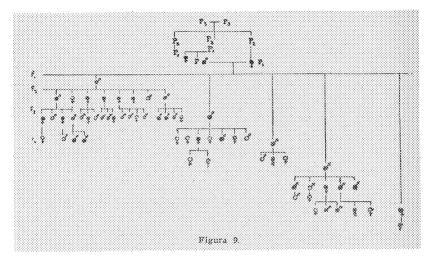


Figura 8.

do si se trata de un factor dominante o recesivo. Para Cooke y V. de Ver, se trataría desde luego de un factor dominante, fundados en los casos que estudiaron de herencia bilateral, en los cuales hallaron un 71 por 100 de casos alérgicos; sin embargo, es más probable que esto no sirva para hacer la afirmación, pues aun siendo recesivo, la herencia bilateral podría producir el mismo procento. Adkinson, que por el examen de sus 400 casos descubre la herencia en el 48 por 100, afirma que se trata de un factor recesivo. Es la misma la opinión de Smith, sacada de su observación en varios miembros de una familia de alérgicos que estudia en cinco generaciones, cuyo interesante cuadro creemos útil reproducir en la figura 9, de la cual se saca la misma impresión de factor recesivo cuando se considera como la herencia de una parte de alelomorfos "hipersensibilidad" y "no hipersensibilidad". Es, de todas formas, difícil hacer afirmaciones rotundas, porque incluso cabe la posibilidad de que no se trate de un gen sencillo (v. Lenz), sino de un gen complejo integrado por diferentes elementos que mendeleen independientemente. Se ha

tratado de averiguar qué relaciones habría entre la herencia de los grupos sanguíneos y la del estado alérgico, pero las investigaciones de *Levine* no permitieron llegar a conclusiones afirmativas. Se ha hablado, asimismo, de la herencia de la época de aparición de los trastornos (*Coca*), lo cual es también muy inconstante, siendo lo único positivo que cuando la herencia es bilateral la enfermedad alérgica se da a ver en una época más temprana (*Cooke* y *Spain*, *Balyeat*, etc.); pero es lo más probable



que esto no indique sino una disposición más intensa y, por tanto, una mayor facilidad de aparición al contacto con el medio alergénico.

Lo interesante sería depurar qué es lo que se hereda, pero es un problema muy difícil acerca del cual tampoco existe uniformidad de miras. Desde luego, lo que sí puede afirmarse es que no se hereda el órgano de respuesta y también que no se hereda directamente la especificidad de la sensibilización, es decir, que de padres sensibles, por ejemplo, a los polen puede haber hijos con la herencia alérgica, pero sensibles a otra cosa, un alimento, etcétera; esto destruiría por sí todo intento de pensar que sean las reaginas de *Coca* lo heredado, como se pretendió, y que el sujeto nazca sensible a una determinada cosa, aun sin haber entrado en contacto con el antígeno; para obviar esta dificultad,

Coca ha supuesto que lo que se hereda es el órgano reaginogénico; de otro modo, en el sujeto alérgico la producción de las reaginas correría a cargo de ciertos órganos, que no son los mismos que producen otros anticuerpos (precipitinas, anticuerpo anafiláctico, etc.); estos órganos, llamados "reaginogénicos", solamente tendrían actividad productora en los individuos alérgicos, siéndoles esta capacidad de producir reaginas conferida por la herencia, en tanto que en los sujetos normales no producirían reaginas. Tal hipótesis, que no se apoya en nada experimental, expuesta por su autor solamente para dar una base a su supuesto del origen constantemente hereditario de la atopía, está en franca oposición con los hallazgos de Rackemann, acerca de la producción de reaginas en los sujetos infectados por parásitos intestinales; cree Coca, sin embargo, que los sujetos que forman esas reaginas contra sus parásitos son atópicos congénitos para otra cosa y tienen por eso órganos reaginogénicos; pero sería necesario demostrar esto y, en cambio, las investigaciones de Brunner, Jadassohn, etc., haciendo la demostración de las reaginas constantemente por el método de Prausnitz y Kustner, aun en sujetos no alérgicos casualmente infectados por ascárides, son apoyo de la opinión contraria.

También se ha pensado que pudiera heredarse el anticuerpo, la reagina misma; pero esto haría suponer, puesto que las reaginas del hijo pueden ser para diferente substancia que las del padre, o una herencia de todas las reaginas imaginables, lo cual sería una reducción al absurdo, o bien un anticuerpo de los llamados heterogenéticos, semejante al de Forssmann (Adelsberger, v. Leeuwen).

Según es sabido, el antígeno heterogenético de Forssmann es conocido por la experiencia fundamental de este autor; al inyectar a un conejo extractos de órgano de cobaya, produce hemolisinas contra los glóbulos rojos de carnero; la substancia existente en los órganos del cobaya, que es capaz de provocar la producción de hemolisinas anticarnero, es el llamado antígeno heterogenético. Posteriormente se han descrito otros tipos de antígeno heterogenético, pero el mismo de Forssmann existe también en el hombre, sobre todo en los grupos sanguíneos 2 y 3 (Schiff); en consecuencia, cabría, dentro de las posibilidades, la existencia de propiedades heterogenéticas en ciertos alergenos (o núcleos

alergénicos, Samson), en cuya virtud, al heredarse el anticuerpo correspondiente, el sujeto respondiera a la penetración de otro antígeno que el que primitivamente sensibilizó con manifestaciones alérgicas.

Storm v. Leeuwen ha pensado que lo heredado en las alergias pudiera ser una especial hiperpermeabilidad de las mucosas en cuya virtud el sujeto se dejara penetrar por las proteínas o alergenos, sensibilizándose fácilmente. Sin embargo, esta hipótesis, que fué la que nosotros sentamos en nuestros trabajos de 1920 y 1924, actualmente no la compartimos; entonces hablábamos nosotros de que el factor hereditario fuera una hiperpermeabilidad intestinal, pero luego hemos visto que no es lo principal en el determinismo de la alergia la penetración del alérgeno sensibilizante, sino la disposición a ser sensibilizado. La dicha penetración podría parecernos antes una cosa más excepcional, dado el concepto que teníamos de la necesidad de una transformación completa en el aparato digestivo de las albúminas extrañas, para evitar la producción de anticuerpos que, en otro caso, debería suceder siempre; para Widal y su escuela, las porciones absorbidas sin completa desintegración serían retenidas por el hígado en virtud de su función proteopéxica, y solamente cuando éste cejara en su cometido por insuficiencia funcional sería verosímil la sensibilización (prueba de la hemoclasia digestiva), haciendo entrar un estado de insuficiencia hepática en la producción de las sensibilizaciones que no se ha podido confirmar ulteriormente, en primer lugar por la no especificidad de la prueba de la hemoclasia digestiva, y en segundo término por haberse probado en los últimos tiempos que es constante y normal que parte de las proteínas injeridas pasen sin transformar al círculo (investigaciones de Brunner y Walzer, Sussmann, Davidson y Walzer). Estos autores utilizan la sangre de sujetos sensibles al pescado, por ejemplo, o al huevo, y hacen en el sujeto normal la transmisión por el método de Prausnitz-Kustner, viendo hacerse positiva la reacción cuando al sujeto se le administran por la boca el pescado o el huevo, respectivamente, prueba de la absorción sin transformar de es tas proteínas; además, han medido el tiempo que tarda en apa recer la reacción en el sujeto normal y en los alérgicos, viendo. no una mayor rapidez de absorción, sino, por el contrario, más

bien una lentitud mayor en la misma (1). La hipótesis, pues, de una mayor permeabilidad debe ser abandonada, así como la suposición de *Bloch*, que tiene muchos puntos de contacto con ella, según el cual los intersticios celulares tendrían una anormal permeabilidad, dejándose fácilmente penetrar por los alergenos en virtud de esta peculiaridad hereditaria, a la cual opone justamente *Doerr* que una vez probada la transmisibilidad pasiva de la alergia y la existencia de los anticuerpos respectivos, no puede explicarse la repetición de los paroxismos de ese modo.

Parece lo más probable que lo transmitido hereditariamente en los alérgicos no sea sino cierta "irritabilidad o estado de desequilibrio de su sistema vegetativo", en cuya virtud ante una sensibilización, más fácil ya por este hecho, quede establecida la modalidad alérgica. Así se explicarían los casos exactamente semejantes, en los cuales sin carga hereditaria alguna aparecen los mismos síntomas. Este deseguilibrio de todo el sistema vegetativo permitiría una más fácil sensibilización. Apenas recordemos la importancia de sus diferentes componentes en la producción del choque anafiláctico experimental: los órganos incretorios (sobre todo el tiroides, Houssay y Sordelli, Lanzemberg y Kepinow, las suprarrenales, etc.), el tono del vago (Garrelon y Santenoise, etc.), el equilibrio iónico (K/Ca y II/OII, principalmente), sin analizar los detalles, lo cual hacemos más adelante, esta afirmación parecerá lógica. El estado irritable del sistema vegetativo en total hace más fácil la sensibilización y la perdurancia de la misma, siendo a su vez mantenido en esa situación por la alergia misma. Un sujeto sensible sin síntomas. cuando accidentalmente (por una alteración endocrina, por ejemplo) obtenga este estado de labilidad vegetativa, hará manifiesta su sensibilización. Un sujeto no tarado hereditariamente quedará también en situación semejante por una enfermedad intercurrente, etc.

⁽¹⁾ Recientemente hemos podido presentar en nuestras lecciones una enferma en la que probamos el fenómeno utilizando suero de un sujeto sensible a los huevos. Este método ha sido utilizado últimamente como método de prueba (Fernanslösung, desencadenamiento a distancia) por Walzer y otros (Urbach, etc.).

Numerosos autores han sostenido algo semejante con variaciones de matiz. R. Schmidt habla de una hiperirritabilidad constitucional, no específica, previa a las sensibilizaciones que la fijen en un determinado sentido; Hurst ha sostenido también que la base de los estados que nos ocupan es la hipersensibilidad neural hereditaria, situándola más bien como hiperestesia de un hipotético centro rector de las respuestas vegetativas. En general, todos los autores han confirmado la existencia de una serie de peculiaridades o estigmas vegetativos en la constitución asmática que forman probablemente su base disposicional. Por nuestra parte, hemos observado en familias de alérgicos estos mismos estigmas aun en sujetos que no tenían ninguna manifestación clínica de sensibilización (eosinofilia, hipertono del vago, etcétera). Bauer ha pensado que en la herencia de estos estados juegue un papel la transmisión de diferentes factores: un componente neuroartrítico, otro exudativo y otro paratireósico (constitución hipoparatiroidea); aunque en sus detalles es confusa y poco explícita esta opinión, sin embargo contiene en sí la necesidad de alteraciones incretorias y vegetativas. El propio Lenz duda si lo heredado es en estos casos directamente el asma o más bien la hipertonía del vago.

En resumen: aunque es preciso ulterior estudio, concluímos a este respecto:

- a) Que hay una influencia hereditaria no indispensable, pero existente, alrededor de un 50 por 100 de los casos de alergia.
- b) Que posiblemente se trata de la herencia de una propie dad como carácter recesivo frente a la no hipersensibilidad que sería dominante.
- c) Que es lo más probable que lo heredado sea un estado de hiperexcitabilidad o estigmatización vegetativa en cuya virtud se facilite la sensibilización y, por tanto, la creación de la enfermedad alérgica.
- d) Este mismo estado preparador de la sensibilización pue de no deberse a la herencia, sino adquirirse ulteriormente por el sujeto (disposición adquirida, cuyo análisis nos ocupa a continuación).

La disposición alérgica adquirida (factores fenotípicos de la diátesis).

Existen muchas dificultades, como hemos visto, para explicar satisfactoriamente de qué modo se efectúa el influjo hereditario en las diátesis alérgicas, y estas mismas dificultades son también patentes cuando se trata de establecer el mecanismo de la producción de esta tendencia en sujetos no dispuestos hereditariamente; lo que no cabe duda es que esta tendencia necesita crearse, puesto que ya hemos dicho repetidas veces que no basta con la penetración de los alergenos, sino únicamente en casos de determinados alergenos muy activos y abundantes con los que por su profesión o lugar de vida el enfermo tenga que mantener un contacto muy estrecho. Es de pensar que el desequilibrio de la persona vegetativa pueda ser el modo de disponer al estado alérgico diferentes circunstancias acerca de cuyo papel en clínica no puede dudarse.

Desde un punto de vista experimental, está ya establecida la importancia del sistema vegetativo en la producción de los shocks; así debe interpretarse el hecho mencionado por Friedberger de impedirse el choque anafiláctico por la vagotomía, cuyo resultado confirmaron también Garrelon y Santenoise a condición de que dicha vagotomía sea alta, pues de lo contrario los efectos no se manifiestan. El efecto impediente sobre los shocks de ciertos fármacos, que o bien paralizan el vago (atropina, experiencias de Auer y Lewis, Friedberger y Gallambos, etcétera) o bien excitan el simpático (adrenalina), tiene exactamente la misma significación.

Pero es lo cierto que el choque alérgico y anafiláctico dan lugar a su vez, secundariamente, a un estado de hipertonía vagal; ya hemos dicho antes hasta qué punto la sintomatología de la anafilaxia es equivalente a la excitación del vago y cómo en realidad los estados que venían comprendiéndose como de vagotonía resultan a la luz de nuestros nuevos conocimientos como una manifestación de la alergia. De aquí que, si bien existen en todos los enfermos alérgicos, y más adelante se hace un análisis detallado de ello, trastornos del sistema nervioso vegetativo, sea tan difícil saber hasta qué punto son secundarios a la alergia y desde

dónde podrían considerarse como previos, es decir, como disponentes precisamente a la misma. Si bien es cierto que la alergia ya establecida deriva el equilibrio neurovegetativo por sí, ¿cómo explicarnos la evidente acción de ciertas disfunciones incretorias intercurrentes en la aparición de estados alérgicos si no es porque éstas creen una disfunción vegetativa predisponente?

La importancia patogénica de ciertos estados de disfunción endocrina en las alergias es una cosa bien establecida. Desde el punto de vista experimental, existen ya algunas pruebas, aunque en algunos puntos aparezcan contradictorias, sin duda alguna por la complejidad del problema. En lo respectante, por ejemplo, a la glándula tiroidea el efecto es más claramente existente. Lanzemberg y Kepinow hicieron constar la imposibilidad de sensibilizar a los perros, a los que se efectuó la tiroidectomía total, bastando en cambio la persistencia de una corta porción de la glándula para que aparezcan; Houssay y Sordelli han visto que el comportamiento de los animales es variable según el caso; así, en el conejo tiroidectomizado no se puede provocar el choque, siendo en cambio de gran intensidad, a pesar de la tiroidectomía, en el perro; Garrelon y Santenoise también probaron esta importancia del tiroides, atribuyéndola principalmente a la producción por el tiroides de una substancia que facilita la vivacidad de la respuesta anafiláctica; el efecto de la doble vagotomía alta creen ellos que sea explicable principalmente precisamente por suprimir la inervación excitante de la secreción de dicho producto. No es, sin embargo, tan esquemático el problema, y no creemos que pueda hablarse de una substancia tiroidea que facilite la sensibilización, porque se da el caso curioso de que en tanto los anteriores autores probaron que la etiroidización suprime el ataque, otros, por ejemplo Savini y Pistocci, vieron disminuir la facilidad para sensibilizar cuando administraban extractos tiroideos. Es posible que puedan aunarse todos estos resultados dispares si se atiende a lo expuesto por Kepinow, a saber: que si bien es verdad que la destiroidización total impide el shock, la administración de un extracto tiroideo a estos animales favorece su aparición hasta cierta dosis, pasada la cual no se manifiesta va este efecto.

Clínicamente pasa lo mismo: los sujetos hipotiroideos pueden, por el hecho de serlo, quedar orientados en la respuesta alérgica; tal es el caso curiosísimo publicado por Widal, Abrami y L. de Gennes, de una enferma sensible al polen de las rosas que por el extracto tiroideo quedaba sin accesos aun en presencia del alergeno, pudiéndosele, según se diera o no el extracto, provocar el estado de alergia o suprimirle. En cambio, como vamos a ver, existen una gran cantidad de casos en los cuales es precisamente el hipertiroidismo el factor importante. Esto hace pensar que más bien que una acción directamente aumentadora del choque del increta tiroideo, debe hablarse de que el desequilibrio glandular por disfunción del tiroides (tanto en el sentido hiper como en el hipo) favorezca la aparición del choque. En general, se tiene demasiado poco en cuenta que la disfunción en uno u otro sentido de una glándula endocrina, dada la estrecha relación funcional de unas y otras, crea una alteración funcional en las restantes: Marañón ha insistido en este hecho, fundando en ello su consideración de la edad crítica: en efecto: ésta no puede ser mirada de un modo simple, creyendo que todo lo que en ella se manifiesta es directamente la consecuencia de la hipofunción ovárica, sino que muchos de sus síntomas debe reconocerse que proceden de la hiperfunción consecutiva del tiroides y de las suprarrenales, etc. La disfunción tiroidea, en uno u otro caso, se traduciría igualmente por un desequilibrio endocrino y, por consiguiente, del sistema vegetativo, favorecedor del choque. Es por esto por lo que no puede pensarse ante un caso de asma hipertiroideo por ejemplo, que el hipertiroidismo ha producido el asma, y situar, como lo hacía el mismo Widal y otros autores, el asma endocrino frente a los asmas anafilácticos: todos ellos son igualmente alérgicos, siendo en estos llamados endocrinos la alteración de la secreción interna el proceso disponente a la sensibilización o revelador de un estado alérgico larvado. Tiene precisamente en este sentido gran valor el mencionado caso de asma hipotiroideo de Widal, Abrami y Gennes; cuando la enferma estaba tomando tiroides la sensibilización existía, y, sin embargo, no se manifestaba aunque se pusiera en contacto con el alergeno (estado alérgico larvado), y bastaba la supresión del mismo

para que ante el desequilibrio creado el asma aparezca, el cual, naturalmente, no aparecía sin la presencia del alergeno (el polen de la rosa en este caso). Reconocer en la práctica la existencia de un factor endocrino en un estado alérgico es fundamental y orienta en sentido provechoso la terapéutica muchas veces; pero no debe olvidarse que hay además un estado de sensibilización que deberá buscarse y filiarse.

Clínicamente, los casos de alergia influída por el tiroides son relativamente frecuentes; Bottner demostró las relaciones entre el Basedow y el asma; Levi y Rostchid también encontraron en numerosos asmáticos la inestabilidad tiroidea, y otros muchos autores (Montcorgè, Nicoll, Marañón, Carrasco Cadenas, nosotros, Widal y Abrami, Cordier, Mouhnier-Kuhn, Curchsmann, Danielopoulo, Galup, etc., etc.) han publicado observaciones demostrativas de la coincidencia de asma e hipertiroidismo. Los casos de Widal y Abrami (cuatro observaciones) tienen el valor de un experimentum crucis; en ellos se observa la aparición del asma coincidiendo con un estado hipertiroideo demostrado, las oscilaciones clínicas paralelas de uno y otro estado, y la desaparición de los accesos rebajando la actividad funcional del tiroides por la radioterapia.

El aumento del metabolismo basal existente en los asmáticos aun fuera de las crisis (Galup); el excesivo efecto dinámico específico en semejantes casos (Pollitzer y Stoll), e incluso la aumentada resistencia al acetonitrilo, o reacción de Reid-Hunt, propuesta por Bergmann, y demostrada como positiva en gran número de asmáticos por Oehme, podrían ser otras tantas pruebas de la participación en muchos asmáticos de un factor hipertiroideo, que actuaría, como ya hemos dicho, en el sentido de favorecer o disponer a la sensibilización.

Al lado del tiroides la glándula cuyo influjo sobre estos estados más claramente se manifiesta en clínica es la de la glándula genital femenina, originando los tipos clínicos de alergias (asma o urticarias, etc.) premenstruales cíclicas, del embarazo, de la menofanía o del climaterio, siendo, sin duda alguna, entre ellas las más frecuentes las alergias cíclicas premenstruales y la alergia de climaterio. En cierto modo, podemos afirmar que todos estos estados tienen una misma génesis. Se viene hablando de ma-

nifestaciones de la insuficiencia ovárica. Es preciso, sin embargo, como recientemente exponíamos en una conferencia, modificar radicalmente el concepto de insuficiencia ovárica a la luz de nuestros nuevos conocimientos sobre la fisiología de esta increción; en realidad, más bien que de insuficiencia ovárica en sentido absoluto, debe hablarse de insuficiencia de la fase folicular, o luteínica, de la función ovárica, y el criterio de medir la insuficiencia ovárica por la disminución de los menstruos es evidentemente falso, toda vez que existen polimenorreas e hipermenorreas de origen hipofuncional (luteínico). Lo importante es que, por ejemplo, en el climaterio hay una primera fase en la cual los fenómenos existentes (que son los que corresponden a la mal llamada insuficiencia ovárica del climaterio) corresponden evidentemente a la disfunción ovárica y trastornos consecutivos de otras glándulas, sobre todo al hipertiroidismo menopáusico, solamente que la disfunción ovárica no es hipofuncional, sino hiperfuncional folicular ("fase polihormonal del climaterio"). B. Zondek, a quien se deben tan importantes estudios en esta cuestión, ha demostrado la existencia de tres fases en el climaterio: una, polifoliculínica; otra, poliprolánica, y una tercera, oligohormonal (hipofunción folicular y del lóbulo anterior de hipófisis). Pues bien, es en la primera fase, en la polifoliculínica, cuando habitualmente existen los mayores trastornos vegetativos en estas enfermas y cuando aparece ese tipo de asma llamado climatérico; tanto de éste como de otras alergias que se presentan en esa época hemos publicado ya algún caso (asma, gota, urticarias), así como Marañón y Carrasco Cadenas entre nosotros, y Curchsmann, Levi, Moncorgè, Mouhnier-Kuhn, etc., en otros países. La opoterapia ovárica total puede ser útil en muchas de estas enfermas; pero en otras resta sin efecto, desapareciendo en cambio sus manifestaciones algún tiempo después espontáneamente (fase oligohormonal) o por el tratamiento regulador del sistema vegetativo, o la desensibilización. En la fase premenstrual existen, según nuestras observaciones, las mismas alteraciones funcionales, hasta el extremo de poderse decir que la fase premenstrual es como un climaterio en miniatura que se reitera cada mes. Los estudios de la riqueza en foliculina han probado a los mismos Zondek

y Aschenheim la existencia de un aumento de función folicular en estos momentos comparable al climaterio; el M. Basal (y por tanto la función tiroidea), el equilibrio iónico (Ca/K), el estado de los coloides plásmicos, del metabolismo acuoso, etcétera (estudios de la escuela de Seitz, Eufinger, etc.), y en resumen del equilibrio vegetativo, experimenta en estos momentos premenstruales las mismas alteraciones que en el climaterio, y constituyen sin duda la base de los casos de aparición clínica de la alergia que revelan, a través de la disposición intermitente a ello, la sensibilidad a determinado alergeno. En cuanto a ciertos casos de amenorrea coincidentes con una de estas manifestaciones, que desaparecen cuando vienen de nuevo los menstruos, tienen una génesis hipofolicular o hiperluteínicas

Curchsmann ha supuesto también que ciertos enfermos con asma endocrino podrían en realidad estar sensibilizados a proteínas resultantes de la actividad de una glándula que pasaran al círculo actuando como proteínas heterólogas; suposición que, aunque no perfectamente probada, no deja de tener interés, dada la existencia de otros alergenos igualmente engendrados en el organismo mismo del alérgico (sensibilidad a la propia piel, demostrada S. v. Leeuwen; asma por sensibilización para la caspa del mismo psoriasis padecido por el enfermo, Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca, etc.).

El papel de otras glándulas incretorias no está perfectamente averiguado, aunque se conciba a priori que puedan participar en el desconcierto vegetativo de ciertos de estos enfermos. La hipófisis ha sido algunas veces incriminada (caso de Curchsmann con acromegalia); las suprarrenales, también; en vista de la hipertonía vagal que una insuficiencia funcional de estas glándulas debería acarrear, numerosos autores dan a esta hipotética hipofunción suprarrenal un papel fundamental en la génesis de todas las alergias; así Bolten, para quien la insuficiencia suprarrenal causaría la simpatoastenia determinante de la diátesis; así también para Hurst y para muchos otros. Pero es curioso que se observe raramente un Adisson con asma; nosotros no lo hemos visto nunca, y que no exista ninguna prueba convincente de este hiposuprarrenalismo, que consideramos in-

fundado aceptar. En lo que corresponde a las paratiroides, Bauer ha insistido en una constitución hipofuncional de estas glándulas (acompañada de hipocalcemia) que dispondría al asma, y Curchsmann ha viso casos de asma con alternancia de ataques tetánicos; siendo también interesante recordar la llamada por Lederer "broncotetania" de los niños espasmófilos, que guarda una evidente relación con el asma. En este sentido, son también de desear ulteriores investigaciones.

La observación clínica nos ha demostrado que existen muchos casos, conforme han visto numerosos autores, de sensibilización a una determinada substancia alimenticia, sin que aparezca ningún síntoma sino cuando el sujeto la injiere (por ejemplo, huevos, etc.), teniendo entonces ataque de gran intensidad unas veces, como asma o urticaria; otras, teniendo una gran intensidad y gravedad, con manifestaciones múltiples simultáneas (gran urticaria con asma, edema extenso, hipotensión, debilidad circulatoria, estado de colapso más o menos intenso, etc.), y son precisamente estas formas de idiosincrasias las que más estrecho parentesco tienen con la anafilaxia, hasta el extremo de poderse distinguir, como lo han hecho Richet (hijo), Laroche y St. Girons, con el nombre de anafilaxia alimenticia. Entre sus manifestaciones y las de otros estados alérgicos, en los que la reiteración y la cronicidad es más manifiesta, hay una marcada diferencia. Casi siempre el enfermo aprende pronto la substancia a la cual es sensible y la suprime (la aspirina, el piramidón, los huevos, la fresa, el pescado, etc.), pudiendo quedar entonces sin manifestación ninguna ulteriormente. Pero nuestras observaciones nos permiten afirmar que en muchos sujetos el hecho de haberse sensibilizado de esa forma a una substancia confiere a su organismo una nueva modalidad de respuestas, una disposición adquirida por esta vía para ulteriores sensibilizaciones. Ya hemos mencionado anteriormente el caso de asma con muerte en un cabrero sensible a los huevos que se sensibilizó ulteriormente al pelo de las cabras (el alergeno más abundante en su medio), y también de pasada algunos casos, y otros serán referidos en otros capítulos, en los que vimos esta existencia de un asma por ejemplo, para el polvo de la casa en una portera, para la madera en un carpintero, para las bacterias

bronquiales en otro enfermo, para los alergenos del clima marítimo en otro caso, etc., etc., averiguando en el estudio ulterior de los mismos otra sensibilización anterior que no se veía clínicamente porque el enfermo evitaba todo contacto con aquel antígeno (sensibilidad a las sardinas, a todos los pescados no frescos, a los huevos y a la aspirina, respectivamente). En general, es evidente que todo asmático puede ir aumentando a la larga la zona de su sensibilización; pero estos casos tienen un especial interés, porque se da el caso de una sensibilización infantil sin otro motivo que una afección intercurrente; por ejemplo, intestinal, y es bajo esa base como se va a crear ulteriormente la sensibilización y la respuesta alérgica, propiamente dicha. El tipo de asma que Cook ha llamado tipo aspirínico del asma, estudiado después por S. v. Leeuwen con el mismo nombre, puede indicar que por su sensibilidad a la aspirina se sensibilizó ulteriormente a otros alergenos; estos casos hemos observado que son de una gran contumacia, y en ellos no es raro que una vez obtenida la ausencia de síntomas por alejamiento del alergeno o desensibilización, se sensibilicen ulteriormente a otra cosa. Vaughan mismo hace ya notar que una sensibilización, aunque no da síntomas, creando un estado alérgico equilibrado, puede ulteriormente darlos al sensibilizarse va más fácilmente el sujeto a otra cosa. Los estudios de Walzer (citados por Coca) recientemente, parecen indicar una más fácil producción de reaginas frente a determinado alergeno por los sujetos que ya tenían una idiosincrasia anterior, aunque no estuviera manifiesta. Para nosotros, una causa de disposición a sensibilizarse es la sensibilización anterior a otra proteína, que alteraría las funciones orgánicas, orientándolas en el sentido alérgico. Es muy probable que el destino ulterior de un sujeto que se sensibilizó a algo, aunque no dé síntomas por suprimir dicha substancia en su vida o por mantenerse equilibrada su sensibilización dependa de la vida que ulteriormente haga, sensibilizándose fácilmente y tornándose un alérgico manifiesto si vive en un medio muy alergénico (molinería, cuadras, climas marítimos ricos en alergenos, comarcas con abundante polen; ciertas industrias, como peletería, etc.), o restando sin síntomas si no se coloca nunca en medio propicio.

A menudo hemos pensado asimismo que, puesto que un estado alérgico determinado puede crear la disposición a sensibilizarse a los alergenos que más abunden en el medio en que el sujeto vive, dada la existencia de una alergia en el curso de determinadas infecciones, la aparición de estados alérgicos como consecuencia de las mismas debería ser una cosa esperada. No podemos dudar que existen alergias exclusivamente debidas a la sensibilización a ciertas bacterias, y ya atacaremos este problema en el capítulo XII, dedicado exclusivamente a ello; pero lo que más interesa averiguar ahora es si un sujeto que padezca una determinada enfermedad provocadora de reacción alérgica en el organismo no se bastará de por sí para conferir a éste la modalidad alérgica y favorecer su sensibilización ulterior. Y nuestras observaciones nos tienden a responder afirmativamente, dando por nuestra parte una gran importancia a la existencia de infecciones anteriormente padecidas, y a la cabeza de ellas a la tuberculosis, en la producción de las alergias. En el capítulo XIII tratamos con mayor amplitud este problema de la relación de la tuberculosis al asma, cuyos conceptos son extensibles a todas las restantes alergias (urticarias, edema angioneurótico, eritema nudoso, etc.). Clínicamente, la existencia de una lesión tuberculosa sin manifestaciones clínicas de enfermedad tuberculosa. pero con evidentes signos de actividad alérgica (modificaciones de la fórmula hemática, del estado neurovegetativo, del equilibrio albúmina-globulinas en el plasma, cutirreacción a la tuberculina, etc.), es un hallazgo muy frecuente, hasta el punto de que nosotros encontramos semejantes manifestaciones en un 60 por 100 de los asmáticos que hemos estudiado; son éstos, al lado de los resultados terapéuticos, argumentos que permiten pensar en esta posibilidad. Pero además de esto, no puede perderse de vista la importancia notable de los fenómenos de alergia en la tuberculosis, según allí demostramos, y la necesidad de conceptuar estas alergias bacterianas, si bien distintas en sus detalles, de una estrecha analogía con los estados alérgicos en general. La sensibilidad a la tuberculina en la piel es ya un dato, pero no indispensable, por lo cual los autores que han negado esta significación a la alergia tuberculínica, fundados simplemente en transmitir pasivamente la sensibilidad a la tuberculina, no están

severamente apoyados; conforme puede ocurrir en las alergias de otra naturaleza, se da una disociación entre la riqueza en el suero de anticuerpos alérgicos y la transmisibilidad del fenómeno cutáneo: aparte de esto, la traslación pasiva de la sensibilidad tuberculínica ha sido lograda desde luego. Zinsser y Müller han probado esta posibilidad de transmitir al cobaya la sensibilidad frente a la tuberculina de un animal infectado, si bien unos sueros se prestan más que otros, dependiente esto de la casual riqueza en anticuerpos o erginas que hallemos, y nosotros (Jiménez Díaz y S. Cuenca) hemos publicado el resultado positivo de esta transmisión lograda con líquido pleural. Por otra parte, las investigaciones de Schilling y Hackentahl están libres de objeciones, y estos autores pudieron demostrar, por el método de Schultz y Dale, de la tira uterina, contracciones de ésta cuando, procediendo de un animal tuberculoso, se ponía frente a un extracto de bacilos tuberculosos. No nos interesa por el momento entrar en el caso experimental y especulativo de si la alergia tuberculosa es la consecuencia de la formación de otros cuerpos, "erginas", diferentes de los anticuerpos anafilácticos en la tuberculosis, discusión que es al fin y al cabo la misma que Coca ha planteado en general en la discusión del problema de anafilaxia y atopía; Zinsser mantiene aquí que la anafilaxia para los productos tuberculosos es diferente a la alergia tuberculínica, e incluso determinada por tipos diferentes de anticuerpos, y aun producida en diferentes tejidos. Pero esto nos importa ahora menos que el dejar sentado que la infección tuberculosa, aun sin manifestaciones clínicas de enfermedad y sí solamente con las que son atribuíbles a la sensibilización a los productos bacilares, desarrolla un estado alérgico que tiene muchos puntos de contacto con las alergias determinadas por otras substancias. Existirán, pues, sin duda, a nuestro parecer, casos de alergia tuberculínica simplemente en los que al ingreso de productos bacilares reabsorbidos del foco responda el sujeto con un paroxismo alérgico (urticarias y otras manifestaciones de la piel, nefritis por angiopasmo, asma tuberculínico, etc.); pero lo que será más frecuente es que, conferida al sujeto la modalidad alérgica por la infección tuberculosa, y modificada su responsabilidad y su equilibrio vegetativo

por el hecho de la misma, queda dispuesto a sensibilizarse a alergenos de su ambiente. En estos casos, ulteriormente el proceso tuberculoso puede perder toda su actividad, calcificarse, etc.; el sujeto queda un alérgico simplemente, pero su disposición a ello fué primitivamente conferida por la alergia tuberculosa; reparando ahora en la enorme frecuencia de esos estados de alergia por un pequeño foco tuberculoso se comprenderá qué gran importancia puede tener en la génesis de los estados alérgicos la infección padecida; siendo hasta tal punto cierto esto, que para nosotros es la tuberculosis un factor importantísimo que debe investigarse y tenerse presente.

Quizá el tiempo pruebe alguna influencia en este mismo sentido de otras infecciones; pero es poco lo que hoy podemos decir a este respecto. Los fenómenos de alergia van tomando cada vez más importancia para explicar muchas cosas, antes inaclarables, de la sintomatología y evolución de determinadas enfermedades infecciosas, y la existencia de anticuerpos alérgicos, verdaderas reaginas, en estos casos puede darse como probada; ya lo dijimos antes con respecto a ciertos parásitos (ascaris, etc.), según han probado Rackemann, Jadassohn, etc.; como es cierto para la reacción de hipersensibilidad a la maleína transferible al sujeto sano (Nissl), etc.

Un nuevo problema se abre actualmente dentro de la génesis de los estados alérgicos con la demostración por Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca de la posibilidad de que el hombre se sensibilice a productos de focos de enfermedad de su propio organismo. Nosotros observamos y publicamos un caso de un enfermo sensible a las escamas de su propio psoriasis, causa de un asma intensísimo, que curamos con el tratamiento de su psoriasis y la desensibilización por un extracto obtenido con dichas cutículas. Posteriormente, Storm v. Leeuwen, estudiando más detenidamente las reacciones de ciertos asmáticos a un extracto de la caspa, ha demostrado que se trataba (nosotros creemos que en algunos de ellos, sin saber hasta dónde podrá generalizarse el hecho) de una verdadera sensibilización a los productos (a alguna desconocida substancia) de la propia piel, puesto que aun después de raspada la capa córnea hasta su desaparición, comprobada al microscopio, los extractos de ca-

pas subsiguientes demostraron la misma actividad de reacción. Este hallazgo creemos que es de la misma naturaleza que el de nuestro caso. ¿Cabe, entonces, la posibilidad de que la enfermedad local de un órgano acarree una sensibilización a sus productos que actuarían como heterólogos? Podría argüirse que una vez desaparecida la afección local cesarían los fenómenos alérgicos, pero es que cabe pensar que el hecho de esta primera sensibilización creara de por sí, por las mismas razones que hemos expuesto antes, la disposición a otras sensibilizaciones ulteriores. Así ocurrió justamente en nuestro caso de asma y psoriasis; curado de su asma ha permanecido durante dos años; al cabo de ese tiempo entra a trabajar en una fábrica de harinas, en la cual le encomiendan la limpieza de los molinos y, sobre todo, del departamento de limpia, que hacía mucho tiempo que no se había tocado; a los pocos días de esta ocupación tiene una noche ataque de asma, que se repite en las noches sucesivas, entrando en un estado asmático del cual se libera al dejar la ocupación y trasladarse a nuestra clínica; allí demostramos su sensibilidad a estos productos al tiempo que a los extractos de ciertas bacterias bronquiales, quedando ulteriormente al abandonar esa ocupación perfectamente; no cabe duda que este hombre, frente a un medio rico en alergenos, queda especialmente dispuesto a sensibilizarse. Cabe ahora preguntarse si la reacción, tan frecuente en los asmáticos a los extractos de caspa, que es supuesta por S. v. Leeuwen, como una sensibilización ulterior en un alérgico, no será en muchos casos la sensibilización primitiva que preparó la sensibilización al alergeno clínicamente dominante.

La importancia de alteraciones funcionales del hígado en la génesis de los estados alérgicos, a la que algunos autores, fundados en las demostraciones de Widal acerca de la hemoclasia en los hepáticos han dado gran importancia, no está ni mucho menos demostrada. La prueba propuesta por el genial clínico francés ha sido probado ulteriormente que no tiene valor por aparecer lo mismo con substancias no proteicas (Schiff y Stransky, Glaser, nosotros, etc.); Jiménez Díaz y Espejo y G. de Avellaneda publicaron sus observaciones acerca de las variaciones espontáneas de la leucocitosis y su amplificación en cier-

tos estados vegetativos con producción de leucopenia intensa por diferentes estímulos, y entre ellos, naturalmente, el digestivo, que explicarían estos hallazgos falsamente interpretados como de insuficiencia hepática. Algunos autores han dado un cierto papel al hígado, como, por ejemplo, Sedillot, que considera al asma como "paroxismo uricémico de origen hepático", hipótesis que no salen del terreno de tales sin que puedan llamar en su ayuda un fundamento sostenible.

Poco puede decirse en el momento actual, por más que pueda tener cierto interés en lo futuro, acerca del papel del bazo en la génesis de estos estados, hasta hace poco solamente basado en los resultados alcanzados, a veces brillantes (v. Waldbott y otros citados en el capítulo de terapéutica), con la radioterapia excitante de esta glándula. Actualmente, sin embargo, tenemos algún mayor fundamento que los hallazgos de Mayr y Moncorps; si la extirpación del bazo se acompaña de una reacción eosinófila, estos autores han probado que en los estados de eosinofilia sanguínea ésta se puede hacer desaparecer simplemente por las inyecciones de extracto de bazo; es éste un hallazgo muy interesante que precisa ser comprobado y más ampliamente estudiado, actuando en cierto modo como reforzante el resultado brillante que se ha comunicado recientemente de los extractos no proteicos de bazo en los eczemas, comprobados en tres casos nuestros de urticaria, así como en otro de nuestro querido amigo el Dr. Maortua, ambos prontamente curados con el extracto esplénico. Barrio de Medina entre nosotros también ha publicado resultados favorables.

Tampoco puede aún saberse nada de las posibles relaciones entre la riqueza de la alimentación en vitaminas, toda vez que contamos sólo con la observación de Sartoris, que afirma que la sensibilización en los animales se hace más fácil en los animales en avitaminosis.

Examinado lo respectante al factor disposición, estudiemos ahora el factor exposición.

CAPITULO VI

El factor exposición en la alergia.—Estudio general de los alergenos: enumeración, clasificación y naturaleza de los mismos. Condiciones de penetración.

Las substancias que pueden actuar como alergenos son tan numerosas, que actualmente podemos decir que no existe limitación en las mismas. Durante cierto tiempo, aparte de ciertas idiosincrasias, cuya naturaleza aparecía más difícil de enjuiciar (como los casos de hipersensibilidad frente a ciertos fármacos: aspirina, quinina, ipecacuana, etc.), se consideraron las idiosincrasias como fenómenos anafilácticos y, por tanto, se daba importancia etiológica solamente a las substancias proteínicas, por asimilación a los antígenos, tenidos en general como proteínicos también; precisamente la observación clínica ulterior demostrando de un lado que numerosas substancias, con seguridad no proteínicas, podían sensibilizar a los sujetos, y el estudio más profundo de los alergenos conocidos, probando que no siempre era la fracción proteica de los mismos la que sensibilizó y desencadenaba las cutirreacciones, constituyó un argumento esgrimido contra la similaridad entre la anafilaxia y la alergia, aunque, como veremos, este argumento no reviste ninguna importancia en la situación actual de nuestros conocimientos sobre los antígenos.

El marco de las substancias que pueden actuar como alergenos se amplía constantemente con nuevas observaciones. Además de los polen, probablemente los primeros bien conocidos y los

más fácilmente estudiables, las observaciones reiteradas acerca de la sensibilización frente a los animales ha permitido averiguar que ciertas substancias de éstos y, sobre todo, los pelos y las escamas córneas, la caspa desprendida, eran la causa habitual de esta sensibilización, así como las plumas en el caso particular de las aves, creándose así un capítulo nuevo entre los alergenos. Las sensibilizaciones alimenticias a los más diferentes alimentos (huevos, carnes, leche, pescados, mariscos, frutas, feculentos, pan, verduras, etc.) y a ciertos medicamentos (piramidón y su grupo, quinina, aspirina, ipeca, etc.), constituyen otro grupo de substancias alergénicas. Al lado de estos mejor establecidos se han ido poco a poco averiguando otros nuevos. Las investigaciones de Cooke, Kern, etc., han permitido conocer la existencia en el polvo de las casas de ciertos asmáticos, de substancias a las que ellos eran sensibles, alergenos caseros o alérgenos A, como los designó S. v. Leeuwen, que los estudió después detalladamente. Pero quedando desconocida cuál era la substancia existente en el polvo de la casa que actuaba sensibilizando, quedaba principalmente la duda de si era una sola común a todos, o diferentes substancias, según cada caso, la productora de los fenómenos. El descubrimiento por Ancona de la epidemia de asma por harina parasitada por pediculoides ventricosus revistió un notable interés por demostrar que la acción de ciertos parásitos (ácaros) podría desarrollar un estado alérgico; S. v. Leeuwen confirmó en un enfermo sensible a la avena que éste no lo era a la avena limpia, sino a ésta parasitada, y nosotros, estudiando posteriormente el asma de ciertos molineros, hemos podido demostrar también que su sensibilidad era no para la harina de trigo pura, sino para ésta parasitada, y que el polvo de la harina no provocaba ningún fenómeno, en tanto que el polvo de la limpia en la fábrica determinaba repetidos accesos; en éste se hallaban muchas veces ácaros diferentes (tyrogluphus, gliciphagus, aleurobius) capaces de originar los estados alérgicos. En el polvo de los heniles y pajares, de los almacenes de cereales y legumbres, de las tiendas, de las bibliotecas, etc., así como en el relleno de divanes o sillones, se podían hallar semejantes parásitos; numerosas comunicaciones por diferentes autores han establecido la coincidencia

de hallazgos. S. v. Leeuwen demostró en alguno de sus casos que la sensibilización para las ropas de la misma cama donde el asmático duerme no es exclusivamente debida a las plumas que la rellenan, sino más taxativamente a éstas parasitadas por hongos y principalmente por aspergillus, explicándose así por qué algunos asmáticos pueden dormir con almohadas de plumas, pero, en cambio, no con la suya propia, simplemente por hallarse ésta más parasitada; Frugoni y Ancona estudiaron muy bien estas formas de sensibilización a los productos de putrefacción del relleno de almohadas y colchones. Todos estos agentes alergógenos constituyen otro capítulo interesante, si bien no todos ellos son de la misma naturaleza, cabiendo en su conjunto, como va hemos dicho, al lado de parásitos animales, otros vegetales y posiblemente otras substancias de naturaleza desconocida. Recientemente las comunicaciones de Sternberg sobre la sensibilidad a productos de las chinches prueban qué serie inesperada de substancias actuarán en cada caso en la sensibilización de los alérgicos a su propia casa. La sensibilidad a ciertas telas, como en el caso visto por nosotros, que exponemos más adelante, y como la sensibilidad al lino (Black), amplían aún este capítulo.

Las investigaciones de S. v. Leeuwen acerca del mecanismo de la sensibilidad de los asmáticos para determinados climas han abierto unos horizontes insospechados en nuestros conocimientos del asma al demostrar que este influjo es debido a la riqueza del aire en ciertas substancias (miasmas) que actúan como sensibilizantes, cuya abundancia sería mayor en aquellos climas mal tolerados, y más escasas, hasta nulas, en aquellos sitios donde el asmático mejora. Este nuevo grupo de alergenos, que puede llamarse de los "alergenos del clima", es otro capítulo dentro de las enfermedades alérgicas. Es lo más probable que no sea una sola substancia la determinante del efecto alergénico de los climas, pero lo más probable por ahora es que se trate de hongos conforme ha supuesto Leeuwen; por lo pronto, la sensibilidad a los hongos está absolutamente probada por el en algunos casos para el aspergillus, por Hopkins, Benham y Kesten, para el alternaria, y por Jiménez Díaz y Puig Leal, para el penicillium, y algunos otros (mucor, aspergillus), habiendo nosotros podido demostrar en numerosos casos que la sensibilidad al aire de las costas está casi siempre condicionado por su riqueza en hongos, estudiando los hongos del aire en nuestras costas, y haciendo no solamente las cutirreacciones, sino también la transferencia pasiva por el método de *Prausnitz-Kustner*. También *Hansen* ha obtenido resultados positivos de transferencia pasiva para los hongos.

Un capítulo importantísimo dentro de los alergenos es la sensibilización a los productos de bacterias existentes en focos sépticos del organismo, capítulo al que algunos autores niegan importancia (por ejemplo, Frugoni); pero que otros (Walker, Thomas, nosotros) creemos que tienen una importancia considerable. Trátase aquí no solamente de una sensibilización frente a las bacterias mismas, sino también a los productos liberados del foco enfermo. La sensibilización de algunos sujetos a substancias de su propio cuerpo ha sido primeramente demostrada por Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca en el citado caso de asma sensible a las escamas de su psoriasis, y amplificada con las investigaciones recientes de v. Leeuwen, probatorias de que la reacción positiva de ciertos asmáticos a extractos de su propia caspa corresponde una verdadera sensibilización a una substancia existente en la piel.

Existen aún numerosas fuentes de alergenos como ciertas substancias profesionales (el níquel, el ursol, etc.), pyrethrum, vegetales (serrín, pelitos o tricomas vegetales), ciertos productos derivados (polvos para la cara conteniendo iris, substancias químicas de ciertas plantas, pyrethrum, primina, etc.). Y entre estos alergenos, todavía poco estudiados en su mayoría, descuella por su importancia la demostración de sensibilizaciones a cierto polvillo suelto por algunos insectos de su cuerpo, como, por ejemplo, los casos de alergia para las moscas, los similares de *Parlato*, etc., etc.

La anterior ojeada rápida permite simplemente comprender la enorme cantidad de substancias que pueden actuar como alergenos y, por consiguiente, dar la seguridad de que ulteriores estudios irán ampliando este campo todavía. ¡Qué importancia tan grande deben tener tales substancias que constantemente nos rodean y de cuyo papel patógeno jamás se habría sospechado,

en ciertas enfermedades que actualmente comprendemos de otra manera!

Para el estudio especial de todos los alergenos es necesario tratar de clasificarlos, a cuyo objeto creemos que deben de primera intención dividirse en dos grandes grupos:

- A) Exoalergenos.
- B) Endoalergenos.

Entre los primeros comprendemos aquellos que son substancias procedentes del exterior, y entre los segundos aquellos cuyo origen está en el propio organismo (por ejemplo, bacterias, productos propios, etc.).

El grupo A) a su vez le dividimos, según la forma de penetración, en respiratorios, digestivos y cutáneos, no queriendo con esto referir a la sintomatología que desencadenan, puesto que ésta es variable de uno a otro enfermo, sino a la vía por la cual suelen ponerse en contacto con el organismo; ejemplo de la primera subdivisión son los polen; de la segunda, los huevos o la aspirina; de la tercera, las plantas del género Rhus o la primula.

En lo tocante al grupo B), estudiamos separadamente la sensibilidad a bacterias y a otros productos endógenos. En resumen, quedaría sistematizado el estudio de los alergenos de esta forma:

A) Exoalergenos.—I. Respiratorios.

- a) Los polen y otros productos vegetales.
- b) Productos animales (caspa, pelo, plumas, insectos, etc.).
- c) Alergenos de la casa (en general, hongos ácaros, etc., en especial en almacenes, gallineros, heniles, etc.).
 - d) Alergenos del clima.

II. Digestivos.

- a) Alimentos.
- b) Medicamentos.

III. Cutáneos.

(Substancias químicas, telas, vegetales.)

- B) Endoalergenos.—I. Bacterianos.
- a) Bacterias de la flora bronquial.
- b) Otros focos sépticos (amígdalas, senos, vesícula biliar, intestino, etc.).

II. Autosensibilizaciones.

(Productos de la piel, de focos de enfermedad, del aire espirado, etc.).

A péndice.

Estudio de las alergias físicas (para el calor, el frío, la humedad, el contacto, la presión, etc.).

Este es el orden por el que los estudiaremos, pero refirámonos antes a

La naturaleza en general de los alergenos.

Según ya se desprende de la anterior enumeración, existen unos alergenos de naturaleza orgánica, a primera vista posiblemente proteínicos, como son los del polen, otros productos vegetales, bacterias, substancias animales, hongos, etc., y otros que no lo son; por ejemplo, ciertas substancias químicas, medicamentos, etcétera (puesto que la alergia física constituye un capítulo aparte). Aun para los primeros, sin embargo, se ha discutido mucho, y actualmente se sigue en esta controversia, si es positivamente su fracción proteica o no, la causante de la sensibilización; en detalle examinamos cada caso particular al ir estudiando uno a uno los alergenos, allí iremos viendo que, por ejemplo, para los polen se ha sostenido por muchos autores (Cooke, Coca y Grove, Bastal, etc.), que no es la fracción proteínica la sensibilizante; en cambio, otros han probado la sensibilización exclusi-

va y precisamente a esta porción (Loeb, etc.), y aun sólo a determinadas fracciones de la misma; en lo que respecta, verbigracia, a las bacterias frente a la idea clásica más extendida de ser sus proteínas las que importarían, actualmente está probada la virtualidad de extractos no proteicos (polisacáridos, Tomcsik y Kurotchkin, Zinser, etc.). Asimismo se han hecho extractos de verduras, huevos, polvo de la vivienda, etc., etc., que siendo capaces de dar la cutirreacción positiva están absolutamente privados de proteínas. Ya hemos dicho que estos hechos no permiten negar las relaciones entre la manera de actuar los alergenos y los anafilactógenos y, en general, los antígenos; la primer prueba de ello está en que aun con esos extractos se puede desencadenar la reacción anafiláctica en los animales (Parker, Walzer y Grove, Hueber y Koessler, etc., para los polen; O'Brien y Perlzweig y Ogata, etc., para la caspa de caballo, etc.). En segundo término debe contarse con las ideas actualmente reinantes sobre la naturaleza de los antígenos.

A una primera época, en que se sostenía que no tenían esta propiedad sino las substancias proteicas, ha sucedido una ulterior inaugurada por las investigaciones de Obermayer y Pick, en que se ha probado que no es esto cierto. Los referidos autores probaron que por la introducción de un grupo químico nuevo en la molécula de una proteína se le hacía perder a ésta su especificidad de base y, en cambio, adquiría una nueva especificidad conferida por el grupo químico añadido, por ejemplo, albúmina de caballo iodada, pierde su especificidad de caballo y la adquiere de iodo. Las investigaciones de Landsteiner, a quien debemos datos fundamentales en esta cuestión, ampliaron estos puntos de vista; el autor pudo, acetilando, por ejemplo, proteínas, probar el mismo hecho y además que se formaban anticuerpos que no reaccionaban ya con la proteína originaria -de caballo, por ejemplo-, sino solamente con proteínas acetiladas, y tanto si éstas procedían de uno como de cualquier otro animal. La proteína compleja creada por la adición de este grupo químico nuevo tenía la propiedad de producir anticuerpos (poder antigénico) y al mismo tiempo la de combinarse in vitro con el anticuerpo (reacción de precipitación); ligando complejos químicos a albuminoides más sencillos en la escala; por

ejemplo, a peptonas, se veía que el cuerpo resultante no tenía ya capacidad de provocar la producción de anticuerpos en los animales y, en cambio, sí era capaz aun in vitro de combinarse con los anticuerpos de un animal sensible, o sea que al perder la proteína no puede actuar como antígeno y, en cambio, todavía tiene su capacidad desencadenante. De aquí se deducía forzosamente que las substancias no proteicas pueden específicamente sensibilizar a los organismos con tal de que se unan con una proteína, pero una vez el sujeto sensibilizado ya se puede desencadenar la reacción simplemente con ellas aun sin proteína. Los antígenos podrían, pues, dividirse en:

- a) Antígenos completos.—Capaces sin más, de provocar al ser inyectados la formación de anticuerpos; las proteínas en general y, por tanto, también estas proteínas con un núcleo sobreañadido.
- b) Semiantígenos o haptenos.—Substancias que por sí solas no pueden sensibilizar (es decir, provocar la producción de anticuerpos), y, en cambio, sí lo hacen al combinarse con una proteína; estas substancias tienen, en cambio, la propiedad de que una vez que sensibilizaron por ir ligadas a un antígeno completo, pueden por sí solas desencadenar las reacciones.

Ulteriormente el mismo Landsteiner y otros investigadores, Sachs y Klopstok, Witebsky, así como nuestro colaborador Morán, han ido probando la naturaleza de hapteno de los lipoides que pueden efectuar sensibilizaciones unidos a la albúmina que actuaría de "Schlepper" o introductora, según la feliz expresión de Sachs. Otras muchas substancias que no eran consideradas como antígenos y, desde luego, no son antígenos completos, se ha ido demostrando que pueden actuar como haptenos; tal, por ejemplo, los polisacáridos (Tomcsik y Kurotchkin, Avery, etc.). Son muy interesantes a este respecto las investigaciones de sensibilización a diferentes substancias químicas, las de Klopstock, por ejemplo, con el atoxyl, las de Samson, con el piramidón, etc. Klopstock ha podido sensibi-

lizar a los cobayas simplemente con mezclar suero de cobaya con atoxyl, inyectando la mezcla después de un cierto tiempo de contacto, con lo cual los cobayas sensibilizados desencadenan su alergia simplemente con el atoxyl ulteriormente; como en la inyección intravenosa de atoxyl simplemente no se logra la sensibilización, y esto era atribuíble al escaso tiempo de contacto, Klopstock probó si la inyección hipodérmica o intradérmica, que permitía un contacto más prolongado con la albúmina que la intravenosa, sensibilizaría, habiendo conseguido así sensibilizar simplemente con atoxyl a los animales. Samson ha sensibilizado a animales a una mezcla de su propia sangre con piramidón, de tal forma que ulteriormente se podía desencadenar la sensibilización tanto como por esta mezcla por el piramidón puro.

Los anteriores trabajos permiten comprender que todo alergeno actúa como un verdadero antígeno; aquellos que son proteínicos sin dificultad alguna, puesto que son antígenos completos, y aquellos que no lo son por actuar como haptenos, que sensibilizan ligados a la albúmina, pero desencadenan por sí solos extendiéndose esta posibilidad de haptenos, no sólo a los lipoides y mucinas, polisacáridos, etc., existentes en los alergenos, sino además para cualquier substancia química. Así se confirma la idea expuesta ya hace mucho tiempo por Wolff-Eisner, para quien la sensibilización a substancias químicas tenía el carácter anafiláctico, suponiendo que sensibilizaban por combinarse previamente con las propias proteínas.

Doerr sugiere las siguientes posibilidades:

- a) El alergeno contiene el grupo sensibilizante y además las proteínas (tal pasaría con el polen o con las bacterias o los alimentos, aunque se quisiera afirmar que no era su fracción proteica la que sensibilizaba). En este caso la sensibilización fué hecha por el complejo, y el desencadenamiento puede hacerse por la fracción no proteica que funciona como hapteno.
- b) El alergeno no contiene en sí ninguna fracción proteica (por ejemplo, piramidón), y en este

caso podría aceptarse la suposición de Wolff-Eisner, apoyada en las citadas investigaciones de Klopstock; serían aquellas substancias que tengan más afinidad para ligar la albúmina las que más fácilmente sensibilizarían.

c) Sin ligarse a la albúmina podrían sensibilizar; pero este caso no está probado, pues aunque *Doerr* da las experiencias de *Klopstock* como incluídas en este caso, sin embargo, allí se presupone una ligazón con la albúmina que coloca la cosa en el apartado anterior b).

Lo respectante a la vía de penetración de cada antígeno en las alergias humanas será tratado al hablar de cada uno de ellos, así como las condiciones clínicas de aparición. Por lo demás, cuanto digamos más adelante acerca de etiología de estos procesos (edad, sexo, condiciones clínicas, profesiones, asociaciones morbosas, etc.) está en germen ya en el capítulo anterior.

CAPITULO VII

Los polen como alergenos: Las polinosis.—Caracteres generales de las plantas asmógenas.—Factores de la riqueza del aire en polen.—Necesidad del estudio botánico y partes que comprende.—Técnica y resultados del estudio del polen en el aire.—Composición química de los polen y naturaleza de su acción como alergeno.—Concepto y su evolución.

De todos los alergenos son, sin duda, los polen los que primeramente se filiaron y aquellos cuyo conocimiento es más perfecto por haberse dedicado a su estudio, épocas de aparición, etcétera, los trabajos más detallados, siendo además los más directamente asequibles a un estudio seriado. El grupo de enfermedades alérgicas producido por los polen ha recibido durante mucho tiempo la denominación de "fiebre del heno" y ulteriormente el más apropiado de polinosis; posteriormente, al generalizar las ideas de alergia para la génesis de todos estos estados, podemos afirmar que las polinosis no son sino casos especiales de las enfermedades alérgicas, no teniendo más particularidad que la de ser los polen sus causantes, pero no diferenciándose en lo restante las manifestaciones a que puede dar lugar de las ocasionadas por otros alergenos. La evolución de las ideas sobre las polinosis se ha hecho en las siguientes épocas evolutivas:

i) En un primer momento evolutivo se comunican algunos casos aislados que hoy podemos incluir en este grupo de enfermedades que estudiamos, por ser producidos por una determi-

nada planta (casos de v. Helmont y de Botal, que describe el llamado "catarro de las rosas"). Bostock, mucho después (1819) describe muy bien la afección que él mismo padece, apareciendo estacionalmente en las épocas de recogida de los henos.

- ii) Por Blackley (1873) se reconoce en el polen la causa de la enfermedad; queda, sin embargo, en duda cómo actúa el polen; numerosas hipótesis se suceden para explicar la acción patógena de los polen, ora por vía mecánica, ora por especial acción tóxica, ora como vectores de ciertos agentes microbianos, etc.
- iii) Explicación de la acción de los polen por un mecanismo anafiláctico no actuando, por tanto, sino sobre los sujetos previamente sensibles (Wolff-Eisner, Weichardt, etc., 1905).
- iiii) Asimilación del asma y otras formas clínicas equivalentes de la fiebre del heno a los producidos por otras causas también sensibilizantes; la fiebre del heno sería un caso particular de estas idiosincrasias y como tal habría en su constelación causal un estado diatésico con sus factores hereditarios o genotípicos, según ya hemos anteriormente expuesto. En esta última época numerosos estudios, principalmente de los autores norteamericanos (Scheppegrell, Wattson y Kibler, Khan, Bernton, Balyeat, Duke, Koelsner, Piness, etc., etc.), permiten averiguar una serie de hechos nuevos muy importantes con los que se construyen nuestros actuales conocimientos de las polinosis.

El concepto de fiebre del heno aplicado a esta enfermedad es en absoluto impropio y procede de los mismos enfermos que observan una relación de sus accesos con las plantas henificables; el catarro autumnal existente en Norteamérica y otras manifestaciones alérgicas de esa misma época, en su mayoría debidas al polen de plantas del género "ambrosía", tiene una génesis semejante a pesar de no tratarse de henos en realidad; muchas otras plantas se ha ido averiguando ulteriormente que tienen tanta importancia genética en estos estados como las gramíneas, y no son henificables tampoco. Pero, además, entre los henos hay una porción de plantas que no tienen importancia como alergenos. Yo he estudiado las plantas recogidas como heno en prados de la provincia de Santander, y he podido ver que al lado de bromus, hordeum y lollium existen abundan-

tes onobrychis sativa, varias especies del género trifollium, sobre todo los pratensis y lagopus, medicagos, entre las papilonáceas; poterium sanguisorba entre las rosáceas, etc., plantas que no tienen una importancia asmógena. Por lo demás, las hierbas que se cortan para hacer el heno no suelen estar ya polinando, sino que su polinación ha pasado y, por consiguiente, no hay motivo para que den síntomas como en efecto acontece, porque no son más intensas las manifestaciones en los que manejan el heno. El heno en sí, una vez seco y en condiciones de almacenarse, no tiene tampoco apenas polen y, por consiguiente, tiene escasa importancia alergógena. Si, por consiguiente, no es el heno el que produce los síntomas, sino las plantas en polinación, resulta inadecuado el término de "fiebre del heno". Hay además otra razón que debemos señalar ahora; así como los henos no tienen polen y no pueden tener importancia en ese sentido, se observan, en cambio, casos de asma, como nosotros hemos observado, debidos al polvo del henil; se trata de personas que tienen el asma o coriza espástico o manifestaciones similares en cuanto penetran en el almacén donde guardan el heno o al manejar el heno almacenado; en estas personas no es el heno propiamente dicho, sino la parasitación del mismo y del polvo del henil por ácaros diferentes. Estos casos de alergia por sensibilización al polvo parasitado caen fuera del dictado habitual de "fiebre del heno" y, sin embargo, tendrían más derecho a esa denominación que los sensibilizados al polen. Para hacer, pues, desaparecer el equívoco, lo mejor es borrar de la terminología el término de "fiebre del heno" y hablar de polinosis, como ha propuesto Vaugham para designar "el grupo de enfermedades alérgicas originadas por una sensibilización a algún polen y desencadenable, por tanto, por el mismo".

No nos referimos ahora al error que supone llamar "fiebre del heno" o "asma de heno", como hemos visto algunas veces, a todo caso de asma en el que aparece clínicamente clara una sensibilización, aunque sea a otra cosa, por ejemplo, al caballo; equivale eso a tanto como comprender todo caso de alergia como caso de "fiebre de heno"; es un cutor grosero que basta señalar.

Caracteres generales de las plantas asmógenas.

Es otro error muy comúnmente extendido el considerar como sensibilizantes o productoras del polen que actúa de alergeno a las flores que habitualmente manejamos y nos agradan por su color u olor (rosas, claveles, geranios, crisantemos, dalias, camelias, violetas, etc.), y sin embargo, nada más erróneo que esto. Las flores cuyo polen es habitualmente el causante de polinosis, son plantas cuya flor no es reconocida por el vulgo, según vamos a enumerar. No puede negarse, sin embargo, que en algunas ocasiones pueda haber sensibilización a una de estas flores; el descrito por *Botal* como "catarro de rosas", las observaciones de *Trousseau* acerca de su intolerancia para las violetas, etc., son otros tantos ejemplos clásicos. Por nuestra parte, entre el total de casos de polinosis observados, solamente vimos los siguientes cuatro casos de sensibilización a una de estas flores, que por esta razón reproducimos abreviadamente:

La enferma P. Oll. padece desde hace varios años de accesos de asma desde la primavera hasta el otoño, solamente si permanece en casa; cuando está fuera de su pueblo no los tiene. Ella misma observa una relación con las violetas de su jardín; al olerlas percibe obstrucción nasal y congestión ocular, estornudos e hidrorrea nasal; por el campo, al cogerlas, siente lo mismo; un tío suyo es asmático. A la cutirreacción los extractos de violetas dan una reacción fuertemente positiva; tratada con un extracto de polen de violetas mejora mucho; después vuelven los ataques sin el contacto con la flor, y al explorarla observamos que es sensible además a una gramínea (bromus).

El enfermo D. T. G., de cuarenta y dos años, tiene desde hace ocio una absoluta intolerancia para los geranios; solamente quitando todos los tiestos que tenía de esta planta han desaparecido sus accesos de asma; la cutirreacción fué fuertemente positiva solamente a ellos; ecsinofilia de 7 por 100.

El Sr. M. R., de treinta y dos años, nos consultó por un ulcus gástrico, pero en su anamnesia hallamos estos datos de interés: siendo niño se despertó una noche ahogándose, después varias noches consecutivas accesos de asma; estando un día en el comedor, al oler una rosa,
fuerte ataque de asma; entonces caen en la cuenta que los ataques de
las noches anteriores han coincidido con tener rosas encima de la mesilla de noche; desde entonces ha evitado su contacto con estas flores

y no ha vuelto a tener ningún ataque, pero si se aproxima a ellas por prueba siente inmediatamente fuerte sensación de opresión en el pecho y una tos convulsiva ferinoide intensa.

El peón caminero H. de C., de cuarenta y cinco años, tiene varios días en primavera, desde hace tres años, ataques intensos de asma; un día sale al campo a coger margaritas con una hija suya y observa que al acercarse a ellas comienza a estornudar fuertemente; aquella noche ataque típico de asma. La observación ulterior le demuestra que el permanecer próximo a las margaritas hace repetirse los accesos, que no aproximándolas, en cambio, aunque estén en el campo no le producen nada. Ultimamente una antigua bronquitis suya se ha acentuado y tiene accesos asmatiformes en invierno; eczema rebelde de ingles. Las cutirreacciones prueban su sensibilidad al polen de margaritas y a un extracto de bacterias bronquiales. En este enfermo lo que nos interesa hacer resaltar ahora es la aparición de sus accesos por el polen de margaritas; resaltemos, sin embargo, también el hecho de una vez sensibilizado a éstas quedar también con tendencía a la respuesta asmática por una antigua bronquitis que antes toleraba muy bien.

Los casos anteriores son los únicos en nuestra observación de sensibilidad a este tipo de plantas con flores visibles, y si los mencionamos es justamente para hacer constar su rareza. La razón de esto es muy sencilla.

La parte de las plantas que es habitualmente la causa de sensibilización es el polen; existen casos de sensibilización a sus proteínas cuando se injieren sus tallos o frutos (sensibilizaciones alimenticias a verduras y frutas) o cuando se inhala el serrín de una determinada madera y aun por vía respiratoria, en ciertos casos por inhalación de pelitos vegetales que pueden soltarse al aire, etc. (Walker, Adkinson, Duke, observaciones nuestras) y a ello nos referimos más adelante, pero lo que habitualmente produce las sensibilizaciones es el polen, como hemos dicho; por consiguiente, una planta será tanto más asmógena o productora de alergenos cuanto más polen produzca y más se difunda éste por la atmósfera. Pues bien; esas flores mencionadas, o no le dan o le dan muy escasamente a la atmósfera, difundiendo además extraordinariamente poco. De aquí que sea rara una sensibilización a estos polen y además que sólo aparezcan los trastornos cuando se pone en contacto próximo con la flor el sujeto; por consiguiente, son casos en que de or-

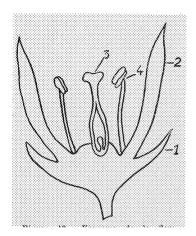


Figura 10. — Esquema de la nor: 1, cáliz; 2, corola; 3, pistilo; 4, estambre.

dinario no tenemos nosotros que averiguar cuál es la causa de su asma; son ellos mismos ya los que nos lo dicen. Lo habitual y, por lo tanto, lo importante son las polinosis, que no podemos sospechar sino por la época de aparición de sus accesos (habitualmente una época especial del año para cada planta) y por las cutirreacciones y restantes exploraciones clínicas.

A título de recordatorio, reproducimos en la figura 10 un esquema de la constitución de una flor. Si es

ésta una flor completa, hay que distinguir en ella ante todo el cáliz y la corola; el primero, de ordinario, verde, está constituído por hojas transformadas de aspecto variable (con o sin brácteas, mucrona-

do, etc.); la corola, integrada por hojas más profundamente transformadas, pétalos, que pueden estar soldados (flores gamopétalas) o sueltos (flores dialipétalas). En su interior se hallan los elementos masculinos y femeninos, en la flor hermafrodita. o uno u otro, en la monosexuada. El órgano masculino, el estambre, tiene su parte fundamental, que es la antera, órgano en el cual se origina el polen, que puede estar soldado sin más a la flor (estambres sentados) o con mayor frecuencia, como señala la figura 11, unido a ella por un tallito (el filamento). En el elemento femenino interesa discernir tres elementos: el estigma, que es la porción superior destinada a recibir el polen (fig. 12); el ovario, porción inferior, en la cual se formará el fruto, y el estilo o tallo intermedio entre ambas porciones, que puede faltar cuando los estigmas sean sentados o inmediatamente unidos al ovario.

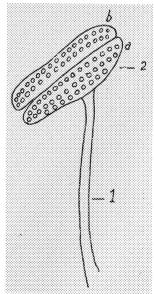


Figura 11.—El estambre, con:
1, filamento, y 2, antera, con a
y b, sus sacos polínicos.

En el proceso de fecundación nos importa recordar desde nuestro actual punto de vista que, llegada la época en que las anteras del estambre están ya llenas de polen, se abren por su surco central, dando lugar a la salida del mismo; cada antera

consta habitualmente de dos sacos polínicos, como marca la figura, separados por este surco central. La figura 13 es una microfotografía de una antera abierta soltando su polen. La abertura de la antera para soltar el polen está condicionada por numerosos factores fenológicos de gran interés en el mejor conocimiento de las polinosis, aunque desgraciadamente son aún escasos nuestros conocimientos a este respecto. El trigo, por ejemplo, comienza a soltar su polen a temperaturas entre 14 y 16 grados, de cuatro y media a cinco y media de la mañana: hasta las

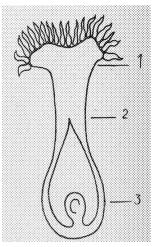


Figura 12. — El pistilo, con: 1, estigma; 2, estilo, y 3, ovario.

nueve polinan pocas; de nueve a diez es un momento de intensa polinación; a partir de esa hora hasta las dos y media polinan poco; de dos y media a tres y media se recrudece la polinación hasta las siete de la tarde; después de esa hora se suspende en absoluto; los dos momentos de suelta más activa de polen son, por tanto, por la mañana, de nueve a diez, y por la tarde, alrededor de las cuatro; habiendo por ello a esas horas más posibilidad de que el enfermo se ponga en contacto con el polen y se le determinen síntomas; otras plantas, por ejemplo la avena, sólo le sueltan en las últimas horas de la tarde, dando menor ocasión al contacto del hombre con el polen. La temperatura, la humedad, etc., son los factores de influencia más segura; mayor temperatura favorece la apertura de los sacos polínicos; en casi todas las plantas la humedad la dificulta; una planta en plena suelta de polen la suspende si sobreviene una lluvia para reanudarla después; una buena forma de verlo es la que utilizamos para obtener el polen de las plantas que nos interesan: colocando la planta en un vaso de agua de forma que la flor venga péndula sobre un pedazo de papel satinado y a la luz del sol; solamente por la acción de éste, y sin sacudida, el polen se suelta y cae en el papel, donde podemos recogerle.

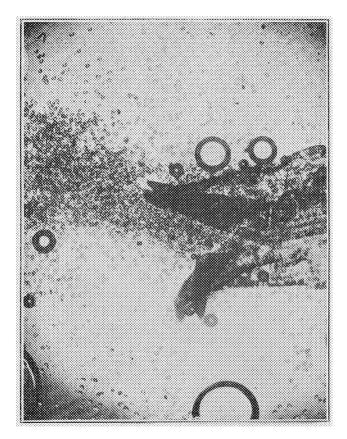


Figura 13.-Antera soltando polen.

El polen transportado por los modos que luego veremos cae sobre el estigma, que suele adoptar, en las plantas anemófilas —por ejemplo en la avena, estigma de la avena—, la forma de una pluma para que sus barbillas capturen más fácilmente el polen que la fecunda; caído el cual sobre el estigma (fig. 14), emite una prolongación a modo de seudópodo, que penetra hasta

el ovario, donde vertido el elemento masculino y conjugado éste con el óvulo se engendra el fruto y la semilla.

Lo que más nos interesa es considerar cómo va el polen al estigma. En las flores hermafroditas esto es más fácil; pero, para asegurarlo más y para servir sobre todo a las monosexuales, exis-

ten dos principales formas de transporte del polen.

- 1.º En ciertas plantas por intermedio de los insectos (plantas entomófilas); y
- 2.º En otras por el viento (plantas anemófilas).

En las primeras el polen es de gran tamaño, húmedo y glutinoso: se pega al vientre o a las patas del insecto que liba en la flor, el cual deja el polen en los estigmas al tropezar casualmente con ellos en sus movimientos. Para asegurar

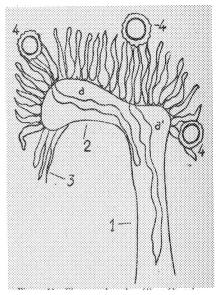


Figura 14.—El grano de polen (4), caído sobre el estigma (3), emite el tubo polínico (a y a'), que penetra a través del estilo (1) hasta el ovario.

su polinación estas plantas entomófilas (que vienen a ser el 80 por 100 de las fanerógamas), tienen una corola bonita, de colores llamativos o un olor fuerte, penetrante, atrayendo por uno y otro carácter a los insectos que sirven al mantenimiento de su especie. Sus estigmas ofrecen al mismo objeto un tamaño pequeño, y se recubren de una substancia adherente, con lo que fácilmente apresan y retienen el polen que llevaba adherido el animalito. Las expuestas cualidades distintivas del polen de las plantas entomófilas hacen que no se suelte de la flor y no difunda a la atmósfera, por cuya razón difícilmente se ponen en contacto con el aparato respiratorio (a no ser por inhalación directa y en pequenta cuantía), y de aquí su escasísima importancia alergógena.

En las plantas anemófilas, en cambio, se asegura la fecunda-

ción a expensas del viento que transporta el polen. Como no necesitan atraer a los insectos, son plantas feas, sin resalte de color ni olor, de flores verdes o sucias, en las que el vulgo no reconoce flor. Para afirmar la fecundación, a pesar del mucho polen que se pierde, le producen en enormes cantidades, el cual para trasladarse bien precisa además ser ligero, fino, bien atomizable y flotante; en alguna planta, como en el pino, el polen tiene unos flotadores especiales; las anteras se abren por los factores señalados y por el viento. Así, el aire crea una verdadera atmósfera de polen, suspensión finísima de sus granitos en enorme millonada que rodea a la planta, cayendo lentamente sobre ellas y sobre el suelo y los objetos, pero llegando en parte sobre el estigma, que para mejor recibirle se ensancha, tomando ese aspecto de pluma de que hemos hablado antes, aumentando mucho su superficie de recepción. Luego veremos a qué enormes distancias se difunde el polen y a qué grandes alturas puede llegar. Son éstas las plantas importantes en la génesis de las polinosis, y por ello resumiremos a continuación las

Características principales de las plantas que importan en la génesis del asma y restantes polinosis.

- 1.ª Son anemófilas, o sea, para su fecundación el polen se transporta por el viento, creando, aun a grandes distancias, una atmósfera muy rica en polen.
- 2.a Son feas sus flores, poco visibles o no llamativas y sin olor fuerte.
- 3.ª Tienen polen fino, y cuando están polinando, a un ligero golpe con el dedo sueltan una fina nubécula de polen a su alrededor; los granos de polen, además de su pequeño tamaño, son secos y no adherentes.
- 4.ª En su mayoría son hierbas espontáneas del campo o cereales y algunos árboles; a ellas no corresponden las flores que se cultivan, por la belleza de sus colores o lo grato de su olor.

Antes de pasar al estudio de las plantas que se comprenden, conviene que examinemos las condiciones que presiden su extensión y difusión. Es en este sentido en el que nuestros conocimientos de los alergenos es más perfecto.

Factores de la riqueza del aire en polen.

La abundancia de un determinado polen, y de todos en general, en el aire, depende de una serie de circunstancias muy interesantes de analizar, que son principalmente las siguientes:

- I. Abundancia de la planta.—Sin más comentarios, se comprende que es ésta una razón fundamental; pero es interesante recordar en vista de ello que no sólo interesa determinar para una cierta localidad las plantas que existen entre las reconocidas como alergógenas, sino además juzgar de su frecuencia, que naturalmente es variable de una a otra localidad.
- Cantidad de polen que la planta produce.-Depende en primer término de la especie; pero para la misma es dependiente de las condiciones de tiempo, lluvias, etc. Las plantas que más polen producen son sin duda las del género "ambrosía", familia de las compuestas. Scheppegrell ha medido la intensidad de polinación encerrando una flor y dividiendo la superficie en que cayó todo su polen, en cuadritos, contando al microscopio varios y multiplicando luego la media obtenida por el total de cuadrados; así halló que una sola planta de ambrosía trífida produce alrededor de 8.000.000.000 de granitos de polen. Las gramíneas producen también grandes cantidades, aunque no tanto; entre ellas hay algunas, como el maíz, que es una de las plantas más polinadoras que se conocen, hasta el punto de que en agosto, cuando el maíz está polinando, si agitamos una planta de ellas sale una enorme cantidad del polvito amarillo; otras gramíneas, como el phleum, el anthoxantum, la dactylis, el cynodon dactylon, la poa, agrostis, etc., también son intensamente polinadoras, así como la caña común, que polina intensamente. Entre los árboles, es el olivo (olea europea) uno de los que más dan; en días de sol, cuando hay además viento en un olivar, vemos como un halo amarillento que circunda los árboles, y es el polen. Las amarantáceas y las quenopodiáceas son también fuertes polinadoras. Ya dijimos antes que la hora influye mucho; en general por la mañana a pleno sol, entre nueve y diez, la polinación tiene su mayor intensidad.
- III. El viento.—Es el factor que más interesa estudiar, puesto que merced a él los polen alcanzan grandes distancias y altu-

ras, difundiéndose tanto. En el sentido de la longitud, Scheppegrell habla de la traslación del polen a distancias hasta de ;200 millas! También en altura pueden los vientos ascendentes llevarles a enormes elevaciones. Scheppegrell ha hecho estudios en aeroplano, recogiendo, por el método de los porta (véase luego) a diferentes alturas, y recontando, halló, por ejemplo, a 100 metros de altura, 1.234 granos; a los 1.000 metros, 1.591; a los 1.300, 169, y a los 2.000, solamente 17. Las tan citadas plantas del género ambrosía, que tienen una importancia fundamental en los Estados Unidos, tienen aún mayor radio de acción; a los 4.000 metros de altura aun se recogían 31 corpusculitos en cada placa. Wigand ha volado también sobre Koenigsberg, demostrando que a alturas de 600 metros hay en el aire, aparte de los gérmenes y esporos de hongos, polen de abedules y pinos antes de que las gramíneas hayan comenzado a polinar. Naturalmente que aunque aun existan polen aislados a esas grandes alturas y distancias, la cuantía de ellos es mucho menor que en la proximidad de la planta, y, por tanto, disminuye progresivamente su importancia patógena; de todas formas, Scheppegrell encontró aún a ocho kilómetros del sitio de producción polen en cantidades suficientes para producir los síntomas.

La distancia a la cual un polen puede ser transportado por el aire depende del tamaño de la planta, de la velocidad de caída en el aire y de la velocidad del viento reinante. Si el polen suelto de la planta no sufriera ningún influjo externo, caería verticalmente a los pies de la misma; en el tiempo de caída no influiría para nada su peso, dada su gran pequeñez, siendo más importante la lisura de su superficie; para esferitas, en general, de menos de 0,001 de milímetro de diámetro se calcula la velocidad de caída con arreglo a la ley de *Stokes*:

$$V = \frac{2 \, gr.^2}{9 \, K}$$

(g, intensidad de la gravedad, variable de unos a otros puntos alrededor de 980; r es el radio, y K, el coeficiente de viscosidad aérea (0,00018); si ahora dividimos la distancia por V (velocidad calculada por esta fórmula), averiguamos el tiempo que tardaría en caer. La distancia a la cual puede llevarle el viento

depende de la altura de la planta y de la velocidad del viento; de ello resulta claro que cuanto más alta sea la planta más difunde su polen. En la práctica acontece que la dirección de los vientos es muy variable, y se modifica en cada sitio por los accidentes del terreno, casas, tapias, etc., con lo que la distribución del polen no es uniforme, sino que reviste un cierto predominio en ciertos sitios y para cada viento; pero esto pronto lo aprenden los enfermos, por las diferencias de estado subjetivo. Cuando el viento cesa, el polen cae; es en este sentido curiosa otra observación de Scheppegrell: en una ciudad en la que solamente existían ambrosiáceas en la dirección Nordeste, pudo en unos días en que soplaba el viento de esa dirección recoger mucho polen de ellas; pero unos días después, en que el viento se cambió en Suroeste, y aun no habiendo en esa dirección esta planta, siguió recogiendo varios días polen de la misma; esto probaba a qué enormes distancias el viento Nordeste había acarreado los polen, que al devolverlos luego un viento Suroeste tardaban varios días en ir llegando. Balveat ha probado que la cantidad de polen que se recoge del aire con el método de los porta depende de la velocidad del viento, al extremo de que si con un viento de cinco millas por hora se recogen cinco gránulos, con otro de 15 millas se recogerían 15; los vientos matinales son los que más difunden el polen, por la sencilla razón de que es a esa hora cuando la polinación es más activa. En Madrid hemos visto nosotros que de seis corpúsculos hallados por porta en día tranquilo se aumentaron a 15 dos días después que hubo fuerte viento Sur. Igual observación hice entre un día tranquilo y otro de fuerte cierzo, en la provincia de Santander, en placas puestas a 20 metros del suelo (de 3 hasta 12 por centímetro cuadrado).

IV. El sol.—Los días de sol hay mucho más polen en el aire; ésta es la razón de la mayor abundancia de polen aéreo, por ejemplo, en Andalucía con respecto a las regiones nubosas de la montaña santanderina, aun con la misma abundancia de gramíneas. Cualquiera puede darse cuenta tomando, por ejemplo, dos plantos de dactylis glomerata, que abundan mucho entre nosotros, y colocando ambas en sendos vasos, uno al sol y otro en la obscuridad; mientras que en el primer papel hallamos numerosos gra-

nitos de polen, en el segundo apenas hay alguno. Balyeat ha hecho observaciones con recuentos atmosféricos en diferentes días y ha visto que influye más el sol que la lluvia; yo mismo he

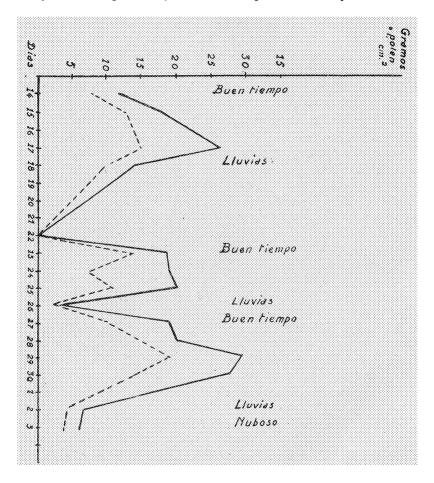


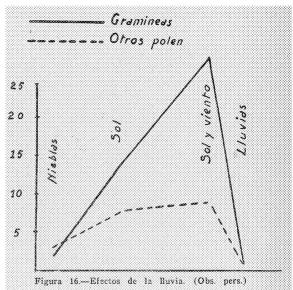
Figura 15.-Efectos del tiempo sobre el contenido del aire en polen. (Obs. personales.)

visto (figs. 15 y 16) que en días de sol, aunque haya llovido próximamente, hay mucho más polen que en días secos si el cielo está nublado.

V. La lluvia.—Es un factor depurador del aire; ordinariamente, después de ella el aire queda libre de polen; siempre he

interrogado a mis enfermos de asmas polínicos, y he observado su estado directamente en ocasiones en días de lluvia, siendo

constante la disminución, y aun desaparición, de los accesos cuando llueve: en sitios nubosos, como en la región de Santander, que he estudiado, coinciden con la falta de sol la humedad v la caída de agua, aun en pequeñas gotitas, para limpiar casi com-



pletamente el aire de polen; aun en días en que estaban en plena polinación los phleum festucas, cynodon y anthoxanthum, según se ve en la figura 16, no logré recoger ni un grano de polen en los porta.

Necesidad del estudio botánico en cada región para el conocimiento de las causas en ellas de las polinosis.—Factores que comprende este estudio médicobotánico.

Todas las mencionadas causas como determinantes de la riqueza en polen de una determinada localidad hacen resaltar la importancia en cada sitio del estudio botánico para la buena comprensión y diagnóstico de los estados alérgicos polínicos. Donde esta labor ha sido llevada a cabo con la mayor perfección es en los Estados Unidos de Norteamérica, donde no solamente se ha hecho el estudio en general, sino para cada región, y con una detención y escrupulosidad notables (Scheppegrell, Duke, Piness, Kahn, Bernton, Balyeat, etc., etc.). En Europa los datos son menos numerosos y más imperfectos, a pesar de ser

muy interesantes los trabajos de Wolff-Eisner, Eskuchen, Prausnitz, Hoffmann, Guttmann, Borhart y Hiltner, Petow y Loeb, Frugoni y Ancona, Benjamín, Pasteur-Vallery Radot, Giroud, Baagoe, etc., etc., en sus respectivos países. No basta con probar a los enfermos con extractos de diferentes plantas, haciendo solamente lo cual dejarían muchos casos de clasificarse, sino que es necesario el conocimiento botánico más perfecto; de esta forma se explica que numerosos autores, que han hecho el estudio con las pruebas cutáneas, con los extractos comerciales, en comarcas en las que el estudio botánico todavía no se había llevado a efecto, hablen de la frecuente dificultad para hacer el diagnóstico de la causa específica. Debe, pues, conocerse la importancia relativa de cada planta en cada localidad. Algún ejemplo demostrará esto claramente; ya hemos dicho antes que en Norteamérica una de las formas más frecuentes de las polinosis es el catarro autumnal, ocasionado con la mayor frecuencia por plantas del género ambrosía (rag-weed o cizañas), especies gigante (a. trifida o común, a. elatior o artemisifolia, a. psylostacha), etc. Siendo frecuente en Norteamérica y en Méjico esta planta, es rara en Europa, y desde luego no tiene ninguna importancia en nuestra Península, donde solamente se ven algunos representantes de la especie "a. maritima" en el Llobregat y Tarragona, algo en Valencia y Puerto de Santa María, y escasamente también en San Fernando y Chiclana, no teniendo para nosotros, por su escasez, importancia asmógena. En cambio, entre nuestras plantas asmógenas figura el olivo con una importancia primordial que no tiene en otras regiones, donde su cultivo es escaso; la palmera, propia también sólo de determinadas localidades; y, por ejemplo, entre las gramíneas, ciertos bromus tienen, según nuestras observaciones, una importancia primordial que no reviste en otros países, al menos apenas si se tiene en cuenta (especies matritensis, tectorum, molli, squarrosus, etcétera); en las inmediaciones de Madrid-y en toda Españase ven campos enormes llenos casi exclusivamente de bromus, y en el aire se halla polen de esta gramínea muy abundantemente.

Con lo anterior como muestra, queda probada la importancia que tiene un estudio botánico, punto de partida en cada región para el conocimiento de las polinosis, comprendiendo el

conocimiento de las plantas anemófilas que abundan en la tierra v los polen que se hallan en el aire, así como su respectiva abundancia en cada época. Un ejemplo de organización de esta que los autores han llamado "revisión botánica intensiva de una localidad" es la llevada a cabo por Koessler y Durham en la región de Chicago; dividen el terreno en cuadraditos, siendo cada uno de ellos revisados por el botánico, que tiende a establecer: a), tanto por ciento de terreno con plantas y sin ellas; b), filiación de las plantas que interesan por ser anemófilas, establecimiento de su abundancia respectiva y conservación en herbario; c), tiempo de polinación, y abundancia y duración del mismo. Para todo ello basta recoger las plantas de los terrenos recorridos y hacer observaciones de la evolución de cada una de ellas de tiempo en tiempo mientras dure la estación. Simultáneamente se hacía el estudio en el aire de los polen por el método de los porta, contándole y filiando a qué plantas pertenece; a ser posible, conviene hacer los recuentos a diferentes horas del día y en diferentes circunstancias atmosféricas.

Por semejante procedimiento, aunque no tan detallado en toda España, hemos hecho nosotros nuestro estudio de la flora asmógena española, en el cual persistimos actualmente por ser obra de tiempo. Nuestras más completas observaciones en todos estos sentidos son referentes a Madrid y sus alrededores, y de la provincia de Santander, abarcando también observaciones menos completas de las provincias de Toledo, Ciudad Real, Guadalajara, Segovia, Sevilla, Badajoz, Huelva y Cádiz, y más escasos datos personales de Levante, Asturias, Jaén y Almería.

Los datos que fueron la base de nuestras observaciones, y a los que hacemos referencia en este libro, permitiéndonos pensar en cada localidad las plantas que interesan, son en su mayor parte producto de nuestras directas observaciones y con ellos los de las obras de Lázaro Ibiza (La flora española, 1920) y la de Willcox y Lange (Prodromus florae hispanicae, Stuttgart, 1870), así como determinados estudios monográficos; la magnífica obra sobre la flora catalana de Capdeval, que debemos a la gentileza de nuestro querido amigo el profesor Pi y Súñer, de Barcelona; la tesis de Cuatrecasas sobre el macizo de Magina (Jaén), etc., etc., así como indicaciones verbales, que nos fueron

muy útiles en nuestros comienzos, del profesor Varela, director del Jardín Botánico de Madrid, el restante personal del mismo y el profesor Arévalo, del Instituto del Cardenal Cisneros. A todos ellos somos deudores de atenciones, por las cuales mostrámosles nuestra gratitud. En las excursiones botánicas nos acompañó habitualmente nuestro colaborador el doctor Sánchez Cuenca, a cuyo entusiasmo y celo debemos la más eficaz ayuda, habiendo después él continuado independientemente estos interesantes estudios (1).

Estos estudios comprendieron excursiones botánicas, que para determinados sitios—provincia de Madrid y alrededores sobre todo-fueron semanales o bisemanales durante todo el espacio de tiempo de junio de 1928 a julio de 1929; también durante la primavera y verano de 1930, y más recientemente durante todo este año de 1931. En otros sitios, donde lo hacemos notar, no se pudo hacer un estudio tan sistemático, tratándose simplemente de excursiones más aisladas y en diferentes épocas. Las plantas filiadas eran en parte conservadas en herbarios; hemos observado su época de polinación, y hemos recogido sus polen, guardando preparaciones y dibujos de algunos de los mismos—los más importantes—para su filiación; la técnica de estos trabajos no precisa explicaciones; en cuanto a la coloración de los polen, la hemos hecho simplemente, poniéndolos entre porta y cubre con una gota de solución de Lugol, y a veces sin nada. La obtención del polen de la planta la hemos hecho de uno de estos dos modos: o bien, cuando eran plantas que estaban activamente polinando, cortábamos con tijeras las espiguillas y las envolvíamos en papel satinado negro, del que viene envolviendo las placas radiográficas, y al otro día basta con ir sacudiéndolas, con lo cual se obtienen grandes cantidades de polen, o bien cuando las anteras todavía no se han abierto, pero están en sazón, poniendo las plantas en agua con la espiga inclinada sobre un papel, y en el laboratorio, reservado de vientos, pero al sol, con lo que las anteras se abren y sueltan su polen al papel; este polen así obtenido debe ser lavado con éter y luego de seco, puede conservarse indefinidamente en frascos.

⁽¹⁾ Tesis sobre las polinosis, próxima a publicarse.

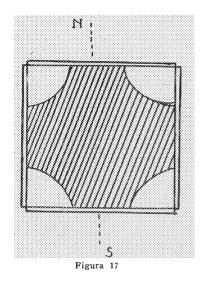
La preparación de los extractos para diagnóstico y tratamiento se detalla en el capítulo correspondiente.

Para probar si una planta es anemófila puede emplearse el aparato de Scheppegrell (anemofilómetro), que es simplemente un dispositivo para producir una corriente de aire frente a la planta, colocando portas embadurnados, con lo que se averigua cómo y hasta dónde el viento es capaz de arrastrar su polen; no hemos echado mano nosotros de este dispositivo, habiéndonos valido de los caracteres botánicos de cada planta y de los datos hallados en la literatura, o colocando porta en los sitios donde la planta abunda; es, sin embargo, extraño qué pocas veces en las obras de Botánica se expresa al describir cada planta si es anemófila o entomófila.

Los polen en el aire; técnica de su estudio y resultados.

Comprende la recogida del polen del aire, y ulteriormente, el examen y la filiación de los polen obtenidos.

Para la recogida de los polen del aire, el método habitualmente empleado es el llamado método de los porta. Consiste en embadurnar portaobjetos con una substancia adherente; por ejemplo, vaselina o glicerina. Si se emplea la primera, se ponen pequeñas cantidades, extendiéndola, en capa muy fina, con los dedos; si la segunda, unas gotas, igualmente bien extendidas, de modo que se embadurne por una capa muy fina; cuando es vaselina lo que se empleó, puede luego mirarse sin más al microscopio; cuando fué glicerina, conviene, en cambio, añadir una gota de la solución yodada, para evitar la birrefringencia; esto tiene además la ventaja de que el yodo ayuda mucho, como veremos, a la filiación de los polen, por lo cual, sea una u otra substancia la empleada, debe al mirarse al microscopio añadir siempre el lugol. Los porta se colocan en el sitio deseado, y en la dirección que queremos, de forma que venga a enfrontarles el aire de cuya dirección nos interese averiguar qué polen trae; cuando queremos simplemente saber el contenido en polen del aire, lo mejor es colocar cuatro en la forma que señala la figura 17, o bien poner el porta en un dispositivo como el señalado en la ligura 18, que permite que en todo momento el porta quede enfrontado por su superficie preparada, con el viento reinante. Nosotros hemos colocado portas en la ciudad y en el campo (averiguación del polen dominante y potencia de convección), y a di-

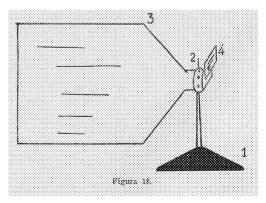


ferentes alturas (difusión hacia arriba de los polen) y en días diferentes (influencias atmosféricas, de sol, lluvia, viento, humedad, etc.). Habitualmente, menos cuando se quiere hacer el estudio de la riqueza del aire en polen a diferentes horas, se dejan los porta toda la noche al aire, recogiéndolos a la mañana siguiente.

El diagnóstico de los polen del aire comprende, en primer término, su diferenciación de otros elementos que pueden imitar el polen, y en segundo lugar, la filiación de la planta a la cual pertenecen.

El granito de polen encierra, en cuanto a su estructura, los elementos germinales masculinos rodeados de dos capas, una interna (intina) y otra externa (exina). En una gran cantidad de

casos se observan uno o más poros germinales, sorprendiéndose en ocasiones el corpusculito en la situación de emitir una prolongación, que será el tubo polínico. Su forma es variable; en general, esférico o aova-



do cuando es fresco, y más bien piramidal cuando se seca (sobre todo en las gramíneas); en el pino lleva unos flotadores especiales, como ya señalamos antes. En algunas familias el polen lleva espículas de variable disposición, y en otras no las lleva en absoluto. Su tamaño es muy variable. Desde la enorme

proporción alcanzada en algunas malváceas (Hibiscum Cyrium, por ejemplo, 180 micras) hasta su extrema pequeñez, por cjemplo, en el de agrostis o festuca, que oscila entre 20 y 30 micras, hay varias gradaciones. Desde un punto de vista práctico importa solamente hacer la filiación teniendo presentes estos tres tipos principales dentro de los que se hallan en la atmósfera y recogemos en los porta:

A) Polen de gramineas (ejemplo, figura 19): caracterízase por su forma esférica cuando está fresco, y piramidal cuando seco; no tiene espículas, ni más de un

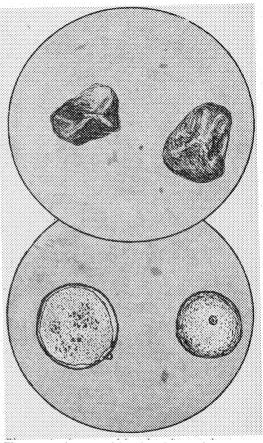


Figura 19.—Aspectos del polen de gramíneas en seco y en fresco.

poro germinal, y se colorean en azul por el iodo en virtud del almidón que contiene.

- B) Polen de las amarantáceas y quenopodiáceas (figura 20): ausencia de espículas, forma también redondeada, pero con un aspecto que recuerda las pelotas de football, debida al abollonamiento de la exina; muy débilmente tingibles por el iodo.
- C) Compuestas: el polen de ellas (nos interesa a nosotros sobre todo el xanthium y las artemisas y salsolas) se caracteri-

za, además de por su forma esferoidal, por tener espículas (figura 21); dan muy débil reacción parda por el iodo.

La diferenciación de los polen respecto al polvillo atmosférico es fácil en general, sobre todo si se mira a diferentes aumentos (por ejemplo, objetivo 7, ocular 2); el aspecto en tabletitas o cristalino del polvi-

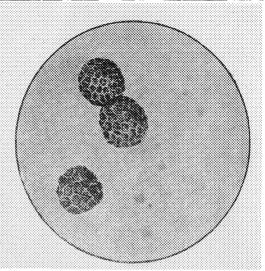


Figura 20 - Polen de amarantáceas y quenopodiáceas.

llo, su mayor grosor y estado amorfo en otros casos, etc., hacen fácil esta diferenciación a poca práctica que se tenga; en la figura 22 reproducimos un campo con polen y otros elementos

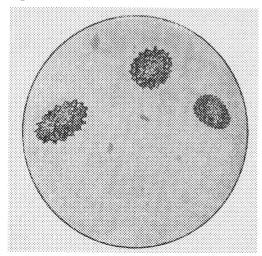


Figura 21.-Polen de compuestas.

del aire, dibujado de varios campos de un porta expuesto al viento por la noche.

El hacer una filiación más detallada que la de los tres grupos referidos es ya tarea más difícil y requiere mayor práctica. Woodehouse, en numerosos trabajos, y luego Piness y Mac-Minn, han llegado a la obtención de tablas y claves diagnósticas

por las cuales la filiación de las plantas que a ellos interesa se hace más fácil, a las cuales remitimos al interesado en ello. Nosotros hemos observado el intenso parecido de polen de gramíneas próximas y la variedad de forma de una a otra observación, por el hecho de que al desecarse cambia mucho su forma. Más adelante, en la descripción de las plantas importantes, re-

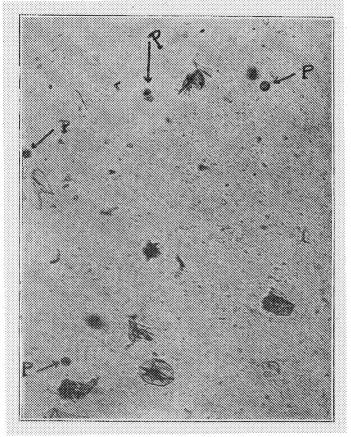


Figura 22.—Polvo atmosférico recogido en los porta; en P, granos de polen. (Illinofotogr. pers.)

producimos la forma de su polen tal y como le hemos visto nosotros, para facilitar su filiación.

En lo tocante al recuento del polen del aire la cifra suele expresarse en número de granitos hallado por centímetro cuadrado y para las doce horas de la noche de exposición, o bien para las veinticuatro horas del día. La técnica seguida por nosotros es la siguiente: colocamos sobre el porta la gotita de iodo y encima un cubre de 22 por 22 milímetros, se cuentan en la platina cuentaglóbulos todos los granos existentes dentro de la demarcación del cubre, y la cifra obtenida se divide por 4,84, obteniéndose así el número por centímetro cuadrado. Una cifra de 8 a 10 indica ya una cierta abundancia; 25 es hallazgo de gran saturación del aire por polen; 30 y aun 40 se hallan en Madrid dentro de la población, en primavera muchas veces; cifras como la hallada en las notables investigaciones de *Scheppegrell*, de 100 granos por centímetro cuadrado, son indicadoras de una intensísima abundancia, y yo las he hallado pocas veces (1). Los datos obtenidos sobre la riqueza de nuestro aire en polen se dan en la página 168, después de estudiadas las plantas asmógenas.

Composición química de los polen y naturaleza de sus propiedades antigénicas.

A) La composición química de los polen ha sido estudiada por diferentes investigadores con resultados sensiblemente variables para cada uno y según la localidad de procedencia. Esto no es de extrañar, pues clínicamente se ha observado que sujetos que reaccionan positivamente al polen de una planta con extractos procedentes de su medio, pueden no hacerlo con extractos hechos en otro sitio; no olvidemos, además, que la finura de las reacciones biológicas va mucho más allá de lo que el análisis químico nos puede descubrir. El polen de centeno contiene, según Kanmann:

| Agua | 10,18 | por 100. |
|-------------------------|-------|----------|
| Cenizas | 3,40 | |
| Substancias inorgánicas | 13,58 | - |
| — orgánicas | 86,42 | |

⁽¹⁾ Después de escrito lo anterior, en nuestro estudio del verano y primavera de 1931 hemos hallado cifras más altas (véase nuestra publicación última, y en el capítulo siguiente).

de estas últimas, corresponden:

| Extracto de alcohol etéreo | 3,0 | por 100. |
|----------------------------|------|----------|
| Hidratos de carbono | 25,0 | |
| Nitrógeno no proteico | 18,0 | - |
| Proteínas | 40,0 | |

En el análisis efectuado por *Heyl* del polen de ambrosía se obtuvo:

| Agua | 5,3 | por 100. |
|------------|-------------|----------|
| Fibra | 12,2 | |
| Pentosanas | 7,3 | - |
| Cenizas | 5 ,4 | |
| Dextrina | 2,10 | |
| Proteínas | 24,4 | |

(Nitrógeno de las proteínas, 7,5 por 100; no extraíble, 6,75, extra. con sol. diluída de álcalis, y 5 por 100 extr. por sol. salina al 10 por 100.)

El extracto alcohólico alcanza el 42,9 por 100 y está constituído por grasa (10,8 por 100), lecitina (0,75 por 100), substancias eterosolubles pero no ligroinsolubles (1,75 por 100), sucrosa (0,4 por 100), glucosa (1,6 por 100), resina (17,49 por 100) y una base nitrogenada.

Las fracciones nitrogenadas de este polen fueron bien estudiadas por Koessler, que halló:

| N. total | 4,65 | por 100. |
|--------------------------|------|----------|
| N. humínico | 0,37 | - |
| N. amídico | 0,30 | - |
| Arginina | 0,68 | - |
| Cistina | 0,06 | - |
| Lisina | 0,14 | - |
| N. de las bases amídicas | 0,60 | |
| N. total de las bases | 1,56 | |
| N. res. del filtrado | 0,34 | |
| N. total del filtrado | 2,16 | |

B) ¿Tiene el polen propiedades anafilactógenas? Ya se expuso en el capítulo IV que Coca y sus colaboradores habíanlo negado primeramente, y éste era uno de los argumentos esgri-

midos para diferenciar en esencia los estados alérgicos (atopía) de la anafilaxia; sin embargo, los trabajos experimentales de Dumbar, Koessler y Parker, provocando verdadera anafilaxia experimental con los polen, eran ya muy demostrativos, pero se completan con los recientes de Huber y Koessler, Parker y de Loeb, probando por el método de Schultz-Dale la sensibilización celular específica, tanto en la tirita de cuerno uterino, como en la reacción broncoconstrictora, a partir de cuyas indagaciones el asunto debe darse como definitivamente resuelto en sentido positivo.

C) Las propiedades alergénicas o atopénicas de los polen, ¿en qué parte de los mismos residen? Lo primero que se nos ocurre suponer es que sean las proteínas de los polen las que actúen como antígenos; esta suposición fué la expuesta por primera vez por Dumbar; Wolff-Eisner aceptó lo mismo, expresando que los polen pierden poder antigénico al envejecer. Sin embargo, posteriormente Coca y Grove negaron la naturaleza proteínica del antígeno polínico; hicieron digerirse un extracto de polen por la tripsina, y el producto, que ya no daba ninguna reacción de las de la albúmina, permitía obtener reacciones positivas en la prueba dérmica en los sujetos sensibilizados; en los animales hicieron Walzer y Grove demostraciones semejantes. A partir de ese momento se han hecho numerosas investigaciones sobre el problema. Para aquellos que piensan que no es la proteína la fracción del polen que hace de antígeno quedarían como posibilidades, o bien substancias aún desconocidas, que suelen acompañar a las proteínas (Balyeat), o bases anímicas o de otra naturaleza ignota, como la de las toxinas y los fermentos (Coca, Grove, Walzer) dializables y tripsinresistentes. Bastai ha estudiado su grado de dializabilidad, averiguando que es intermedio entre el de la peptona y las seralbúminas: podría ser una substancia albuminoidea poco compleja. Loeb ha repetido posteriormente los trabajos de Coca con resultado opuesto; él halla que la substancia alergógena es precipitable por el alcohol y desaparece por la digestión trípsica; Melli también aboga por la naturaleza proteínica y llega a conclusiones opuestas a Coca; Caulfield, Cohenn y Eadie lo mismo; resulta, pues, dudoso, por la oposición de resultados, el único

lundamento para negar que sea la porción proteica la determinante de los fenómenos de sensibilización. Bernton-Iones v Csonka han encontrado, estudiando las diferentes fracciones del antígeno, que la parte más activa es la proteosa (hidrosoluble); la albúmina da menos reacciones positivas, y la fracción glutenina es la de menor importancia. Caulfield efectuó también reacciones con las diferentes fracciones del polen de "ambrosía" en sensibilizados a esta planta, hallando un 78 por 100 con la glutenina y 20 por 100 con el extracto alcohólico. De estos hallazgos podemos deducir que si bien es en el 90 por 100 de los casos la albúmina el antígeno, hay un procento bajo en el que la sensibilización parece ser más bien a la fracción no albuminosa, y que aun dentro de los sensibles a la fracción albuminosa sean unas veces uno y otras otro de sus componentes los sensibilizantes; así se explica Bernton el hecho de que se den reacciones negativas a un polen por sujetos que evidentemente estaban sensibilizados a la planta, siendo, en cambio, positivas a una de las fracciones especialmente extraídas. En cuanto a los casos en los que la sensibilización no fuera precisamente a las proteínas, estaríamos frente a un caso más de alergia para substancias no proteicas, de las cuales ya nos hemos ocupado anteriormente. Recordemos, sin embargo, que puede tratarse de un antígeno complejo en el sentido señalado por Landsteiner, y ser primitivamente indispensable la proteína para la sensibilización, aunque ulteriormente podríamos obtener reacciones positivas con uno de sus elementos, no proteico; evoquemos asimismo ahora las actuales ideas deducidas de las notables investigaciones de Sachs y Klopstock acerca de los antígenos no proteicos, en los cuales el papel de la proteína no es por eso primeramente menos indispensable, actuando como introductora o Schlepper de la acción antigénica (véase más arriba también sobre el concepto de haptenos establecido por Landsteiner).

D) ¿Hasta qué punto es específica la sensibilización polínica? Que la substancia alergógena es específica, no puede dudarse. Tanto en las investigaciones de Parker como en las de Huber y Koessler, apareció evidente la especificidad experimental; clínicamente acontece lo mismo: en un procento muy dominante las reacciones son solamente positivas para un determinado po-

len; así ocurrió en el 57,7 por 100, de los 530 estudiados por Cooke y V. de Veer, y así lo afirman también Rackemann, Bernton, etc., coincidiendo con nuestra experiencia de un 50 por 100 de casos estrictamente específicos para un solo polen. Hay, sin embargo, casos en los que la sensibilización se extiende a dos o más polen, aun descontando los errores a que se llegue por extractos mal preparados o reacciones mal interpretadas. No hay, para aclarar estos casos, sino estas dos explicaciones: o se trata de un próximo parentesco biológico de ambos polen o de una sensibilidad efectiva simultáneamente para ambos. Baagoe, que ha estudiado las reacciones simultáneas, las halla principalmente para polen correspondientes a plantas muy próximas biológicamente. Asimismo creemos nosotros, por tratarse casi siempre en cada caso de reacciones simultáneas para las mismas plantas, por ejemplo, en nuestros sensibilizados a poa pratensis, encontramos casi constantemente una reacción positiva al phleum pratensis. Otras veces, sin embargo, la explicación es la otra; ya hemos sostenido antes que el hecho de ser sensible a una substancia favorece la sensibilización para otra determinada; me apoyo para creerlo así, aparte de las razones que ya esgrimimos antes, en la observación de algunos casos en los que el sujeto sensible solamente a un determinado polen un año, se hallaba sensible a algún otro más al explorar en la temporada próxima; en el curso de este libro mencionamos numerosos casos probatorios de esto para que necesitemos insistir ahora sobre ello. Muchas veces el primer sensibilizante permanecía larvado (estado alérgico equilibrado), no manifestándose sino ulteriormente; pero es muy constante que a la larga los viejos asmáticos ofrezcan más sensibilizaciones.

El alergeno polínico es, pues, específico, pero un sujeto puede responder a más de un polen si son próximos biológicamente, o bien por ulterior sensibilización a varios de ellos.

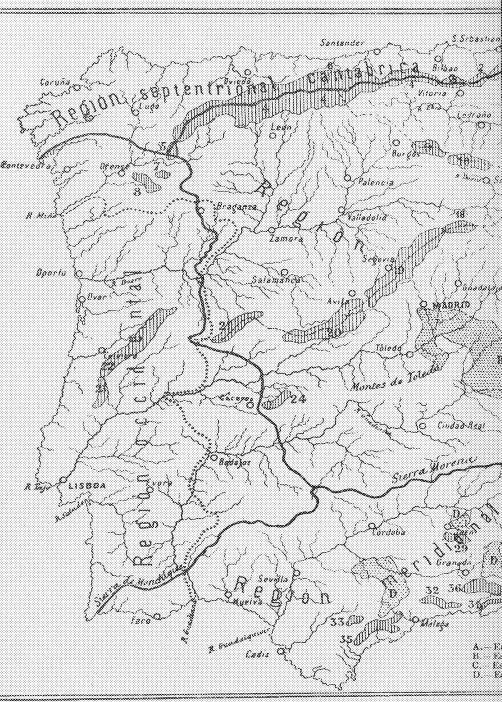
CAPITULO VIII

Sigue el estudio de los alergenos polínicos.—Geografía botánica española.—Estudio de las plantas asmógenas, especialmente en lo respectante a nuestra flora.—Frecuencia de las polinosis y épocas.—La sucesión de los polen en el aire, según nuestros estudios.—Caracteres clínicos en general de las polinosis.—Sensibilizaciones a otras porciones vegetales aparte del polen.

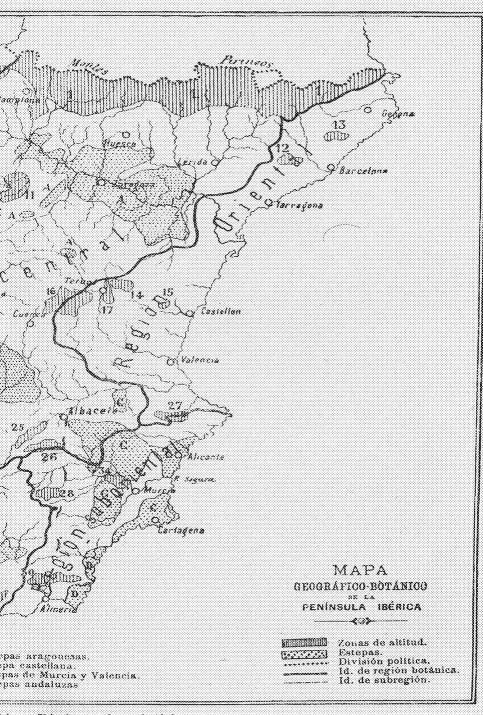
Caracteres generales de la flora española.

Son siete las grandes zonas botánicas en que debe considerarse el mundo, dividido desde el punto de vista botánico: 1,ª zona, de las praderas árticas; 2.ª zona, de los bosques boreales; 3.a, de las estepas, montes y desiertos boreales; 4.a, de los bosques tropicales; 5.a, de los montes, estepas y desiertos australes; 6.a, de los bosques australes, y 7.a, de las praderas polares antárticas. España se atraviesa por la línea que separa las zonas segunda y tercera, es decir, que mientras la cuenca mediterránea es zona de los montes, estepas y desiertos boreales, el resto integra la de los bosques boreales que se extiende por arriba hasta una línea que, partiendo de Islandia, atraviesa Europa, la Siberia, el Sur de Alaska y deja, por tanto, comprendida casi toda Europa, de Asia hasta el Norte de las Estepas, y de América los Estados Unidos y el Canadá. La flora española debería, pues, excepto en la zona mediterránea, ser igual a la de Europa central y los Estados Unidos, siendo esto de interés por ser en este último país donde mejor se ha estudiado la flora alergógena. Pero en la práctica las cosas no resultan así por las peculiaridades de su zona mediterránea, que es muy amplia, y de las costas meridionales, que tienen un carácter francamente africano, así como por la existencia de regiones esteparias. España tiene un total de unas 2.302 especies de criptógamas y 5.448 de fanerógamas espontáneas (Lázaro Ibiza), y de su riqueza y variedad botánica puede darnos idea el hecho de que de las 10.000 especies de vasculares que se conocen en Europa existen en España 5.500 (4.300 en Francia, 5.000 en Italia, etc.); de las enunciadas 5.500, son endémicas en España 1.200. La comunidad de flora con Norteamérica alcanza solamente a un 3 por 100 aproximadamente de las nuestras.

Las causas de la variedad botánica española deben buscarse, sobre todo, en la diversidad de sus climas y paisajes; por ello, en tanto que en el S. y SE. la flora tiene los caracteres africanos, en otras regiones (las mediterráneas restantes) ofrecen una vegetación característica, existiendo lugares como, por ejemplo, en Arenas de San Pedro y región de la Vera, donde la flora es típicamente mediterránea junto a Gredos, en cuyas alturas hay flora de las praderas árticas; igualmente Málaga, Motril, etcêtera, con vegetación casi tropical por comparación a Sierra Nevada con sus alturas verdaderamente polares. Las estepas españolas con regiones llanas o en suaves montículos sin tierra vegetal, con sedimentos salinos, donde todo es vegetación espontánea de gramíneas, salsoleas, compuestas, y plumbagíneas, cuya importancia desde el punto de vista alérgico luego examinaremos. Tales estepas, de las que en Europa no hay más ejemplo que las puzstas de Hungría, tienen una distribución salteada que marcamos en el mapa figura 23, siendo las principales: la castellana, aragonesa, andaluza, y las de Valencia y Murcia. En resumen, si exceptuamos la zona tropical, de la que sólo hay indicios en alguna zona del Sur en España, tenemos una representación de las restantes floras, interesándonos más que la división geográfica botánica (regiones septentrional, central, meridional, occidental, oriental y sudoriental) hacer algunas consideraciones sobre la abundancia relativa en una y otra zona de las plantas alergógenas y de las características especiales de ciertas zonas.



Pigura 23.--Mapa de las estepas españolas (segúi



Zona mediterránea.—Más de las tres cuartas partes de la Península tienen el carácter mediterráneo y en ellas hay gran abundancia de plantas de hoja perenne, sobre todo arbustos (lentiscos, cornicabra, adelfas), monocotiledóneas bulbosas (azafrán, tulipanes, escilas, jacintos) y árboles espontáneos o cultivados (encinas y alcornoques, olivos, naranjos, limoneros, etc.). La flora de gramíneas es en tales regiones sumamente variada, dominando las anuales sobre las rizocárpicas (raíz perenne y órganos anuales aéreos), como la grama y los carrizos (phragmites, cynodon, trigo, avena, cebada y centeno, phalaris, bromus, hordeum, agrostis, etc.).

Zona esteparia.—Contiene gramíneas, abundando también las anuales, y entre ellas la cebada y centeno en cultivo, bromus, serrafalcus, hordeum, agrostis espontáneas; y mucho las compuestas halófilas, salsoleas, xanthium y quenopodiáceas, artemisas parecidas a éstas. Entre los árboles domina el pino.

Zona de los bosques boreales.—En España esta zona tiene representación en la región cantábrica y pirenaica, y luego repartida por la Península en todas las regiones montañosas de altura media. Abundan las gramíneas, sobre todo las rizocárpicas, que constituyen así hermosos prados naturales, árboles de hoja caediza (abedules, chopos, castaños, robles, hayas, sauces. fresnos, olmos y avellanos), así como matojos (brezos, acebo, enebros, majuelos, etc.).

Zona ártica.—Como quiera que en España no hay representación de esta flora sino en las alturas muy grandes, las zonas de esta vegetación constituyen manchas y no una zona continuada; les caracteriza la pobreza de su vegetación, y desde el punto de vista de producción de polen no tiene otro interés que el de saber que apenas si producen, hallándose bien en estas regiones los enfermos sensibles al polen.

Plantas alergógenas principales.

Aparte de algunas plantas entomófilas que puedan dar lugar a sensibilización casualmente y por contacto directo o inhalación próxima, las que interesa estudiar son las anemófilas, cuya abundancia les da importancia desde nuestro punto de vista; entre éstas están las que a continuación vamos describiendo:

1.º Estudio de las gramíneas alergógenas.

Por ser ésa la época de su floración están entre éstas las principales plantas que determinan los procesos polínicos de primavera y de verano, aunque existan otras plantas no gramíneas que también puedan dar síntomas en esa época, y aunque haya, más excepcionalmente, gramíneas de sintomatología tardía. En Madrid y sus alrededores se ven ya en abril gramíneas polinando; en Andalucía, se ven ya en amplia polinación a primeros de ese mismo mes plantas que en la región cantábrica polinan en agosto. Este hecho tiene importancia por ser distinta la época de los síntomas en un sujeto sensibilizado a una determinada planta, según la región en que vive; este caso, que expongo a continuación, es muy elocuente desde este punto de vista.

Un enfermo nuestro de Córdoba tiene allí sus manifestaciones desde comienzo de abril hasta primeros de junio; otros años su sintomatología fué de coriza espasmódico, pero el año pasado tuvo accesos intensísimos de asma toda esa época, a cuya causa para ver si mejoraba al cambiar de sitio se vino a principios de junio a Madrid, durándole con la misma intensidad en Madrid sus síntomas hasta mediados de julio, cosa que no le ocurría nunca. Su sensibilización, según pudimos averiguar, era a la poa pratensis, explicándose muy bien todo por durar hasta esa época con intensidad la polinación de esa planta en la región madrileña, cuando ya en Córdoba ha dejado de hacerlo.

Los datos de polinación que damos para cada planta son, en general, el producto de nuestras observaciones en lo referente a Madrid y alrededores (zona esteparia en la dirección de Toledo y Albacete, zona mediterránea de las veras del Tajo, Jarama y Tajuña—Aranjuez, San Fernando, Arganda y Morata—, y zona bosque-boreal en la Sierra de Guadarrama-Miraflores, Cercedilla, Rascafría), y comparando los datos, obtenidos en la región de Sevilla, Madrid y Santander, tan diferentes climáticamente; en otros casos nos atenemos a los datos de Willcomm y a los de Lázaro Ibiza.

Las gramíneas que han sido señaladas en Norteamérica

como productoras de las polinosis primaverales son las siguientes (1):

"Capriola dactylon (= Cynodon dactylon); hierba de la grama (B. S. D. Th.).

Bromus uniloides (B. S. P.).

Coetochloa lutescens (B. S.).

- "Holcus shorgum (= shorgum vulgare); maiz de Guinea (B. S.).
- " Poa pratensis (B. S. D. Th. P.).
- " Agrostis alba (B. S. D. Th. P.).
- " Dactylis glomerata (B. S. D. Th. P.).
- " Phleum pratensis (B. S. D. Th. P.).

Tridens flava (B. S.).

Syntherisma sanguinale (B. S.).

Andropogon scoparius (B. S.).

Buchloae dactyloides (B. S.).

Poa arachnifera (B. S.).

- " Bromus secalinus (Serrafalcus secalinus) (B. S.).
- " Tritichum sativum (B. S. Th.).
- " Secale cereale (centeno; B. S. D. Th.).
- " Hordeum vulgare (cebada; B. S.).
- " Avena sativa (avena; S.).
- "Zea mays (maíz; B. S. D. Th., dado como poco importante). Bouteloua gracilis (S. B.).

Andropogon furcatus (B. S.).

- " Arrhenaterum elatius (S.).
- " Festuca elatior (o pratensis, cañuela; S. B. D. P.).
- " Festuca rubra (Th.).
- " Agropyrum repens (Triticum repens, grama del Norte; S.). Hordeum nudosum (S.).
- " Bromus inervis (S.).
- " Bromus commutatus (Serrafalcus commutatus; S.).

Zimania palustris (S. Th.).

Panicum virgatum (S.).

⁽¹⁾ Las señaladas con (") existen entre nosotros, y hemos podido comprobar su papel etiológico; las letras marcan los autores que las mencionan, siendo S., Scheppegrell; D., Duke; Th., Thomas; B., Balyeat.

Bouteloua hirsuta (S.).

Monroa squarrosa (S.).

Elymus canadensis (S.).

Trysetum dactyloides (S.).

- " Anthoxantum odoratum; grama de olor (Th.).
- " Lollium perenne; ballico (S. Th.).
- " Poa trivialis (Th.).

Entre todas las mencionadas resaltan, sin embargo, por su frecuencia e importancia alergógena, las siguientes:

Phleum pratensis (hierba timotea).

Agrostis alba (cosquillas).

Festuca pratensis (espiguillas).

Cynodon dactylon (hierba de la grama).

Dactylis glomerata.

Festuca rubra.

Holcus halepensis.

Poa pratensis.

Secale cereale (centeno).

En Holanda (según S. v. Leeuwen citando a Benjamín), las principales estudiadas son:

Festuca rubra, Arrhenaterum elatius, Holcus lanatus, Secale cereale, Alopecurus pratensis, Lollium perenne, Cynosurus cristatus, Triticum repens, Dactylis glomerata, Poa pratensis, Phleum pratensis, Agrostis alba, Avena flavescens, Poa trivialis, Phalaris arundinacea, Mollinea serulea, Anthoxanthum odoratum, Glyceria spectabilis, Bromus mollis y Hordeum secalinum.

En Alemania, los principales que se han señalado, son:

- " Phleum pratensis (W. G. K. P. L. E. (1).
- " Dactylis glomerata (W. G. P. L.).
- " Secale cereale (W. G. P. L. E.).
- " Anthoxanthum odoratum (W. P. D.).
- " Poa pratensis (W. G. P. L.).

⁽¹⁾ E., Eskuchen; V., Venzmer; P., Prausnitz. G., Guttmann; W., Wolff-Eisner; K., Kammerer; P. L., Petow y Loeb.

- " Poa trivialis (W. P. L.).
- " Phalaris arundinacea (W.).
- "Lollium perenne (W. G. P. L.).
- ' Agrostis vulgaris (W.).
- " Agrostis alba (W. G. P. L.).
- " Triticum vulgaris (id. spelta y caninum; V.).
- " Hordeum vulgare (V.).
- " Avena sativa (V.).
- " Agropyrum repens (V. P. L.).
- Festuca rubra (V. G.).
- " Festuca ovina (V. G.).
- " Festuca pratensis (V. G.).
- " Cynosurus cristatus (V. G.).
- " Alopecurus pratensis (V. G.).
- " Trisetum flavescens (G.).
- " Descampsia cespitosa (G.).
- " Poa nemorales (G.).
- " Holcus lanatus (G.).
- " Arrhenaterum elatius (G. P. L.).
- " Koeleria piramidata (G.).

Luzula nemorosa (G.).

En Italia, Frugoni y Ancona han explorado entre las gramíneas: poa pratensis, zea mays, dactylis glomerata y phleum pratensis. En Lombardía, Giangi ha hecho también un estudio de las plantas importantes en esa región.

En Francia, Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier y Giroud, han estudiado algunas de las gramíneas alergógenas, señalando sobre todo: maíz, avena, trigo, dactylis, phleum y agrostis.

2.º Estudio de las gramíneas de importancia alergógena en España.

Como ya dijimos antes, entre nosotros existen representaciones de casi todas las gramíneas; sin embargo, en la siguiente relación nos limitamos a exponer aquellas más frecuentes, subrayándolas por tener una importancia máxima y a las cuales hemos hallado sujetos sensibilizados. Ponemos también algunas que deben tener importancia por su frecuencia, a pesar de que nosotros no hayamos aún encontrado ninguna persona sensible a su polen, bien porque no lo hayamos explorado nunca, bien porque a pesar de entrar en nuestras exploraciones habituales no hayamos jamás obtenido reacciones positivas.

Insistimos, como ya lo hemos hecho en una anterior publicación con Sánchez Cuenca, en que todavía no son del todo absolutos estos datos; llevamos cuatro años de estudio intenso de la sensibilización polínica en España, pero juzgamos que es preciso más tiempo y, sobre todo, más personas ocupadas en este problema en diferentes regiones de España estudiando la flora regional para que los datos tengan un valor definitivo; un ejemplo que ya hemos puesto anteriormente es muy elocuente: el maíz es considerado como poco importante, a pesar de la enorme cantidad de polen que produce; se atribuye esto (Scheppegrell) a que por el tamaño mayor de éste fácilmente se detiene en las anfractuosidades nasales; así lo creíamos también nosotros, pero cuando hemos comenzado, a raíz de un primer caso muy interesante, a explorar a los enfermos con el polen de esta planta, pronto hemos podido ver su gran importancia entre nosotros. Una planta que no hemos explorado es la caña común. Visitando una región de Levante en el agosto anterior, vimos la enorme cantidad de la misma existente, y que hallándose en intensa polinación se observaba la gran cantidad de polen que produce; desde entonces no dudamos que en esas regiones esta planta tendrá una gran importancia en la producción de estados asmáticos (o coriza) de agosto a septiembre.

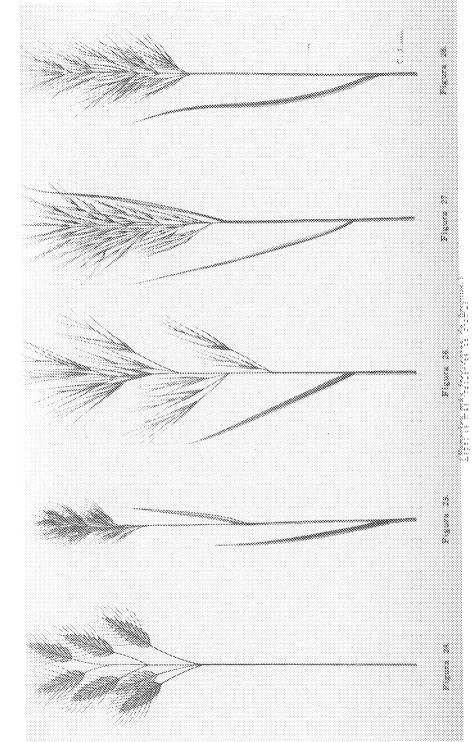
En lo que sigue marcamos al final de cada planta con una A las que abundan más en la región andaluza, con M en la región central, con S en la septentrional y con O en la región oriental.

| | Tribu. | Nombre científico. | Nombre vulgar | Polinación. | Observaciones |
|------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---|---------------|
| 1 " | Maideas | Zea mays | Maíz | Julio-agosto | _ |
| | Oriceas | Oriza sativa | Arroz | Agosto | |
| | | Lygeum spartum | 1 - | 1 - | |
| | ! | Triticum sativum | Trigo | Abril-mayo | Toda España. |
| | | Triticum spelta | Escaña | ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,, | |
| | | Aegylops truncialis | | ,, | Toda España. |
| 1.0 | Tritíceas | Secale cereale | Centeno | " | ,, |
| | | Agropyrum repens | Grama del N. | - | ,, |
| | | Lollium perenne | Ballico | Mayo-junio | ì |
| | | Lollium italicum | ldem | | Toda España. |
| | , | Lollium temulentum | Cizaña | Idem | |
| | | Hordeum vulgare | Cebada | Abril-mayo | |
| | | Hordeum murinum | Cebadilla | Idem | 1 |
| 5 n | Hordeeas | Hordeum secalinus | Idem | Mayo-junio | M. S. |
| | | Elymus caput - medu- | | | Ì |
| | | sae | Cabeza de me- dusa | Мауо | Ing A O |
| | | \ Phalaris canariensis | Alpiste | Idem | |
| | | Phalaris arundinacea | Cintillas | Junio | Toda España. |
| | | Anthoxantum odora- | Cintinas | | Tour Espana. |
| 0 a | Falarídeas | tum | Grama de olor. | Mayo-junio | M. S. |
| | | Phleum pratensis | | Мауо | |
| | | Alopecurus pratensis | Rabo de zorra. | " | ,, |
| 7 n | Cinodonteas | Cynodon dactylon | Grama | Julio | ,, |
| | | Panicum miliaceum | Mijo | Julio-agosto | S. |
| 9 " | Paniceas | Setaria glauca | Almorejo | ,, | S. M. O. |
| 10 a | Agrostídeas | Agrostis alba | Cosquillas | Junio-julio | Toda E…aña. |
| 10. | Agiostideas | Agrostis nebulosa | Nebulosas | Idem | Idem. |
| | (| Andropogon hirtum | Cerrillos | Mayo-julio | Idem. |
| 11.a | Andropogoneas | Shorgum halepensis | Cañota | Julio-sepbre | Idem. |
| | p-goneus | Sacharum officinarum. | Caña de azú- | | |
| | 1 | | car | Verano | A. |
| 12.ª | Estipeas | Stipa barbata | ,, | Junio | M. |
| | 1 | Avena sativa | Avena | Mayo-junio | Toda España. |
| | | Avena fatua | Avena loca | ** | ** |
| | | Avena pratensis | Avena de pra- | | _ |
| 13.ª | Aveneas | , | | Junio-julio | S. |
| | | Arrenatherum elatius. | Avenilla | Mayo-junio | Toda España. |
| | | Doeschampsia cespi- | ., | ,, | M. S. |
| | , | tosa | | ν | |
| | | Festuca pratensis | Cañuela Cañuela de | Mayo | Toda España. |
| | Festuca ovina | oveja | ,, | ,, | |
| | Festuca rubra | Idem | Mayo | Toda Españo | |
| | Festuca rubra Festuca delicatula | | - | Idem. | |
| | Bromus matritensis | Espiguillas | Abril-mayo | | |
| 14.ª | Festuceas | Bromus tectorum | Idem | Idem | |
| | Bromus mollis | Idem | 1 | Idem. | |
| | Bromus sterilis | Idem | | Idem. | |
| | Bromus secalinus | | Idem | | |
| | Serrafalcus squarrosus. | Idem | 1 | Idem. | |
| | | Serrafalcus arvensis | | | Idem. |
| | | | | - 1 | |

| Tribu. | Nombre científico. | Nombre vulgar | Polinación. | Observaciones: |
|-----------------|--|--|-------------|---|
| 14.ª Festuceas | Cynosurus christatus Poa pratensis Poa trivialis Poa annua Poa nemoralis Eragrostis poeoides Eragrostis pilosa | Idem Idem Idem Idem Idem | Idem | Idem. S. M. A. Toda España. Idem. M. S. Idem. |
| 14. Festuceas | Glyceria fluitans Melica ciliata | maná | Mayo | _ |
| | Briza major Briza media | Pendientes . | Abril-mayo | Idem. |
| | Briza minor Dactylis glomerata | ,, | Idem | Idem. |
| 16.ª Triseteas | Trisetum flavescens Trisetum neglectum | ", | Idem | Idem. |
| | Trisetum ovatum Holcus mollis | | I - | M. S. |
| 17.ª Arundineas | Koeleria phleoides (Arundo donax)Phragmites communis | Caña común | - | |

De todas las especies que anteriormente ponemos, damos, sin embargo, especial importancia en nuestro país a las siguientes, quo por ello estudiamos con algún detalle:

- 1. Bromus (o serrafalcus; esp. matritensis, tectorum, sterilis, arvensis, secalinus, mollis, squarrosus, etc.).
- 2. Phleum pratensis.
- 3. Dactylis glomerata.
- 4. Secale cereale.
- 5. Lollium perenne.
- 6. Cynodon dactylon.
- 7. Poas (pratensis, annua, trivialis, etc.).
- 8. Festucas (rubra, ovina, pratensis, etc.).
- 9. Agrostis alba.
- 10. Brizas (major, media, minor).
- 11. Alopecurus pratensis.
- 12. Trisetum flavescens.
- 13. Hordeum (vulgare, murinum, secalinus, hexasticum, etcétera).



- 14. Sorghum halepensis.
- 15. Zea mays.
- 16. Arundo donax y Phragmites communis.
- 17. Anthoxanthum odoratum.
- 18. Oryza sativa.
- 19. Avena (sativa, fatua, etc.).
- 20. Lygeum spartum.
- 21. Cynosurus christatus.
- 22. Aegylops truncialis.

(En las láminas coloreadas adjuntas reproducimos las principales gramíneas de importancia alergógena, para su más fácil reconocimiento, dibujadas de ejemplares de nuestro herbario; los polen principales también los reproducimos de microfotografías de nuestra colección.)

Los bromus son plantas de una excepcional importancia entre nosotros, por su extraordinaria difusión: numerosísimas especies de este género (v serrafalcus, tan semejantes que apenas ofrecen diferencias) pueblan el suelo en toda España a la llegada de la primavera, tanto en los campos, en los prados, en la tierra inculta, como en el borde de los caminos, en las tapias o en los tejados, etc. (especies principales: mollis, tectorum, sterilis, matritensis, squarrosus, arvensis, inermis, maximus, etcétera); habitualmente, nosotros actuamos con un extracto obtenido con la mezcla de los polen de estas diferentes especies (véanse figuras 24, 25, 26, 27 y 28). El polen de estas gramíneas ofrece el aspecto que reproducimos (fig. 29), y se halla en el aire, en casi toda la Península, en los días propicios; en otros países se ha señalado también el Bromus como planta importante; sin embargo, no parece dársele, en general, la importancia que nosotros creemos que tiene. Polinan de abril a mayo.

El Phleum pratense (fig. 30) es otra de las gramíneas más abundantes en todo el mundo; en efecto: en todos los países se le señala como una de las más frecuentes causas de las polinosis de primavera; tiene además el interés de la especial constitución de la substancia alergénica de su polen, en cuya virtud los enfermos sensibles a otros polen dan muy frecuentemente

una reacción positiva al Phleum; en esta similaridad se ha fundado el empleo en el tratamiento de cualquier caso de polinosis, sin más averiguaciones, con un extracto de Phleum (esto es, por ejemplo, la Pollaccine); sin embargo, los resultados así

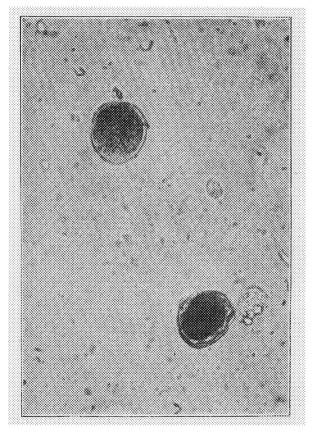
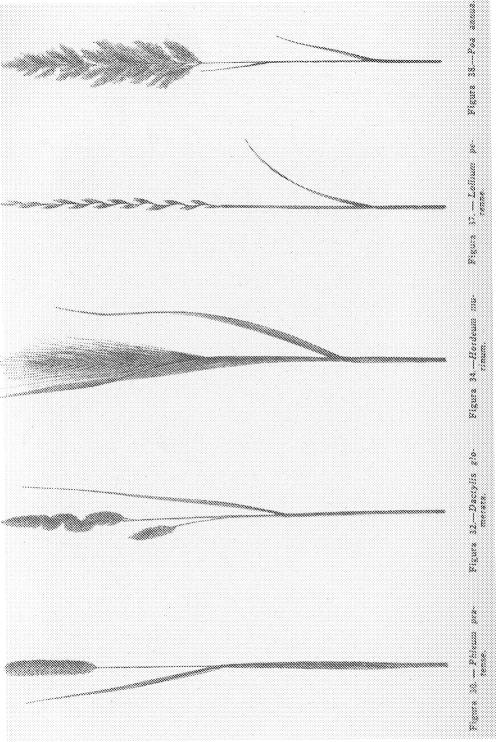


Figura 29.-Polen de Bromus.

obtenidos son, sin duda, inferiores a los de la desensibilización específica (un caso nuestro que no filiamos de primera intención y desensibilizábamos con extracto de phleum, no mejora; posteriormente averiguamos que es sensible a bromus, y obtenemos una remisión muy notable de su sensibilidad); polina muy activamente, sobre todo en abril y mayo, extendiéndose su polinación algunos años en el mes de junio, y desde luego



en julio está aún polinando en regiones frías (sierra de Guadarrama, montaña cantábrica, etc.). El polen tiene el aspecto que marca la figura 31 y se captura casi constantemente en los portapuestos para estudiar el aire. Tampoco hay lugar a



Figura 31 -Polen de Phleum piatense.

hablar de distribución, pues excepto en sitios muy secos, es abundante en toda España.

La Dactylis glomerata, igual que el anterior, con el que tiene un parentesco próximo (fig. 32, lám. II), ha sido señalada su importancia tanto por los autores americanos como europeos; entre nosotros tiene asimismo una gran difusión, y es culpable de muchos de los casos de asma o coriza primaveral. Reprodu-

cimos en la figura 33 el aspecto de su polen. La polinación sigue paralela a la del anterior, y existe igualmente repartida por toda España.

El centeno, Secale cereale, cuyo aspecto es bien conocido de

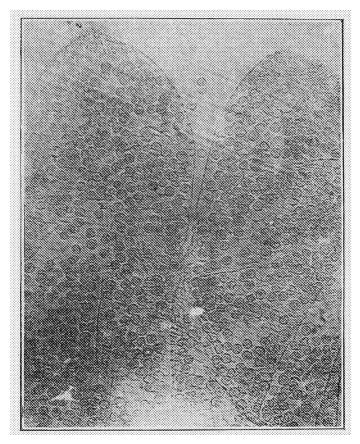
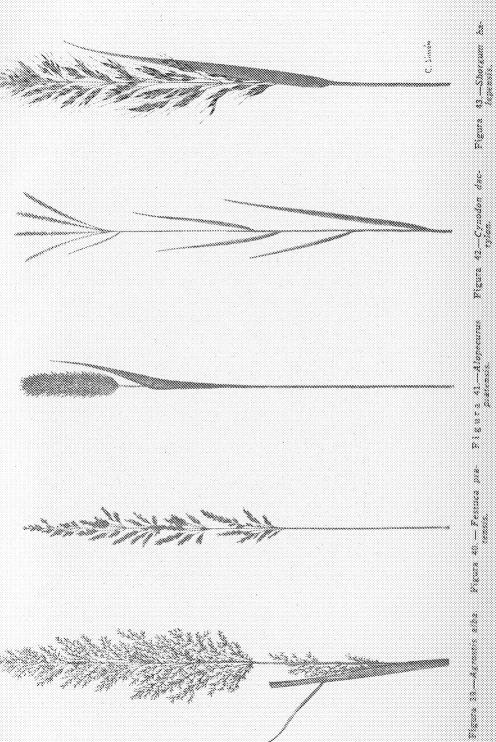


Figura 33.-Polen de Dactylis glomerata.

todo el mundo, tiene una gran importancia en la génesis de las formas primaverales; es, de todos los cereales cultivados, el más frecuentemente inculpable; le sigue el Hordeum en importancia, interesando no solamente la especie Vulgare (cebada) con sus campos de cultivo, sino también la especie Murinum, cebadilla común, que es quizá la gramínea más frecuente en Es-



paña y de polinación precoz; de ésta reproducimos el aspecto (fig. 34).

El maíz, Zea mays, es la que más cantidad de polen da entre todas las gramíneas, dándole esto su intenso cultivo en algunas regiones de España—todo el Norte y Nordeste—, y su polinación tardía (julio-agosto) con respecto a otras gramíneas, una especial importancia; en las formas de verano de las polinosis deberemos pensar principalmente en ella; en nuestra experiencia se halló repetidas veces, en contra a la opinión de otros autores, que la han dado menor importancia. El aspecto de su polen se ve en la figura 35.

En el género Lollium están comprendidos los ballicos, siendo las más frecuentes las especies Perenne, Italicum y Temulentum; su polen (fig. 36) es muy abundante, y la difusión de esta planta en España es semejante a las anteriores, si bien no polina tan intensamente. Reproducimos también su aspecto (figura 37, lám. II).

Las Poas tienen asimismo gran importancia; al lado del phleum, de los bromus y las festucas son, sin duda, las de mayor importancia; entre sus especies, la Annua polina durante casi toda la época, y la Pratensis y Trivialis, muy extendidas en toda España, son además muy abundantes, polinando desde fines de abril a primeros de junio (en Madrid hasta fines de ese mismo mes); como se ve en la estadística nuestra con S. Cuenca, según ya hemos publicado, estas especies revisten gran importancia. En la figura 38 se ve el aspecto de la especie annua como ejemplo. Su polen se ve en la figura 56, página 167.

Las Festucas tienen semejante importancia, comprendiendo numerosas especies, de las cuales las principales son las Rubra, Ovina y Pratensis (fig. 40), hallándose muy difundidas por toda España, sobre todo en las regiones algo montuosas.

Entre el género Agrostis importan sobre todo la Alba, Vulgaris y Nebulosa; reproducimos la primera en la figura 39, lámina III; tanto éstas como las Brizas major, minor y media, están muy difundidas, y tienen también notable interés; de todas formas, inferior al de las anteriormente citadas (fig. 45, lám. IV).

La caña común, Arundo donax, y el carrizo, Phragmites communis, interesan notablemente por la abundancia de polen que sueltan y por su época de polinación, correspondiente a las formas estivales, tardías y de otoño; en los sitios donde abundan (existentes en toda España, pero abundando mucho en Levante) y en formas de esa época debe pensarse siempre en esta

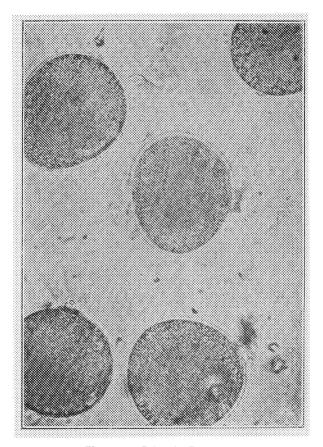
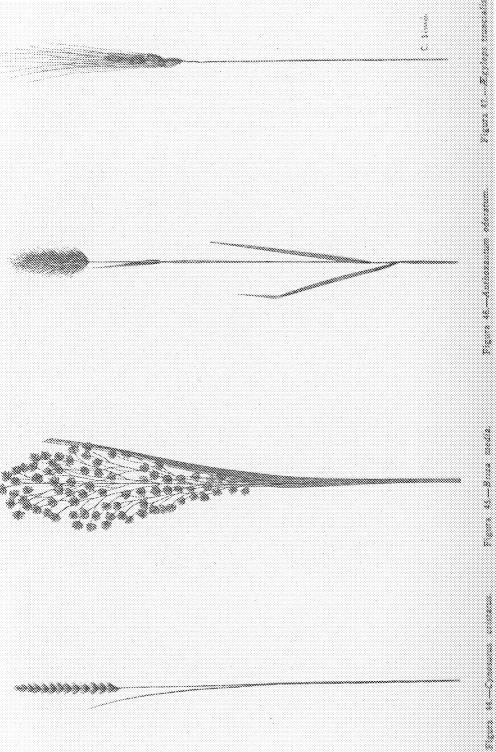


Figura 35 - Polen de Zea mays.

planta, no señalada por otros autores, y sin directa experiencia personal de casos por nuestra parte, sus condiciones nos hacen sospechar su importancia, que debe estudiarse.

Tienen una importancia algo menor, por no abundar tanto, pero la conservan a pesar de ello, por existir en bastante cuantía en algunos puntos, sobre todo y por su intensa polinación, el *Alo*-



pecurus pratensis (fig. 41, lám. III), difundido por todo el país; el Anthoxanthum odoratum, especialmente frecuente en todo el Norte, sobre todo en la provincia de Santander (fig. 46, lám. IV), pero existente también en los alrededores de Madrid, sin tener en

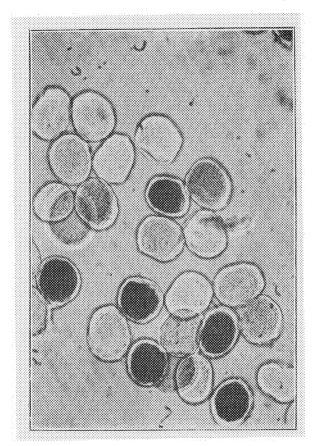


Figura 36.-Polen de Lollium perenne.

cambio importancia en el Sur de España; el Cynodon dactylon, la hierba corriente de la grama (fig 42, lám. III), que polina durante el verano y es más abundantemente difundida (más también en el Norte). El Trisetum, difundidas en toda España las especies Flavescens, Ovatum, etc., y dominando en el Centro y Sur la Neglectum. El Sorghum halepense, igualmente

importante, sobre todo en las regiones húmedas de toda la costa española (fig. 43, lám. III), teniendo además el interés de ser gramínea tardía (verano y otoño). El *Cynosurus christatus* tiene también importancia en los casos del Centro y Norte, donde más abunda, polinando frecuentemente (fig. 44, lám. IV) desde mayo a julio. Y el Ægylops truncialis, fuertemente polinadora, que reproducimos en la figura 47, lámina IV.

Importancia exclusivamente local guardan el arroz, Oryza sativa, para la región de su intenso cultivo, y el Lygeum spartum, con abundante polinación, de importancia sólo en las zonas de Levante y regiones esteparias de Murcia, provincia de Cuenca, etc.

3.º Otras plantas de importancia alérgica.

a) Quenopodiáceas.

A ciertas plantas de esta familia se les debe tener presente en la producción de enfermedades de polen, sobre todo en los casos de verano y de otoño, y dentro de ella, principalmente, a los géneros *Chenopodium*, *Atriplex* y *Salsola*. Son, en general, plantas herbáceas anuales o rizocárpicas (como el quenop.), cuyas flores forman habitualmente racimos o espigas y con polinación muy abundante. Crecen bien en terrenos poco fértiles, y algunas, como las salsoleas, prefieren incluso los terrenos salinos. Las que más nos interesan son:

Dentro del género Chenopodium:

Ch. album; comunísimo en toda España, y en general, en todos los países, llamado vulgarmente cenizo; floración en agosto y septiembre; en Norteamérica (S. B. Th., etc.) y en Alemania (Hoffmann, Borhart, etc.) se le ha dado importancia. En la figura 50 reproducimos su polen, y en la 48, lámina V, el aspecto de la planta.

Ch. bonus henricus; también muy común, sobre todo en las estepas y montañas del Norte (pie de ganso, buen Enrique, etc.); floración en la misma época.

Ch. ambrosioides (té de España); muy frecuente también y fuertemente polinadora, difundida por toda España, abundante en todos los países y con floración durante el verano.

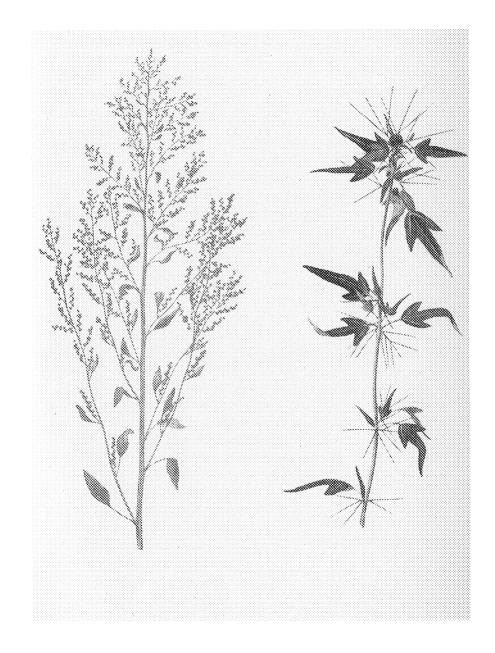


Figura 48.—Chenopodium album.

Figura 49.—Xanthium spinosus



Otras plantas del mismo género son también importantes; éstas son, sin embargo, las más difundidas; en general, nosotros cuando hablamos de sensibilidad al chenopodium nos referimos a una mezcla de polen de estas especies.

Género Salsola:

Extendidas principalmente por las costas y por los terrenos salinos y húmedos, así como en las estepas; entre ellas está la Salsola pestifer (cardo ruso), señalada como importante en América para las formas autumnales, que no nos interesa en España. En general, las especies más importantes en Europa y entre nosotros son:

Sals. kali (espinardos, pinchos); polinación en agosto; abundante en las costas y los terrenos salinos del interior.

Sals. soda (barrillos) y Sals. vermiculata (caramillo); menos frecuentes en el Norte, pero más, en cambio, en las regiones señaladas del resto de la Península. Su polinación es tardía, como asimismo, dentro del género Atriplex, las A. Glauca, Elymus y Obturata; todas ellas dignas de tenerse presente en las formas tardías de verano y otoño.

b) Amarantáceas.

Tienen un valor muy paralelo a las del grupo anterior; la misma importancia se ha señalado para otros países. Tienen más importancia general por hallarse en toda España:

Am. albus, Am. retroflexus y Am. deflexus; su floración es también de agosto a octubre, y contienen abundante polen. Como ejemplo, reproducimos en la figura 51 el polen de A. retroflexus.

Otras especies tienen importancia más local; el Am. spinosus es, por ejemplo, frecuente en los alrededores de Madrid; algunas, que sirven como planta de adorno y no son espontáneas, tienen menos importancia (así los Am. gaudatus, moco de pavo, y Am. tricolor, papagayo), etc.

c) Compuestas.

La familia de las compuestas comprende hasta 25 tribus y más de 10.000 especies; muy difundidas por toda España, cons-

tituyendo una gran parte de las plantas espontáneas tanto aquí como en otros países. Sin embargo, es preciso hacer una diferenciación; existen algunas plantas anemófilas entre ellas en las que no puede dudarse su importancia, comprobada por numero-

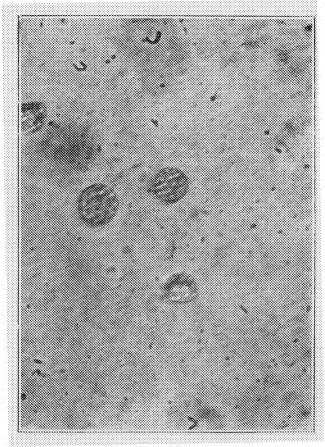


Figura 50.-Polen de Chenopodium album.

sos autores y por nosotros con casos observados; pero al lado de éstas su mayoría son entomófilas, y son éstas precisamente las más abundantes. No hemos creído que estas últimas tengan importancia; a pesar de esto, hay algunos autores que las mencionan como causantes de asma y otras polinosis. Los autores americanos, *Scheppegrell* sobre todo, insisten en la poca o

nula importancia de ellas a este objeto. Las principales tribus -por su abundancia-dentro de estas compuestas entomófilas son: las senecioideas (senecium vulgaris, árnica, etc.); cardueas (carlina acaulis, onopordum acanthium, cardus crispus, carthamus tinctorius, etc.), diferentes tipos de cardos tan abundantes en los terrenos incultivados; astereas (solidago virga-aurea); pyrethrum (parthenium, amagarzas, sinense, crisantemo, leucanthemum, margaritas, etc.); matricaria (camomilla, manzanilla); tharaxacum (diente de león); etc., etc. De todas las anteriores, para nosotros, de acuerdo con las afirmaciones de Scheppegrell, Duke, etc., estas plantas no tienen importancia alergógena; pero algunos (Frugoni y Ancona, Guttmann, Baagoe) han señalado como asmógenas alguna de éstas; sin duda debe tratarse de alguna observación casual. Por nuestra parte, hemos puesto los portaobjetos embadurnados en campos donde estas plantas abundan mucho, sin lograr recoger nada de su polen aun en días de viento.

Entre las que son anemófilas y, por tanto, ya nos interesan están las artemisas; dentro de ellas se han dado como principalmente polinadoras, y por consiguiente de interés, las A. tridentata (B. S. Th. P.), califórnica (B. S.), heterophylla (B. S. Th.), frigida (B. S. Th.), dracunculoides (S. P.), ludoviciana (S. D.), spinocens (S.), vulgaris (Clock). En Europa ha señalado Baagoe como más importantes las especies marítima, vulgaris, absinthium y campestris. En España es en las costas, regiones esteparias y montañosas donde abundan, dando L. Ibiza hasta 26 especies, entre las que debemos tener por más importantes, en vista de su frecuencia, las:

- A. vulgaris (artemisa); abundante en Castilla, en el Norte y en Cataluña; floración, de agosto a septiembre.
 - A. abrotanum (abrótano macho); Castilla, Aragón y Cataluña.
- A. hispanica (artemisa de España); Murcia, Valencia y Andalucía; floración, en la misma época.
- A. campestris; en Cantabria y Galicia; floración, en septiembre (igual localización la especie marítima).
- A. absinthium; en Castilla la Nueva, sierra de Guadarrama, Aragón, Granada y Cataluña.

En el género Pyrethrum, que antes mencionamos (crisante-

mos), existen especies de las cuales se extraen productos químicos (el llamado pyrethrum, por antonomasia) que, por sus virtudes tóxicas para ciertos insectos, se utilizan en la fabricación de insecticidas; algunos muy acreditados (como el Flit) están hechos a base de ello; recientemente se han comunicado casos de coriza espástico, y aun asma, originados por los polvos insecticidas; recientemente, Ramírez, en los Estados Unidos, ha estudiado algunos casos de evidente sensibilización al polvo con pyrethrum, estando algún sujeto además sensibilizado al polen de la planta; es probable que en estos casos la sensibilización previa al polvo de la planta origine, por extensión, ulteriormente la sensibilización al polen. Este caso del pyrethrum (sensibilidad a los polvos insecticidas) es semejante al de la alergia para ciertos polvos de la cara, por la raíz de iris (orris-root) que contienen, y sobre cuya importancia ha insistido Balyeat, casos de los que trataremos más adelante.

Las plantas del género Ambrosía, que para algunos autores formarían un capítulo aparte (familia de las ambrosiáceas), son por otros incluídas entre las compuestas; ya hemos dicho en páginas anteriores que el género ambrosía (con sus especies a. elatior, psylostacha, tridentata, artemisifoliae, etc.) es, por su abundancia en otros países (sobre todo Norteamérica), la principal planta asmógena, toda vez que las cantidades de polen que produce son enormes (véanse los datos de Scheppegrell que dimos sobre ello en el capítulo anterior); su polinación es en el otoño, y causa por eso el catarro autumnal; entre nosotros no tiene importancia esta planta; existe muy escasamente en la región de Cartagena y San Fernando (Cádiz). En cuanto a los géneros Franseria (o Gaertneria) e Iva, dentro de las mismas ambrosiáceas, son también muy importantes donde existen, no así entre nosotros; aquí alcanza más importancia el género Xanthium, con estas especies:

X. spinosus (arrancamoños); floración, de agosto a octubre, y abunda en toda España. (V. fig. 49, lám. V.)

X. strumarium (bardana menor, lamparones); también muy difusa, aunque menos abundante, con floración de julio a agosto.

d) Plantagináceas. Género Plantago.

En esta familia y en este género existe un conjunto de especies de una gran importancia asmógena, concebible, de un lado,

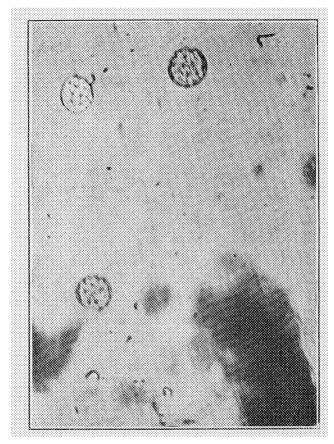


Figura 51.-Polen de Amaranthus retroflexus.

por la abundancia de su polen; de otro, por su enorme difusión en toda España, y, por último, por la gran cantidad de especies que existen; en la figura 52 se reproduce; entre las más frecuentes e importantes se cuentan:

Pl. lanceolata (llantén menor).

Pl. major (llantén mayor).

- P1. lagopus (pie de liebre).
- P1. coronopus (estrella de mar).

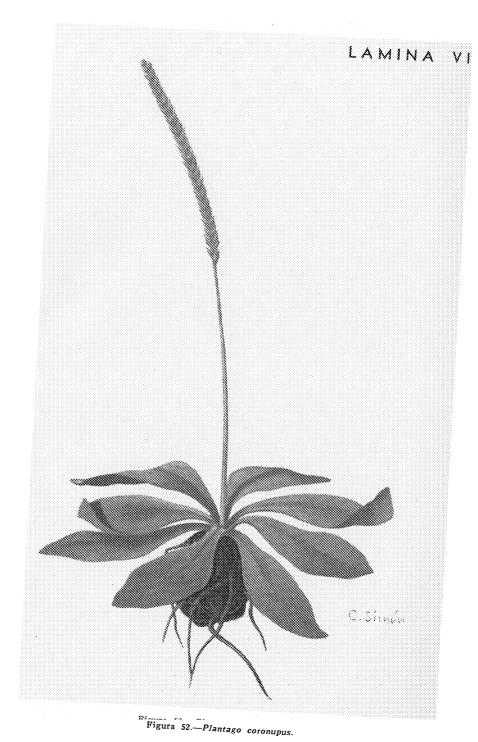
Unas especies abundan más en el Centro y otras más en el Norte u otras regiones; pero nosotros acostumbramos a hacer las pruebas, en general, con una mezcla de los polen de estas cuatro; la polinación comienza precozmente, en abril, pero se prolonga todo el verano hasta el otoño, por lo cual corresponde a cualquier tipo clínico de presentación; es de notar también que al lado de los casos sensibles electivamente a estas plantas, existen más frecuentemente enfermos que siendo sensibles a una gramínea se hacen secundariamente también al plantago; por lo cual es preciso asociar su polen a los otros en el tratamiento. Para autores extranjeros, el plantago tiene también gran importancia en sus respectivos países. Débese a Bernton un perfecto estudio de la sensibilidad al plantago, también estudiada por Scheppegrell, Piness, Duke, etc.

e) Poligonáceas. Género Rumex.

Dentro de este género, y principalmente las especies acetosa (acedera común), acetosella (acederilla), crispus (lengua de vaca), se hallan plantas abundantes en España, y de polinación hacia julio, que han sido tenidas como importantes también, aunque en segunda línea, por otros autores (Guttmann, Scheppegrell, Venzmer, Duke, etc.); por nuestra parte no hemos hallado sujetos sensibles a ellas; y en los campos, aunque las hemos visto muy difundidas, nunca aparecían en tan grandes cantidades como para hacer pensar en su importancia; sin embargo, debe ser señalada.

f) Ciperáceas. Género Carex.

El género carex es muy abundante; existen de él en España unas 84 especies (Wilkomm y Lange), especialmente abundantes en los terrenos pantanosos o encharcados; de alguna semejanza a los juncos (género Scirpus, de la misma familia), son habitualmente confundidos con ellos por el vulgo. En los sitios donde asientan lo hacen muy espesamente, y polinan en abun-



dancia desde abril a junio. Deben, pues, en las proximidades de tales terrenos pantanosos donde las haya en abundancia, ser sospechosas y exploradas; por nuestra parte, no hemos hallado aún casos en los que hayamos encontrado esta sensibilización, si bien ha sido últimamente cuando la hemos hecho entrar en nuestras exploraciones; algunos autores (Wolff, Eisner, Hansen, Borhart, Venzmer, etc.) han señalado su importancia.

g) Cannabináceas. Género Cannabis.

(El cáñamo común, c. sativa.) Cultivada en España intensamente en algunos puntos (vegas de Castilla la Nueva y de Levante, etc.), no mencionada por otros autores, tiene, sin duda, gran importancia, según nos parece; polina intensísimamente en junio, pudiendo en esas regiones ser una causa de polinosis; su importancia, sin embargo, no se limita a esto. Según es sabido, la planta es sumergida en agua, donde permanece cierto tiempo; después de extraída y seca, allá por septiembre se machaca para separar la fibra, que es ulteriormente cardada. Durante esta operación de machacar el cáñamo se desprende un fino polvillo vegetal en gran abundancia (tricomas, etc.), que forman una espesa atmósfera alrededor de los que están trabajándole; pues bien: todos los que se emplean en esta tarea tienen una curiosa enfermedad, que podemos llamar "enfermedad del cáñamo", consistente en fuerte fiebre aquella noche, con dolor de cabeza y dolores musculares, que suele haber desaparecido a la mañana siguiente; al continuar en la tarea aquella segunda noche pueden tener pocos síntomas o ninguno, que ya no vuelven, aunque el sujeto siga trabajando. Pero si interrumpe su labor unos días, al volver a ella torna a tener lo mismo que al comienzo. En alguno de los casos observados por nosotros existió una sintomatología evidentemente alérgica (urticaria, ataques de asma, edema transitorio, coriza), verdadera alergia, sin duda, para este polvillo. En un enfermo nuestro de una fábrica de alpargatas existía asma al penetrar en las naves donde abundaba este polvillo, diciéndonos él que los obreros que viven allí habitualmente tenían también con alguna frecuencia sintomatología semejante. No sabemos si son directamente las substancias vegetales o algún producto de su parasitación la causa de esta sintomatología, aun no estudiada y objeto de atención actualmente por nuestra parte, teniendo pensado hacer su estudio directamente en el foco. Entre los que semejantemente trabajan con la caña parece que también aparece una sintomatología parecida, ya descrita.

h) Tifáceas. Género Typha.

T. latifolia (espadaña común); muy polinadora entre junio y agosto, y extendida por casi toda la Península.

Frugoni y Ancona consideran también como importantes las plantas del género Parietaria (p. officinalis, p. erecta, etcétera), existentes trepando en todos los muros antiguos y ruinas, etc.

4.º Arboles cuyo polen tiene importancia etiológica.

Preferimos hacer un capítulo aparte con los árboles, aunque correspondan botánicamente a familias muy diferentes, por ser el carácter de su corpulencia el más llamativo; analizaremos los más importantes; pero hagamos constar de antemano que, existiendo en España muchas regiones enteramente desprovistas o muy pobres en los árboles que nos interesan, tienen estas plantas menos importancia entre nosotros. Con todo, hay algunos, como el olivo, de una gran importancia, y hay además regiones (en el Norte y en el Sur) en las que hay, de algunos interesantes a nuestro objeto, gran cantidad.

Oleáceas; sobre todo el género Olea (Olea europea, olivo) y el Ligustrum vulgare (aligustre). No es necesario que insistamos en la difusión de este árbol, cultivado en España más abundantemente que en ningún país; los inmensos bosques que en Andalucía, en Extremadura, en casi toda Castilla la Nueva (Toledo, Ciudad Real, Guadalajara, Este de Madrid) y en el Nordeste (Cataluña, Tarragona, Aragón, etc.), ocupan grandes extensiones de terreno, dan una idea de su importancia. Si a esto añadimos que la cantidad de polen que producen es extraordinaria y que éste está dotado de una gran difusibilidad, formando una atmósfera del mismo en las regiones olivareras que se extiende algunos kilómetros más

allá, se comprenderá aún mejor cuánto debe ser tenido en cuenta en las polinosis. La gran abundancia de polinosis en la región andaluza debe obedecer a este polen, puesto que hemos encontrado va muchos casos de enfermos sensibles a él. En la figura 53 se ve el polen de olivo. La polinación se hace en primavera, siendo, sin embargo, algo variable la época según la región, y posiblemente variedad del árbol. A primeros de mayo y aun a fines de abril polina en Andalucía, en tanto que en los años 1928 y 1929, en que hicimos estas observaciones, no pudimos recoger hasta fines de julio polen en los olivos de la región del Jarama y Tajuña. Así, pues, desde mayo hasta fines de julio puede hallarse polen de esta planta, que en el aire se recoge en las proximidades de un olivar por el método de los porta en grandes cantidades. Clock y Thomas ya se han referido a la posibilidad de asmas de este origen, pero no se le ha dado la importancia grande que tiene, posiblemente por ser menor en otros países; sin embargo, en Italia tiene la misma frecuencia y no se ha señalado.

El fresno común (fraxinus angustifoliae), corriente en toda España y dotado de una polinación abundante, tiene, además del interés de la gran difusibilidad de su polen, el de la precocidad de polinación, puesto que ésta se efectúa ya a fines de febrero y más activamente en marzo.

Un carácter especial ofrece el estudio de la importancia de la palmera (phoenix dactiliphera) en algunas regiones, como en la provincia de Alicante (habiendo algún punto, como Elche, donde constituye verdadero bosque) y en Andalucía. La gran cantidad de polen que en sus alrededores hay en el aire y la gran distancia a la cual puede viajar éste, indican ya la importancia que debe tener en esos puntos. Un asmático mío, sensible a la palmera, seguía teniendo los ataques en la época de polinación aun estando a ocho kilómetros de distancia de Elche, lugar de su residencia.

La polinación precoz hace también interesante tener presentes los chopos o álamos (populus alba, nigra, pyramidalis, tremuia, etc.), aunque el hecho de estar más bien sueltos o acumulados en pequeñas extensiones disminuya su importancia; por otra parte, la época de su polinación (febrero a marzo) es de

grandes lluvias, y esto dificulta su papel patógeno; de todas formas, deben tenerse presentes para los casos precoces y de las proximidades de su existencia.

Los mimbres, sargas y sauces o bardagueras (género salix,

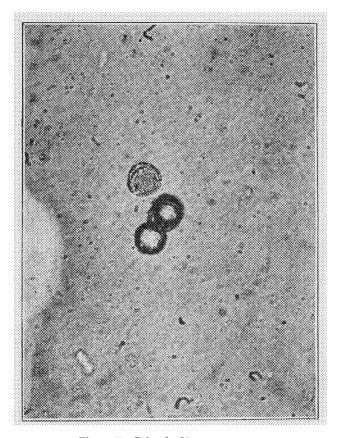


Figura 53.-Polen de Olea europea.

especies vinimalis, incana, cinerea, oleefolia, pedicellata, fragilis, etc.) nos harían repetir las mismas consideraciones; su polinación es aún más precoz, empezando en enero para algunas (s. cinerea) y extendiéndose hasta abril o mayo para otras especies (s. repens), y aun a julio en especies de climas muy fríos (s. arbuscula, reticulata, pyrenaica, etc., en los Pirineos). La figura 54 reproduce el polen de Salix vinimalis. El arce y el plátano falso (acer opolifollium y acer pseudoplatanus) de polinación abundante y más tardía, sobre todo existente en las capitales y jardines, etc., teniendo importancia solamente en esos sitios precisamente. Tanto el último como el plá-

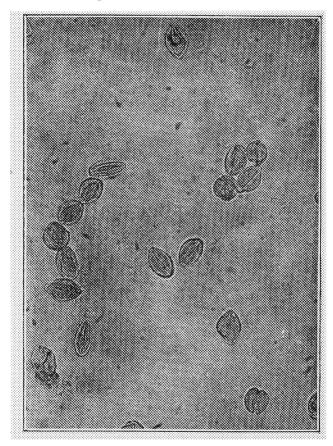


Figura 54.-Polen de Salix vinimalis.

tano (platanus orientalis) producen síntomas alérgicos diferentes. El profesor Recaséns nos ha referido la frecuencia con que un tiempo se registraron en Barcelona fenómenos oculares y nasales evidentemente alérgicos que, atribuídos a estos árboles, desaparecieron al disminuir su plantación.

En Norteamérica suele darse una importancia dominante

entre los árboles alergógenos a los pertenecientes al género quercus mencionado; por ejemplo, Scheppegrell hasta 25 especies nocivas; otros autores (Duke, Thomas, Balyeat) insisten también en su importancia. Los robles y alcornoques y enci-

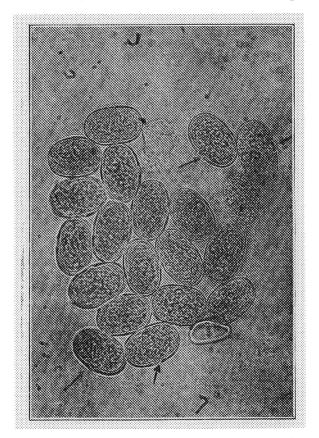


Figura 55.-Polen de algarroba, señalándose el poro genital.

nas pertenecientes a este género son muy abundantes en ciertas zonas de España; la encina (quercus illex), abundante en toda España menos en Galicia, y los robles (q. sessiflora, lusitanica, cenis, etc.), se hallan muy difundidos; el alcornoque (q. suber) forma con las encinas extensos bosques en algunos puntos (provincia de Badajoz), siendo su abundante polinación de abril a mayo. El avellano de la misma familia, aunque de gé-

nero distinto (corylus avellanae), tiene menos importancia por abundar en regiones de España (sobre todo en el Norte, Asturias, Santander) nubosas y frías y polinar en febrero, época lluviosa, con lo cual su polen no suele producir ningún fenómeno.

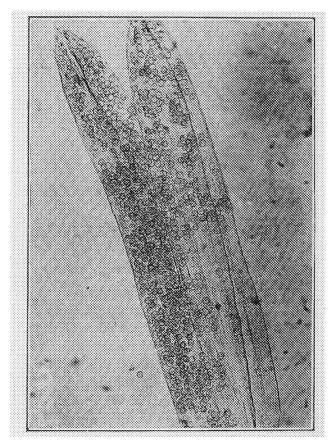


Figura 56.—Polen de gramínea (poa pratensis) en los sacos polínicos.

La acacia y la falsa acacia eran tenidas por nosotros como poco importantes. Observamos, sin embargo, hace dos años un sujeto sospechoso de sensibilidad a la acacia, que luego pudimos confirmar; durante el pasado año, al estudiar los polen del aire en tercera estación, hallamos en junio uno que nos era desconoci-

do y muy abundante; una paciente investigación nos permitió filiarle como polen de acacia, y averiguar con ello su gran difusibilidad y su notable importancia etiológica. Y el pino (con ser tan abundante y polinar muy intensamente) no tiene importancia etiológica por el gran tamaño de su polen posiblemente; ello es que ni los autores extranjeros han hablado de sensibilizaciones directamente observadas, al pino, y nosotros no las hemos hallado tampoco, aun explorando enfermos procedentes de regiones con pinares extensos. El abedul, existente en el Norte y Este, y el aliso (almus glutinosa, sólo en el Norte), de floración precoz (marzo), no tienen para nosotros importancia por su escasa frecuencia, siendo quizá interesante en los puntos donde abunde, puesto que Wigand le ha hallado a grandes alturas, en aeroplano, antes de la polinación de las gramíneas. El cedro (cedrus libanii) y el almez (celtis australis), este último más frecuente en Andalucía y Levante, no debemos sino enunciarlos. En Norteamérica tendría el almez por su abundancia más importancia; su polinación se hace en abril, y a su importancia ha dedicado Kahn recientemente un interesante estudio monográfico.

Con lo anterior hemos estudiado las principales plantas alergógenas de España y otros países, según las observaciones nuestras y las de otros autores. Hay, sin duda, otras plantas de significación alergógena aparte de las citadas; pero es evidente que éstas son las más importantes. Otras, aunque abunden mucho, ya por no ser anemófilas, ya por el gran tamaño de su polen, quedan sin papel patógeno. Compárese, por ejemplo, el polen de algarroba (fig. 55) con el de una gramínea (poa) (figs. 56 y anteriores). Ahora debemos ver qué riqueza de polen crean en el aire y cómo se suceden unos y otros polen durante el año y en cada región española.

Riqueza en polen del aire de Madrid y alrededores en diferentes épocas del año.

Por el método mencionado en el capítulo anterior, de los porta, hemos estudiado durante el año 1929 la de los polen y hemos continuado la misma investigación en la primavera del año 30. Según habíamos publicado Sánchez Cuenca y yo, las

cifras tan notables de polen encontradas en Norteamérica eran, desde luego, superiores a las nuestras; pero con todo, existe bastante polen en el aire en Madrid durante la primavera, y nuestras recientes observaciones con Sánchez Cuenca y Canto, nos han permitido en 1931 hallar cifras más altas; en cambio, en el otoño no se alcanzan nunca cifras altas, de acuerdo con la mucha menor frecuencia de formas autumnales de polinosis entre nosotros. A continuación exponemos los resultados de 1930, quedando el mes de agosto en blanco por estar ausentes de Madrid en esa época:

| Mes. | Quincens. | Granas de polen | Observación |
|-------------|-----------|-----------------|-----------------|
| Enero | I | Nada. | En la población |
| | II | Nada. | 33 |
| Febrero | . 1 | Nada. | , |
| | II | Nada. | ,,, |
| Marzo | Ī | Nada. | × |
| Abril | I | 3 | 11 |
| | 11 | 6 | » |
| Mayo | I | 12 | " |
| | . II | 25 | » |
| Junio | I | 29 | rt. |
| | II | 24 | ** |
| Julio | . 1 | 20 | * |
| , | . II | 18 | 55 |
| | | 42 | En el campo, |
| Septiembre | II | 5 | En la población |
| Octubre | . 1 | 6 | |
| | | Nada. | * |
| Noviembre | | Nada. | w |
| Diciembre | . 22 | Nada. | 11 |

La figura 57 reproduce estos hallazgos en forma de gráfica. Durante el mes de agosto hicimos observaciones en un pueblo de la provincia de Santander tendentes, sobre todo, a juzgar de la influencia de los factores atmosféricos, obteniendo los siguientes datos:

| Dia. | Granos o en cad | le polen a postaj | | Tiempo. |
|------------|--------------------|----------------------|-------|----------------------------|
| Agosto 7 | 2 | 3 | Nada. | Nieblas (sin lluvia). |
| 12 | 14 | 8 | ,,, | Sol y viento. |
| 17 | 28 | 9 | 16 | Sol y fuerte viento. |
| 18 | Nada. | Nada. | >> | Lluvia fuerte varias horas |

Este mismo efecto de la lluvia le hemos encontrado esta primavera en Madrid:

| Día. | Granos de polen. | Tiempo. |
|------------------|------------------|----------------------------------|
| 18 junio 1930. | 24 | Bueno: sol todo el día. |
| 22 — — 25 — — | Nada. 31 | Tres días anteriores con lluvia. |
| 25 — — | 31 5 | Buen tiempo. Lluvia. |
| 30 — — | 37 | Buen tiempo. |

En cuanto a la clase de polen, a continuación exponemos los resultados del estudio detallado del mes de junio de 1930 en Madrid, dentro de la población, pero en una casa próxima al parque del Oeste:

| Dia. | | Polen de grami- neas. | Polen de orras. | Observaciones. | |
|-------|---------|--------------------------|-----------------|----------------------|--|
| Junio | 14 | 12 | 8 | Buen tiempo. | |
| | 15 | 18 | 13 | ** | |
| | 17 | 26 | 15 | >> | |
| | 18 | 14 | 10 | 12 | |
| | 22 | Nada. | Nada. | Lluvias. | |
| | 23 | 14 | 18 | Buen tiempo. | |
| | 24 | 19 | 7 | *** | |
| | 25 | 20 | 11 | " | |
| | 26 | 2 | 3 | Lluvias. | |
| | 27 | 18 | 10 | Buen tiempo. | |
| | 28 | 20 | 14 | ** | |
| | 29 | 28 | 19 | ., | |
| | 30, | 27 | 14 | ** | |
| lulio | 1,,,,,, | Nada. | Nada. | Lluvias. | |
| | 2, | 7 | 4 | Nuboso; llueve poco. | |
| | 3, | 7 | 3 | ** | |

La figura 15, página 122, reproduce en forma de gráfico estos datos.

Los datos anteriores confirman, por tanto, cuanto se dijo en el capítulo anterior acerca de los efectos de las variaciones at-

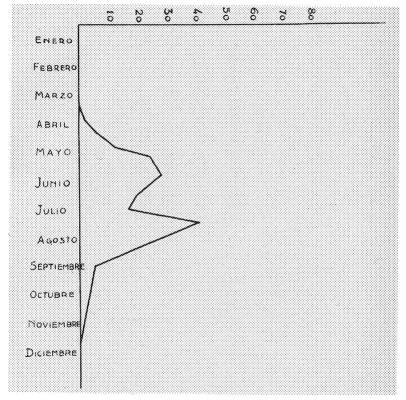


Figura 57.—Mancha en diferentes meses del polen en el aire de Madrid, según medias de cada quincena, en nuestras observaciones de 1930.

mosféricas sobre la riqueza del aire en polen. Es muy interesante que al tiempo que hacíamos este recuento teníamos la oportunidad de interrogar diariamente a una enferma nuestra sensible al polen de *poa pratense*, y existía una coincidencia absoluta entre la intensidad de sus manifestaciones y los datos obtenidos por el recuento del polen; en aquellos días lluviosos la enferma estuvo sin síntomas; coincidió con el día de mayor riqueza (29 de junio, 47 granos) el de mayor malestar.

Lo anterior, que es necesario reforzar con observaciones en diferentes regiones, tiene el valor de probar la facilidad para sensibilizarse o tener síntomas en Madrid, en Levante, donde, según nuestras observaciones, tienen su máxima frecuencia las

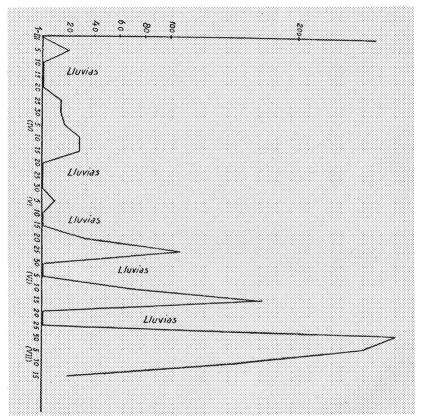
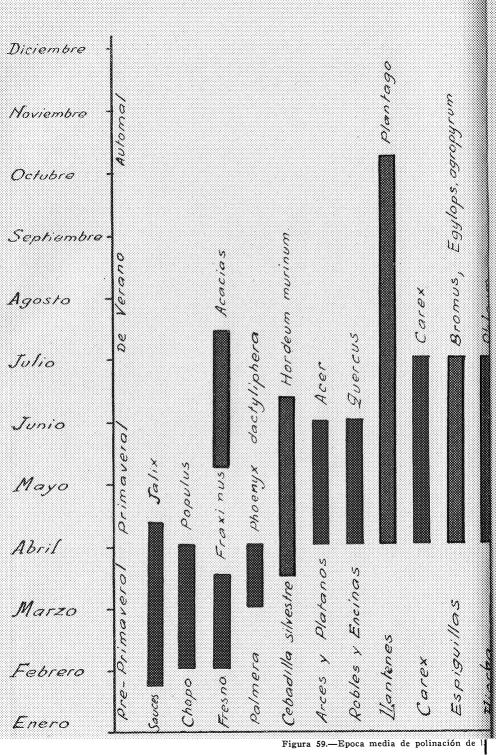
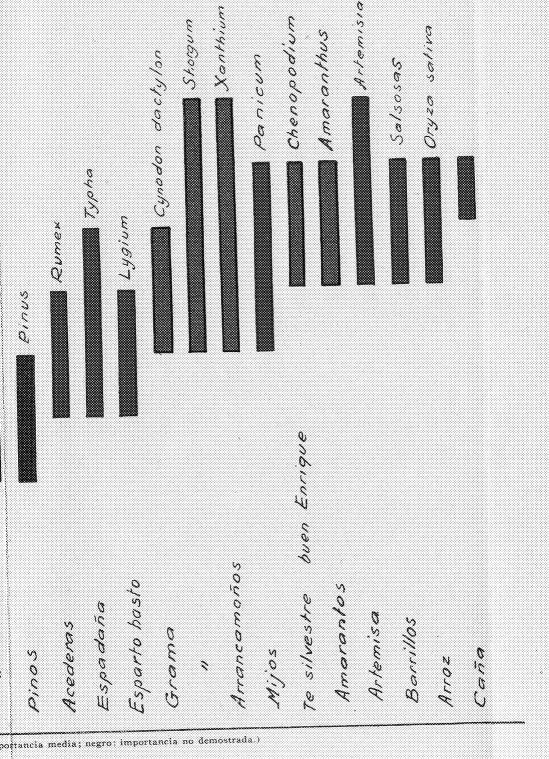


Figura 58.—Los polen del aire de Madrid en la primavera 1931. (Construída de cinco en cinco días para abreviar; en detalle diario, véase nuestra publicación)

polinosis, y en Andalucía son, sobre todo, precisas esas observaciones. Los polen que incluímos como no gramíneas son de otros orígenes, algunos de ellos teniendo el carácter de las compuestas, pero siendo otros por el momento de más difícil filiación (árboles, etc.).

Recientemente hemos observado con S. Cuenca y Canto la marcha de los polen en la primavera de 1931; interesa que seña-





lemos estos datos, objeto de publicación en prensa, porque se nos dieron cifras realmente enormes e insospechadas (¡hasta de 281 granos por cm.²!). En la figura 58 reproducimos estos datos en conjunto.

Datos para la presunción de la planta causal.

Unidos estos estudios a los anteriormente expuestos de las plantas asmógenas y épocas de polinación, podemos presumir para cada época de manifestaciones cuál pueda ser la planta causante; es por esto de gran interés tener preparada la tabla de polinación para cada sitio; nosotros hemos construído con los datos anteriores la siguiente (fig. 59).

Téngase, sin embargo, presente que las épocas de polinación experimentan variaciones incluso de unos años a otros y, por consiguiente, no se pueden dar como absolutos; de todas formas, frente a un caso de asma o alergia estacional, la adjunta tabla permite leer cuál son las plantas más probablemente causantes de la sensibilización.

Los polen que más precozmente aparecen son evidentemente los de los árboles, a los cuales deben atribuirse las formas muy precoces de las enfermedades que nos ocupan; ya en primavera es cuando la afección es más frecuente y entonces son casi exclusivamente las gramas las causantes, debiendo tenerse aún presente algún árbol, pero muy principalmente el olivo; de ordinario estas formas de gramíneas (sobre todo si la sensibilidad es a poa pratensis, phleum, dactylis o bromus) comienzan a manifestarse en abril y acaban en junio; algo más pronto o más tarde, respectivamente, según el clima local. Algunas se extienden más hasta julio y agosto; en estos casos, o bien se trata de sensibilización al plantago, a otras poas o festucas, agrostis, o existen sensibilidades múltiples que lo explican (a una gramínea y a chenopodium o amaranthus, etc.), o bien a dos gramíneas de diferente época; por ejemplo, phleum y a anthoxanthum, etc.

Las formas que pueden llamarse ya de verano son casi exclusivamente a gramíneas y principalmente entre ellas al shorgum, anthoxanthum y maíz, y también otras (festucas y poas, agrostum, aún cynodon, etc.); en esta época existen ya formas de sensibu

lización a las compuestas (xanthium), quenopodiáceas y amarantáceas, rumex y al final la caña. Las formas tardías están condicionadas por estas últimas asimismo.

En resumen, dividiendo por la época de su aparición las polinosis en cuatro tipos principales, deberá pensarse principalmente en cada época en las siguientes:

Formas precoces (hasta abril): árboles (sauces, mimbres, fresnos, chopos, etc., y en la región en que existe, la palmera).

Formas primaverales: Gramíneas (sobre todo poas, phleum, cereales, bromus, dactylis y lollium).

Olivo; y también encinas, robles, alcornoques, chopos, arces, plátanos. Plantagos.

Formas estivales: Gramíneas; maíz, cynodon shorgum, anthoxanthum, etc., quenopodiáceas, amarantáceas, rumex, compuestas, género Carex.

Formas autumnales o estivales tardías (septiembreoctubre): las amarantáceas y quenopodiáceas, cañas, compuestas; de gramíneas, la poa.

En lo respectante a cada localidad y para cada época, se deduce de lo anteriormente dicho y de la referencia al hablar de cada planta sobre su frecuencia; de todas formas, recuérdese que las gramíneas tienen importancia en toda España; ciertas de ellas (phleum, bromus, poas, festucas, etc.) en todos los sitios, algunas (anthoxanthum, shorgum) de importancia más regional (en el Norte en las costas), maíz (sitios de cultivo, sobre todo en el Norte y en Galicia), caña (región levantina); el olivo, muy importante y siempre sospechoso en las zonas de cultivo, los robles, encinas, alcornoques, igualmente en los sitios en que abundan (por ejemplo, en Extremadura), y las quenopodiáceas, salsolas y amarantáceas, aunque difundidas, sobre todo en los sitios esteparios ya señalados, en terrenos salíferos, etc. Algunas, como los carex y juncos, en terrenos pantanosos, etc., etc.

Carácter clínico general de las polinosis.

El hecho esencial es la periodicidad, coincidiendo con una estación de las mencionadas, en las cuales aparece en flor la planta causal. Cuando en el interrogatorio se da desde el primer momento esta periodicidad, ya podemos afirmar que se trata de una forma de polen. Por esto ha estado individualizada la fiebre del heno tanto tiempo. Una vez obtenido este dato debemos ya investigar cuándo aparece y cuándo suele desaparecer; asimismo es interesante demostrar si el enfermo se halla mejor los días de lluvia y si los síntomas son más intensos por las mañanas, caracteres todos ellos que corresponden a las polinosis. Ulteriormente debe saberse en qué sitios tiene el enfermo sus ataques, para deducir de ello la posible planta causal.

Algunas veces no hallamos, sin embargo, los datos tan típicos. En cuanto a la aparición estacional hay casos de polinosis en que esto no aparece claro; la causa de ello puede ser múltiple; algunas veces se explicaría como en el caso siguiente:

Enferma que comienza teniendo sus ataques hace tres años al llegar la primavera, y éstos persisten durante ella; al año siguiente los ataques se repiten, pero no cesan, y en lo sucesivo sigue teniéndolos más constantemente, pero sólo en su casa, desapareciendo cuando se ausenta de ella; en primavera, en cambio, los tiene en todo sitio; la causa se descubre al estudiar la enferma, sospechando que sea posible al polvo de su casa; estudiamos éste y encontramos en él grandes cantidades de polen de gramíneas; a un extracto de polen la enferma es sensible, como también al polvo de su casa; a un extracto general de polvo de casa de asmático no da reacción. Entonces se comprende que, primitivamente sensible a una gramínea, esta enferma tiene ataques de tipo perenne por el hecho de tener mucho polen del mismo todo el año en su casa.

Aquí se trata, pues, de una forma perenne por polen, consecuencia de la gran cantidad del mismo existente en el polvo de su casa; también *Ramírez* se ha referido en Norteamérica a esta posibilidad. *Frugoni* piensa que pueda en algún caso ocurrir, como en una observación suya, en que el enfermo tenía que manejar heno todo el año; sin embargo, en nuestros casos

no apareció nunca esto, a pesar de haber visto enfermos procedentes de regiones donde se almacena mucho el heno y se maneja todo el año; es por lo demás una emergencia rara por no existir apenas polen en el polvo de los heniles, según nuestras observaciones. El polen puede ser llevado por otras vías al enfermo fuera de la época estacional. Así ocurrió en este curiosísimo caso que refiero a continuación:

Un enfermo de la provincia de Avila, que se dedica a la apicultura, tiene accesos de asma dominantemente en primavera, pero también durante todo el año cuando se dispone a limpiar las colmenas; él cree que no es sensible a la miel ni a las abejas, porque es solamente—aunque esté vacío—cuando limpia el colmenar, y lo atribuye más bien a unos comprimidos que suelen fabricar con polen las abejas, de los cuales ha percibido directamente la influencia perjudicial. Aunque este caso no pudimos estudiarle completamente porque quedó en ser visto y no volvió después, es muy interesante y aparece claramente como un sensible al polen que tiene sus accesos por el almacenamiento del mismo en las colmenas

En este caso el polen se ponía en contacto con el sujeto cuando se acercaba al colmenar. Se han referido otros casos en los que las abejas actuaban como vectoras del polen. Gibbs, de un lado, y Benson y Semenow. de otro, han relatado casos en los que los enfermos quedaron sensibles a un polen por haberles sido éste introducido con la picadura de la abeja.

Otro dato que debe tenerse presente es la posibilidad de que un enfermo sensible primitivamente a un polen desarrolle ulteriormente otra sensibilidad en vista de lo que ya expusimos en páginas anteriores; es decir, la facilidad con la cual una sensibilización favorece otra ulterior a las substancias alergénicas que más abunden en su medio. En este sentido tenemos numerosos ejemplos demostrativos, de los cuales escogemos los dos siguientes:

Una señora tiene accesos de asma desde estos últimos años; pasó este último invierno muy molesta, y mejora siempre con todos los remedios al principio hasta llegar a quedar sin asma, pero ulteriormente se reproducen sus síntomas pasado algún tiempo; así referida su historia, la enferma no tenía ningún aspecto de cosa polínica; pero interrogando más detalladamente resulta que sus primeros ataques fueron

un año en el mes de junio, que aquéllos persistieron aun cambiando de clima, y desaparecieron con un tratamiento impuesto en el mes de septiembre, estando bien hasta nueve meses después, en que (precisamente también en la misma época de verano) reaparecen intensamente, y ceden algún tiempo después de empezar otro tratamiento (también en septiembre); así ha venido repitiéndose, y solamente este último año comenzó a tener sus accesos en febrero. A la exploración la enferma resultó sensible a chenopodium, y además a las bacterias de su flora bronquial.

Un caso que parece de asma perenne de otra etiología que, analizado cuidadosamente, resulta ser asma de polen con ulterior sensibilización a su flora bronquial, es el siguiente:

Un enfermo de la provincia de Ciudad Real tiene ataques típicos de asma durante cualquier época del año; pero, desde luego, más intensos en la primavera. Sus primeros ataques fueron en la primavera, y en aquella época, durante unos años, era cuando únicamente tenía molestias; los ataques llegaron a ser tan pertinaces, que tenía, todo el tiempo que los padecía, que ponerse adrenalina, llegando progresivamente a subir la dosis hasta 35 inyecciones diarias de un miligramo; entonces el ataque fué haciéndose cada vez más intenso, hasta llegar un momento, y así lleva varios años, en que el estado de mal asmático es constante y solamente puede estar con esas altas dosis de adrenalina. Es curioso que, a pesar de las mismas, el aparato circulatorio está perfectamente, y a pesar de su edad no tiene fenómenos arterioesclerósicos intensos; sus presiones arteriales (14/8) son normales; este enfermo era sensible al polen de amaranthus; pero es, sin duda, por el círculo vicioso de la adrenalomanía (v. cap. XXIII) por lo que su mal se había hecho constante. No le hallamos ninguna otra sensibilización.

También Walker ha aceptado sensibilizaciones secundarias para explicar la forma perenne de casos primitivamente sensibles al polen; todo lo anterior nos enseña que, aun siendo periódica la sintomatología de las polinosis, y teniendo este carácter una gran importancia diagnóstica, ya en el interrogatorio no debe olvidarse la posibilidad de que una polinosis periódica se transforme en perenne por una sensibilización secundaria, debiendo por ello interrogarse bien al enfermo y pensar en la polinosis cuando en su comienzo fuera la sintomatología periódica, aunque después perdiera ese carácter.

Los cuadros clínicos a que la sensibilización a los polen pue-

de dar lugar son muy variables, en realidad, todos los que estudiamos luego clínicamente como estados alérgicos; sin embargo, no cabe duda que las manifestaciones más frecuentes son el coriza espástico (catarro óculonasal hidrorreico), ciertos estados congestivos oculares, conjuntivitis cíclicas primaverales, cuya naturaleza anafiláctica no puede dudarse desde los estudios fundamentales de Danvers (1902) y las observaciones de Strubell y Steigert, demostrando el estigma común de la eosinofilia, etcétera. Nosotros mismos hemos visto casos en enfermos sensibles a las gramíneas que tenían alternativamente conjuntivitis o corizas; en los asmáticos de polen se ven también estos mismos tipos de conjuntivitis periódicas, acerca de cuya significación de simple equivalente ha insistido también Pasteur Vallery-Radot con sus colaboradores. Existe una enorme cantidad de casos simplemente con asma, o éste asociado a una de las otras cosas mencionadas. Pero también deben tenerse en cuenta ciertos estados de broncorrea intensa, aun sin síntomas de disnea, que nosotros hemos descrito con el nombre de broncorreas primaverales (polínicas), equivalente del asma, lo mismo que el catarro eosinófilo o espástico de Hoffmann, que es otra de las formas posibles de manifestación de estas enfermedades. De los caracteres clínicos de estos estados nos ocupamos más adelante.

Asimismo pueden aparecer dermopatías diferentes por los polen; Salzberger les ha dedicado un reciente estudio; Walker las señaló asimismo, etc., afectando el tipo de urticarias, edema angioneurótico, simples eritemas, dermatitis más intensas o eczemas; a Duke y Durham se deben recientes conocimientos acerca de la relación entre la cuantía de polen en el aire y ciertos casos de eczema.

Sensibilización a otros productos vegetales aparte de los polen.

Otras partes de la planta al lado del polen pueden ser también causa de sensibilización. Walker ha estudiado esta posibilidad, señalando la atención hacia los finos tricomas que recubren el dorso de las hojas en ciertas plantas. El mismo ha

estudiado y referido un caso en el cual existía sensibilización para el sauce, no dando reacción positiva con su polen y sí, en cambio, con el extracto de hojas, demostrándose ser a sus pelitos la alergización.

Se ha estudiado también por otros autores la sensibilización a la madera misma; en este sentido son interesantes las observaciones de Banh de un enfermo sensible a la madera de pino que aserraba, así como las comunicaciones de Gade y Curchsmann sobre los fenómenos respiratorios existentes en los aserradores (siete casos) evidentemente de naturaleza alérgica, a cuyo caso se refiere también Schwenckbecher; recientemente Markin ha publicado también un caso de un enfermo sensible a la madera de boj, que siendo joyero tenía los accesos por el empleo de serrín de esta madera en la limpieza del oro. Posiblemente los casos semejantes son múltiples; por nuestra parte hemos tenido dos casos, que debemos incluir aquí:

El primero es un enfermo asmático, que es carrero en un pueblo, y que tiene sus accesos algunas épocas trabajando; sospechando una sensibilidad a la madera encontramos reacción positiva a un extracto de madera de olmo, siendo después observado por el enfermo que, siempre que trabaja con ella o al mover olmos algo carcomidos que sueltan serrín, es cuando nota sus síntomas; huyendo de su empleo no tiene más ataques.

El otro caso es el de un carpintero, al que nos referimos en otro lugar, que habiendo sido sensible a las sardinas, quedó sensibilizado después al serrín, siéndolo preferentemente al pino y al nogal en las cutirreacciones, aunque, en realidad, siempre que trabaja siente sus molestias con el serrín.

Un especial interés revisten las enfermas sensibles a los polvos de la cara, según ha descubierto Balyeat, confirmándose posteriormente por numerosos autores, que han hallado casos semejantes. La sensibilización en estos casos, según se desprende de las investigaciones del citado autor, sería debida a la orris-root que contienen. Esta no es sino los rizomas de lirios (género iris, especies germánica, pallida, florentina, etc.), muy abundante en España, Italia, Grecia, etc., que después de extraída, decorticada y seca al sol, es pulverizada o extraído su aceite esencial y empleado muy ampliamente en la confección de dife-

rentes productos cosméticos por el suave aroma y otras propiedades, principalmente en los polvos de la cara, jabones, perfumes, fijadores para el pelo, polvos secantes, etc. Dada la gran cantidad de productos de tocador que llevan la raíz del lirio, no es extraño que adquieran cierta importancia en algunos casos; como en verano se hace más empleo de los polvos, es en esta época muchas veces cuando los enfermos tienen los síntomas, haciendo pensar en una sensibilización a polen, pero muchos enfermos tienen su sintomatología constante. Nosotros hemos preguntado en la casa Gal si los polvos que fabrican, tan extendidos en España, contienen orris-root, y se nos ha respondido que no; de todas formas, no podemos afirmarlo, porque el deseo de permanecer en secreto ciertos detalles de la industria podría explicar la respuesta a pesar de que los contuvieran; lo que sí es cierto es que hasta ahora, aun probando esta sensibilización con un extracto preparado por nosotros, no hemos hallado ningún caso.

Probando con un extracto de *heno* limpio, que no contenía polen, hemos obtenido nosotros reacciones positivas en algunos enfermos de asma estacional; esto, así como la sensibilización a la *paja*, debe tenerse en cuenta. Sin embargo, no se pierda de cuenta que muchos de estos casos son explicables de una de estas tres formas:

- a) El enfermo sensible al polen lo es también en parte al resto del vegetal.—Esto mismo ha sido supuesto por Walker y Adkinson para algunos casos; éste es también el caso de la sensibilidad al pyrethrum, señalada por Ramírez, de la que antes hemos hablado; enfermo que responde con asma al polvo insecticida, al aceite esencial extraído de la planta y también al polen de la planta, y ésta es, sin duda, la explicación de un fenómeno observado por nosotros: sujetos que hemos visto responder a un extracto de heno siendo sensible al polen.
- b) El heno o la paja contienen impurezas (polvo parasitado, sobre todo), que son, en realidad, la causa de los síntomas, reduciéndose entonces estos casos a la sensibilización al polvo. Así ocurría en casi todos los casos, hasta ahora, que nos han referido ser sensibles a la paja; este caso es muy frecuente en España y en todos los países de abundante recolección; los en-

fermos refieren que no pueden ir a las eras porque tienen accesos; pero casi siempre éstos aparecen también al andar en el pajar, y la reacción positiva se obtiene al polvo parasitado. Otras veces son simplemente enfermos asmáticos, en los cuales la respiración de una atmósfera polvorienta, como es cuando se mueve la paja, les produce el acceso por el mecanismo siguiente.

c) Enfermos sensibles a otra cosa pueden desencadenar el ataque simplemente por una acción irritante sobre el aparato respiratorio, bien de polvo, bien de olores fuertes y penetrantes, etcétera: así ocurre muchas veces, en efecto; ya hemos dicho anteriormente que el efecto de Bahnung o facilitación por los ataques repetidos se deja sentir en ocasiones por la facilidad para el desencadenamiento por choques psíquicos, etc. Walker mismo piensa de este modo, como nosotros, y compara estos accesos a los que en todo asmático inveterado puede despertar un olor fuerte cualquiera: perfume, amoníaco, vinagre, etc.

Recientemente, una asmática nuestra, de la provincia de Jaén, sensible al polvo de su casa, refería que un olor fuerte, sobre todo el de alcanfor, le originaba también ataques. La hicimos aspirar alcanfor y apareció un ataque, pero durante el mismo no varió la cifra de leucocitos ni se alteró la fórmula (sin eosinofilia). Al determinarla los fenómenos por su alergeno causal aparecía, en cambio, eosinofilia y leucopenia acentuada. Esto prueba la diferencia de mecanismo de los accesos provocados de una u otra forma.

Dentro de este apartado debe incluirse también la alergia descrita por nosotros en los trabajadores de la caña y cáñamo, así como la observada por Frugoni de algunos asmáticos al polvillo de las hojas de belladona y estramonio de los polvos llamados antiasmáticos. En lo tocante a la primera, ya hémonos referido anteriormente a ella; la segunda es interesante de tener en cuenta también, pues según el autor habría asmáticos que, aun sintiendo el efecto calmante del humo de estas hojas, sin embargo, deben la continuidad de los accesos al manejo de ellas.

CAPITULO IX

Sensibilizaciones a productos dérmicos animales (caspa, pelo, plumas, lana, etc.).—Sensibilidad a los insectos (moscas, chinches, etc.).—Sensibilidad a las pieles.—Mecanismo de estas sensibilizaciones.—Cuadros clínicos que pueden engendrar.

En este capítulo debemos pasar revista a una serie amplia de alergenos que, si no constituyen los más frecuentes productores, comprenden una gran cantidad de asmáticos y ofrecen, en cambio, notable interés. En nuestra estadística hasta 1930 los casos de enfermos sensibles a productos animales estrictamente, representan un total de 14 entre 292 asmáticos, por consiguiente, un 4,7 por 100 de nuestros asmáticos (1).

Casi todos los animales que nos rodean son capaces de actuar como sensibilizantes; sin embargo, existe un predominio por algunos, principalmente el caballo, que tiene tal dominancia, que muchos autores han formado con este tipo de asma un grupo especial de asma de caballo (Cook). Entre nosotros es, sin embargo, igualmente frecuente la sensibilización a mulas y asnos; en otros países donde el caballo es más utilizado con gran diferencia que los anteriores es, naturalmente, aquél más frecuente. Las vacas, las ovejas y cabras, los conejos, los gatos, los perros y las aves (gallinas, palomas, etc.), y más raramente los cerdos, pueden también ser causa de sensibilización. Pero

⁽¹⁾ No comprendemos aquí sino los casos de sensibilidad directa al animal y no de sensibilización indirecta por parasitaciones, etc., que luego señalamos.

no solamente las sensibilizaciones aparecen como consecuencia del contacto o presencia del animal, sino también a veces simplemente con sus productos; así, por ejemplo, una piel de conejo o de oveja, almohadas o edredones rellenos de pluma o pelo de conejo, etc., pueden ser la causa de los accesos. Muchos enfermos son en realidad sensibles al polvo de los sitios dondo los animales viven: el establo, la cuadra, el gallinero, el palomar, etcétera. Por las razones anteriores es necesario estudiar qué relaciones ligan la sensibilidad verdadera a los productos dérmicos de estos animales con la al polvo de los sitios donde viven o a sus productos (almohadas, pieles, etc.).

El primer caso bien descrito es, sin duda, el de Hyde Salter, aunque ya anteriormente se hubieran descrito algunos otros casos de sensibilización a animales menos claramente estudiados. Cuando el citado autor tocaba la piel de un gato, al llevarse después la mano a los ojos tenía congestión conjuntival; si era arañado por él, aunque superficialmente, tenía una reacción muy intensa desproporcionada. Posteriormente, las observaciones se han ido multiplicando, merced sobre todo a las observaciones de Besche y de Walker. Desde el primer momento se ha considerado ligada esta hipersensibilidad a los productos dérmicos del animal, principalmente a la caspa y al pelo, que pueden (sobre todo la primera) lanzarse al ambiente en porciones pequeñísimas que difunden bastante; en el polvo de las casas donde existen estos animales puede observarse por el examen microscópico la presencia de tales elementos. Balyeat afirma que en el polvo de las casas donde se tienen muchas almohadas de plumas existen partículas finísimas de las mismas abundantemente. Las cutirreacciones en los casos, por ejemplo, de asma de caballo permiten hacer la observación que hemos hecho en nuestros casos, a saber: si se hacen extractos separados de pelos y caspa, las reacciones suelen ser positivas a ambos, pero si se hace de un lado un extracto de caspa y de otro uno de pelo previamente limpio, este segundo da reacción débil o negativa en absoluto; los extractos de pelo dan, pues, la reacción por la caspa que llevan adherida. Desde luego, la substancia activa del pelo es hidrosoluble, y después de extraída de él la substancia activa, conserva íntegra su estructura al microscopio. Lo ante-

rior hace pensar que la substancia sensibilizante debe ser alguna secreción de la piel concentrada en la caspa, y menos en el pelo, más bien que pensar en que sean las mismas substancias córneas las que actuaran como antígenos; existen, como vamos a ver en seguida, numerosas pruebas de la naturaleza proteínica de estos alergenos y también de la relación entre la misma y la proteína del animal (la carne, suero, etc.). Con la lana acontece otro tanto: en los casos que hemos visto nosotros, una sensibilización a carneros, ésta se podía desencadenar frente a la lana tal y como queda recién esquilada, es decir, sin lavarla; pero, en cambio, toleraban perfectamente dormir en colchones o almohadas de lana limpia. Es cierto que existen enfermos sensibles a la almohada o a los colchones donde duermen, pero luego veremos que en estos casos los enfermos no son en realidad sensibles a la lana, sino al polvo existente en la almohada o el colchón, polvo parasitado, que hace entrar esos casos en los asmas parasitarios o de polvo, y no propiamente en este grupo de sensibilizaciones a los productos animales. El caso que relatamos a continuación, en el cual la enferma era sensible a la lana sin lavar y a las ovejas y no, en cambio, a los colchones, es muy interesante y probatorio:

Una enferma obesa, hipoovárica, con antiguo eczema, tuvo su primer ataque un día que se hallaba lavando lana; desde entonces no pudo volver a tener contacto con lana sin lavar; tanto al acercarse a ésta como a una pelleja de oveja, como a las ovejas mismas, se hallaba inmediatamente mal, con sintomatología de coriza espástico o de acceso asmático intenso, que duraban a veces varios días; en la época de esquilar, todos los años ataques fuertes. Pudimos demostrar en ella una reacción fuertemente positiva a la lana sin lavar; negativa, en cambio, para la lana lavada; asimismo vimos que el manejo de colchones o almohadas no le proporcionaba la menor molestia.

Por oposición a estos casos, en los que se ve claramente que la sensibilización se hace para un producto hidrosoluble adherido al pelo del animal y a su caspa, del cual se les puede privar por el lavado, están los casos en los que siendo sensible un enfermo a un producto animal, no lo es, en cambio, en contacto con el animal mismo, en los cuales se demuestra que es algo que no corresponde al animal que se adhirió al producto en cuestión

secundariamente. Así ocurre con las plumas y mucho más raramente con la lana de almohadas y colchones parasitados; así pasa con las pieles, en las que la sensibilidad puede ser a una parasitación secundaria, o la materia colorante empleada en el teñido (Curchsmann), etc. El caso siguiente es expuesto como prueba de nuestra afirmación:

Una enferma de Extremadura, que tiene ataques de asma desde hace cierto tiempo, siempre nocturnos, fué vista por otro médico, que le diagnosticó una sensibilidad a la lana de las almohadas; en nuestra exploración averiguamos, sin embargo, que no tiene los ataques sino en su casa, y no, en cambio, cuando duerme fuera de ella, aunque sea en almohadas de lana; también esto nos prueba ya que su sensibilización no es a la lana, sino a algo existente en las ropas de la cama; una exploración cuidadosa nos prueba reacción positiva al polvo de la almohada; un interrogatorio ulterior nos enseña que cerca de su casa tiene una fábrica de harinas; las pruebas al polvo de la limpia y de la harina son positivas; con ello quedó todo aclarado: el polvo parasitado de la fábrica de harinas, difundido en el ambiente, se concentra en la almohada, de donde vienen sus accesos al acostarse. Fuera de su casa no tiene ataques, por esta razón.

Dejando estos casos de asma a productos animales secundariamente infectados para el capítulo siguiente (asmas de la casa), nos toca aquí explicar las sensibilizaciones en los primeros casos en los que, como hemos dicho, es una substancia hidrosoluble originada, sin duda, en el mismo animal. La naturaleza de las propiedades alergénicas de estas substancias parece ser proteínica, abonando en este sentido el hecho de ser hidrosoluble y precipitable por el alcohol. Los estudios de Loeb con las plumas le han permitido averiguar que esta substancia es nitrogenoidea y se halla en estado coloidal dispersa, siendo precipitable por el alcohol. Por otra parte, el hecho de que los extractos de caspa de caballo pierdan toda actividad de reacción cuando se les somete a la digestión tríptica (Grove y Coca), defienden esta misma idea, que ha sostenido también O'Brien; los estudios de éste, Busson y Ogata, etc., provocando el choque anafiláctico en vivo o demostrando el anafilactógeno por el método de la tira uterina (Schultz-Dale) son igualmente probatorios. De todas formas, ya hemos dicho en capítulos anteriores que basta la existencia de una proteína en el extracto para que, actuando como "Schlepper", permita la sensibilización a otras porciones (haptenos) no proteicas del extracto. Pero que aquí se trata verdaderamente de proteínas segregadas por la piel, que tienen los caracteres de la albúmina específica del animal, lo han probado las observaciones de De Besche, él mismo asmático de caballo, que ha publicado sus hallazgos en 14 casos más y es a quien debemos los conocimientos fundamentales sobre esta posibilidad etiológica del asma; encuentra De Besche que la invección de pequeña cantidad de suero de caballo produce en él un ataque muy fuerte de asma, dejándole después menos sensible para la caspa del animal. Otros autores han referido también esta hipersensibilidad de los asmáticos de caballo para la inyección de los sueros terapéuticos (Boughton, Gilerte, Coca, etc.). Experimentalmente, Jackson y Gruehl han probado que los animales sensibilizados con extracto de caspa reaccionan vivamente con la invección de suero.

Otra prueba de que el enfermo sensible a la caspa o pelo de un animal lo es en realidad a una proteína propia del mismo segregada por la piel, está en la sensibilización a la carne tomada por la boca. Un asmático mío, al que luego me refiero, sensible al conejo, tenía ataques también cuando comía conejo, y uno de mis asmáticos al caballo y asno me refería que estando en París libre de accesos, comenzó a tenerlos siempre que comía carne en un determinado restaurant, por tratarse, según averiguó luego, de carne de caballo.

En vista de esto, cabrían, en lo tocante a la vía de sensibilización, dos posibilidades: o bien la sensibilización se hace de primera intención por el aparato respiratorio, quedando ya después el sujeto sensible a la penetración respiratoria o digestiva de las proteínas del animal, y esto debe ser lo más frecuente, o bien sensibilizado primero por el aparato digestivo, responde ya en lo futuro, aunque la penetración sea simplemente por las escamas del animal difundidas en el aire y a través de su aparato respiratorio. La primera suposición debe valer para la mayoría de los casos por tratarse muy a menudo de personas que viven en contacto próximo con el medio en que vive el animal, y aunque nunca hayan injerido su carne. Además, tiene el valor de un experimento la observación de Grimm: cobayas que por

el hecho de vivir en una cuadra donde hay muchos caballos quedaron sensibilizados al suero de caballo. Pero la segunda hipótesis es asimismo verosímil. En el caso particular del caballo, en los sitios donde suele comerse la carne de este animal, podría ocurrir una sensibilización de esta forma, y prueba de ello es la observación de Kopaczewski, de ser mucho más trecuente el asma de caballo en aquellos sitios donde se come la carne del animal; la invección terapéutica de los sueros equinos, tan habitual actualmente, podría ser en algunos dispuestos el punto de partida de la sensibilización. En cuanto a otros animales. como el conejo, etc., que se comen habitualmente, esta posibilidad es igualmente verosímil. Una prueba, sin embargo, de que debe ser más frecuente la primera posibilidad (sensibilización directamente por aspiración) está en las observaciones referidas por Balyeat; según él, entre los niños asmáticos halló un 41 por 100 de sensibilización a las plumas de gallina, 33 por 100 a las de ganso y 31 a las de pato, o sea un total de 26 por 100 eran sensibles a las tres; las plumas jugarían en sus observaciones un papel fundamental en el asma de los niños de menos de catorce años, siendo la única causa en un 16 por 100; menciona, en cambio, la experiencia de otro médico de New-York, que encuentra raramente entre sus enfermos la sensibilidad a las plumas; al averiguar las causas de las diferencias de ambas estadisticas se cae en que los enfermos de él corresponden a familias que tienen la costumbre de dormir siempre en almohadas de plumas, habiendo varias así rellenas en la casa; en cambio, en la clientela del otro figuran casi exclusivamente niños judíos quo no duermen en plumas, sino en almohadas de pelo de conejo, y explorando en este sentido halla a esos niños sensibles a extractos de pelo de conejo en el 49 por 100.

La sensibilización a estos productos guarda en general menos especificidad que en otros tipos de alergenos. Es muy frecuente, en efecto, que un sujeto sensible a un animal lo sea al tiempo a otro; en los sensibles al caballo pasa esto: de cuatro observaciones mías, dos eran sensibles al tiempo a asno y mula; un enfermo sensible a la oveja, también lo es a la cabra; lo que es más difícil de descifrar es si esto es debido al parecido biológico de las proteínas contenidas en su dermis o más bien a la similaridad de vida. Un hecho interesante desde luego es que las sensibilizaciones más frecuentes se hagan para aquellos ani males que viven en departamentos especiales con atmósfera más cargada de sus productos; así el caballo es con mucho la causa más frecuente, según experiencia uniforme (Cooke, De Besche, Walker, Duke, Rackemann, Balyeat, Klewitz y Wigand, etc.); el perro, en cambio, a pesar de su frecuente convivencia con el hombre, es menos veces el causante, así como el gato.

Si antes dijimos que una cosa es la sensibilización propiamente para los animales en la forma que hemos descrito y otra muy distinta la sensibilización al polvo de establos, cuadras, gallineros, etc., que puede no ser por los animales, sino por otras substancias (parásitos, etc.) existentes en el polvo, se comprenderá ahora que muchas veces un animal puede actuar como vector de estas substancias y hacer pensar erróneamente en una sensibilización a sus productos dérmicos; esta posibilidad, sospechada primeramente por nosotros, tiene pruebas en alguno de los casos observados; relatemos uno como ejemplo:

Un estudiante asmático, al que nos referimos en el capítulo de asma y tuberculosis, era positivamente sensible al polvo de su casa, alejado del cual desaparecieron sus ataques; estando fuera de su casa para el tratamiento de su foco tuberculoso, al recibir un día la visita de una persona que le llevaba un perro que tenían en su casa, tuvo signos asmáticos; él no era sensible al perro, según se demostró por el estudio de las reacciones, siendo, en este caso que se hubiera podido tomar por un asma de perro, este animal simplemente el vector en su piel de los alergenos caseros que le causaban el asma.

Otro enfermo, mozo de cuadra de Sevilla, tenía sus accesos en la cuadra y al andar limpiando los caballos; pero después de vacía la cuadra, pudimos comprobar que la penetración en ella provocaba el acceso; su reacción era negativa a la caspa de caballo.

En semejantes casos hallamos una prueba de lo afirmado: las substancias del medio se pueden depositar sobre un animal y concretarse en el pelo y más aún en la secreción dérmica y en la caspa. Pero según esto, el mismo hombre podría también actuar como vector del asma a sujetos sensibilizados. Esto es desde luego indudable en lo que respecta a los vestidos; cuando un

enfermo es muy sensible a un alergeno, tiene también ataques en presencia de una persona que haya estado en el foco del alergeno; el siguiente caso es el más interesante que hemos nosotros observado en este sentido:

Una señora que tiene una finca en los alrededores de Madrid y nos fué enviada por el Dr. Tapia, jamás había tenido ningún ataque; una vez, estando en la finca, enfriamiento después de un baño y fuerte estado catarral seguido de manifestaciones asmáticas; a raíz de eso, ataques continuos que desaparecen al salir de esa casa y trasladarse a Madrid; desde entonces tiene ataques siempre que va a su casa, por cuya razón no puede ir. Pero igualmente tiene los ataques cuando está con alguien que ha estado en la casa, aunque no lo sepa; tan es así, que siempre que alguno de sus familiares va a la finca, antes de verla a ella se van a otra casa, se cepillan, se lavan y se bañan, y con eso evitan el ataque; recientemente fueron a la finca sus niños, y, según costumbre, les llevaron luego a otra casa, donde se cepillaron, etc.; al reunirse a ellos no tuvo ninguna molestia; pero al ir a coger el abrigo de uno de ellos, aparece un ataque fuerte: entonces caen en la cuenta de que cuando se limpiaron habían dejado ese abrigo en la percha, y ¡fué lo único que dejaron de cepillar bien!

Pero además de por la ropa, pensamos, y esto es lo que nos interesa ahora, que el mismo asmático o sus familiares pueden ser vectores del antígeno en su pelo o caspa, explicándose así, por lo menos, una parte de los casos de sujetos sensibles a la caspa y pelo humanos, caso particular de este capítulo general de sensibilidad a productos dérmicos de animales.

A Storm v. Leeuwen se debe el descubrimiento de la reacción positiva de los alérgicos a un extracto preparado con la caspa humana. El autor considera, por haber hallado siempre positiva esta reacción en los alérgicos, que se trata de una reacción anespecífica que no denota otra cosa que la existencia de la alergia. Las observaciones de Vries-Robles en los niños son opuestas a esta opinión, indicando que por lo menos en niños evidentemente alérgicos la reacción es negativa. Las observaciones de Klewitz y Wigand trabajando con el mismo extracto fueron, sin embargo, muy diferentes, puesto que no hallaron sino muy raras reacciones positivas entre sus alérgicos. Por nuestra parte, desde la primera publicación del citado autor nos hemos ocupado de investigar el comportamiento de ella, prepa-

rando el extracto según las indicaciones de S. v. Lecuwen y empleando la misma técnica: nuestros resultados han sido de un 60 por 100 de reacciones positivas en los asmáticos de cual quier origen, en tanto que en los restantes, aun siendo alérgicos, eran negativas; no creemos por esto que la reacción sea un metodo fiel de diagnóstico del estado alérgico, según va hemos expuesto anteriormente. La causa de las diferencias las dábamos nosotros como prueba de que las reacciones positivas se deberían a substancias ambientes: alergenos depositados en la caspa; la diferente intensidad de reacción señalada por el mismo v. Leeuwen v que nosotros hemos comprobado, parecía indicar esto mismo; en general, siendo más intensa la reacción obtenida con la caspa de sujetos menos limpios, con más pelo y procedentes de atmósferas más polvorientas (almacenes, tiendas, etcétera). Por otra parte, hemos tenido la siguiente observación, cuya elocuencia es innegable y demuestra que la sensibilidad a la caspa, por lo menos en un cierto número de casos, es indicio simplemente de la actuación de ésta como vector de los alergenos climáticos o del ambiente:

Un muchacho, dependiente de comestibles, que a los dos años de estar trabajando en tiendas comenzó a padecer asma bronquial típico, que le acometía dominantemente durante los inviernos y de tipo nocturno, despertándole a la hora o dos de estar durmiendo con ataque intensísimo, que algunas veces se repetía dos veces en la noche; se le quitaron unas vegetaciones que tenía, pero le siguieron los accesos. Los diversos tratamientos, más bien sintomáticos, que durante ese tiempo le han aplicado, restan sin efecto. En nuestro interrogatorio resalta el hecho de que los ataques son siempre nocturnos, y nos hace pensar en una sensibilización a su cama, lo cual no logra demostrarse (reacciones negativas): no parecía cosa de la tienda, por cuanto durante el día, que permanecía en ella, no tenía ataques, y en cambio por la noche, que dormía en otro piso, era cuando aparecían. Insistiendo, obtenemos el dato de que cuando un cajón conteniendo legumbres le abre fuertemente, tiene en seguida una sensación de opresión y estornudos, con congestión conjuntival. Todas las reacciones (aparte de alimentos, polvo, etc.) son negativas, aun a lentejas, garbanzos y judías; le hicimos aspirar el polvo obtenido moliendo las legumbres y no le produjo ningún efecto. En cambio, tomando el polvo del cajón o del saco de las legumbres tiene un catarro óculonasal fortísimo en seguida, y se le inicia el ataque asmático. Estudiando este polvo, le hallamos parasitado por ácaros (Glyciphagus spinipes); la sensibilización estaba probada, pero no se explicaba por qué los ataques no le daban de día, que es cuando estaba en contacto con su alergeno, y sí de noche; la reacción de caspa era positiva, y la reacción hecha con un extracto de su misma caspa, más positiva aún. Entonces pensamos en la posibilidad de que el alergeno, existiendo en el aire de la tienda a poca concentración, no le provocaba el ataque por su depositación sobre su pelo, y su concentración en la casa era la causa de que a la noche, cuando se ponía en contacto con mayor cantidad de la substancia, tuviera los accesos; para comprobarlo hicimos las siguientes pruebas: se le hizo dormir en otro sitio, siguiendo durante el día en la tienda, y tenía los mismos accesos; se le hizo salir durante varios días de la tienda, durmiendo y viviendo fuera, y le desaparecieron los ataques al tercer día, teniéndolos durante los dos primeros. aunque de intensidad decreciente. El lavado de la cabeza todas las noches, llevar el pelo cortado y el tratamiento con un extracto de su caspa tuvieron a este enfermo sin accesos. Ultimamente ha vuelto a tenerlos simplemente con entrar en la tienda (acentuación de la sensibilidad), habiendo desaparecido abandonando su profesión.

S. v. Leeuwen, que también ha pensado en esta posibilidad, ha hecho últimamente una serie de estudios muy interesantes; en primer término ha probado que la reacción positiva se obtiene también con un extracto preparado con caspa obtenida rayando la superficie del brazo, lo cual iría contra el supuesto de que las reacciones de caspa sean simplemente producidas por la concentración en ella de los alergenos. Y más recientemente ha hecho el estudio de la reacción con las siguientes pruebas: a un sujeto a quien se le va a operar le toma un trozo de piel, raspa ésta para quitarle toda la capa córnea, lo cual comprueba con el estudio al microscopio de un trozo, y prepara un extracto de las caspas más profundas, demostrando que éste es igualmente activo, aunque la rapidez de la extracción impida pensar en que se haya producido histamina, dando además otras pruebas de que no es ésta la causa de la reacción.

En vista de estos resultados, cabe pensar que al lado de los casos indudables para nosotros por nuestras observaciones, en que la caspa humana actúa por concentrarse en ella los alergenos del aire como vector del sensibilizante, cosa que debe tenerse presente al tratar a un asmático, existan otros en los que la reacción no tenga otro valor que el de un examen funcional de la piel con una substancia a la que, como es atributo de la piel alérgica, responde más intensamente que el normal. ¿Pero es

posible que estos últimos resultados de v. Leeuwen sean también interpretables en el mismo sentido de una autosensibilización del sujeto a productos proteínicos humanos? No nos parece imposible esta sensibilización verdadera para su misma proteína específica posiblemente transformada, descaracterizándose de tal por el mismo mecanismo que artificialmente lo consigue Landsteiner con la conjugación a su molécula de un radical cualquiera. El caso publicado por Sánchez Cuenca y yo de asma por sensibilización a las escamas de su propio psoriasis es el primero en el que se ha advertido esta posibilidad de autosensibilización, que debe ser más estudiada ulteriormente.

En resumen: en la sensibilización a animales y sus productos debemos distinguir todas las expuestas posibilidades.

La sensibilización a los animales puede extenderse hasta extremos notables; es clásico el caso del hombre asmático al caballo, que no podía hablar en su misma casa con nadie que hubiera ido allí en coches de caballos. Un enfermo mío sensible a caballo no podía acercarse al paseo de coches, y en cambio lo hacía y aun montaba a caballo cuando había llovido. Esto hace que a veces el ataque se produzca por esta causa, aunque el foco esté lejos, lo cual hace difícil el diagnóstico.

Una posibilidad obtenida recientemente y que debemos hacer constar aquí es la sensibilización de productos dérmicos también finísimos que pueden soltar algunos insectos. Las observaciones de Figley a este respecto son muy importantes. Su primer caso era un enfermo de asma estacional que tenía los ataques en el mes de mayo, desapareciendo después y pasando bien todo el otoño e invierno; se pensó, como era natural, que era sensible a un polen, sin lograrse hallar el polen causal; hasta que el enfermo insiste en que sus ataques coinciden con la llegada de las moscas de mayo y desaparecen cuando éstas se marchan; se prepara un extracto de las mismas, y la reacción es fuertemente positiva; un estudio ulterior demostrando más casos prueba al tiempo la existencia de esos trocitos desprendidos por las moscas en su vuelo, a lo cual podría atribuirse su efecto alergénico. Parlato, posteriormente comunicó primero un caso de sensibilidad a un insecto tricóptero, caddis fly, de aspecto semejante a las polillas, cuyas alas están cubiertas de un epitelio córneo que se desprende fácilmente, así como finos pelitos cuando el animal vuela durante su corta vida en esa fase; la cantidad enorme de esos tricópteros en las riberas del Niágara le ha hecho pensar en su posible importancia alergógena, habiendo hallado ocho casos más ulteriormente, sensibles sólo a un extracto de las mismas, pero reacciones positivas en otros casos simultáneamente sensibles a alguna otra más. La manera de actuar sensibilizando estos insectos es exactamente superponible a la de los otros animales referidos, habiendo logrado Parlato hacer en cuatro casos la transferencia pasiva de la alergia, es decir, demostrar la existencia en la sangre de las reaginas específicas.

También recientemente Sternberg ha comunicado un caso de enfermo con asma de verano, en que todas las reacciones a polen eran negativas y en el que desaparecían los ataques cuando en lugar de dormir en su cama lo hacía al aire libre en el corral. Inspeccionada su cama, se halló fuertemente parasitada por chinches (cimex lectularius), y al probarle con un extracto de chinches dió una reacción fuertemente positiva; el valor de la reacción se demostró por obtenerse reacción negativa en 60 casos de asma probados y por la demostración de las reaginas específicas en la sangre del enfermo utilizando el método de Prausnitz-Kuster. Los mencionados casos hacen pensar en nuevas posibilidades interesantes, porque permitirán descubrir la causa de determinados casos hasta ahora infiliables (1).

Como ejemplos de diferentes casos dentro de este grupo reproducimos los siguientes de nuestra observación:

Un enfermo de Sevilla, que viene teniendo ataques de asma desde hace varios años, los cuales resisten una gran intensidad a veces; estos ataques desaparecen cuando se va de su casa a una finca del campo, pero le aparecen siempre que anda con ganados. En las exploraciones de su sensibilidad hallamos una reacción específica intensísima para la caspa de caballo; en su casa tiene cocheras; son interesantes algunas observaciones hechas por este enfermo, como, por ejemplo, siempre que necesita ir a caballo, si hace que le mojen previamente, puede ir perfectamente, como puede cuando ha llovido; no puede ir por el paseo de

⁽¹⁾ Recientemente hemos tenido nosotros otro caso de sensibilización a las chinches.

coches; una vez que entra en un coche, sin darse cuenta, el ataque, que le comienza inmediatamente, le hace saltar del coche, avisándole; etcétera. Este enfermo, tratado con un extracto de caspa de caballo, quedó sin ataques, hasta el punto de poder hacer varias horas en caballo; posteriormente, el enfermo abandonó todo tratamiento, habiendo vuelto sus accesos; tiene una reacción fuertemente positiva de tuberculina y un complemento proliferado. Posiblemente es éste un caso demostrativo de lo que antes dijimos acerca de la sensibilización de los alérgicos tuberculosos al alergeno dominante, siendo en este caso la sensibilización al caballo debida a su frecuente contacto con ellos. Este enfermo afirma también sentir molestias en la proximidad de un gato; las reacciones fueron débilmente positivas con este animal.

Otro enfermo de Almería, igualmente sensible a la caspa de caballo, mulo y asno, tiene hace varios años sus ataques; en la misma calle tienen cuadras; saliendo de su habitación y viviendo en las proximidades del mar o en la altura se queda sin accesos; secundariamente, este enfermo ha demostrado una sensibilización al quenopodium; ha mejorado notablemente con el extracto de caspa de caballo.

Los casos de asma de plumas son entre nosotros mucho menos frecuentes que en el extranjero, por utilizarse poco las almohadas de pluma (1); pero, de todas formas, es muy demostrativo el siguiente caso:

Un médico asmático, al cual nos referimos en el capítulo de asma y tuberculosis con sensibilidad a la tuberculina y manifestaciones de un foco poco activo, en el cual descubrimos la existencia próxima de un palomar y hacemos cutirreacciones, hallándole positiva fuerte a las plumas de paloma; el enfermo sigue con sus ataques por no querer abandonar su casa; un día, estando en una discusión, agita una almohada y aparece un ataque de asma; al mirar el relleno de la almohada se ve que estaba rellena de plumas.

El siguiente caso de sensibilización a la piel de un conejo es también muy interesante:

Muchacho que nunca tuvo ataques de asma y los tuvo al entrar en el servicio, siendo tan repetidos que le pasaron al hospital, donde le si-

⁽¹⁾ Nos referimos a sensibilización a plumas propiamente dichas. A los hongos parasitando éstas, es mucho más frecuente (véase asma climático).

guieron, y en su virtud le dieron inútil total; al retornar a su casa se suprime todo ataque. De todas formas, acudió a nuestra policiínica para averiguar si estaba curado o le volverían los ataques. Le hicimos ingresar en nuestro servicio, y desde la primera noche empezó a tener ataques que no se le quitaban, y siempre nocturnos; se encontraba mucho peor en la cama que fuera de ella. Todas las pruebas eran negativas, y a no ser por la eosinofilia, le hubiéramos dado como un asma psíquico. por el disgusto de estar fuera de su familia. Un día, casualmente en la visita, le encontramos en la cama una piel de conejo, y al interrogarle nos dice que se le ha dado su madre porque "tiene aprensión a dormir sobre almohadas del hospital"; resulta entonces que esta misma piel se la llevó también al cuartel y al hospital militar por la misma razón, y la temporada intermedia que estuvo en su casa no la usaba; quitada la piel, se acabaron los ataques: la reacción a un extracto de ella fué fuertemente positiva. Ulteriormente, y ya reintegrado a su casa, el enfermo nos hizo saber que tenía un ataque cuando comía carne de conejo, cosa que antes no le pasaba; pero dejando de hacerlo, se ha encontrado bien ulteriormente.

La sintomatología clínica de estos casos es variada, pudiendo en realidad corresponder a todos los estados alérgicos; lo más frecuente es el coriza espástico intenso con fuerte congestión óculonasal, y a ello unido muchas veces el asma. Clínicamente en nada se diferencian estos casos de los producidos por otros alergenos, si se exceptúa el hecho de desencadenarse sólo en presencia del animal causal: de aquí que muchas veces tenga el aspecto de un asma de la casa, es decir, ataques solamente en su residencia; en realidad, desde luego ante todo enfermo en que en el interrogatorio resalte esto, pensaremos que si bien puede ser sensible al polvo, puede serlo a algún animal que tenga; igualmente en ciertas profesiones: granjeros, pastores, ganaderos, etc. Pero muchas veces, cuando la sensibilidad es a un animal muy común, es difícil obtener este dato del interrogatorio, como pasaba en el siguiente enfermo:

Un carretero visto por nosotros hace unos meses y que comenzó desde tres meses antes a tener accesos de asma en su casa, cuando dejaba de trabajar se le quitaban; pero al volver al trabajo, éstos insistían, creyendo él que era por el cansancio; vino a la consulta, y en Madrid mismo también tenía sus ataques. Las cutirreacciones fueron solamente positivas a un extracto de caspa de mula; al interrogarle, dijo que desde luego él había notado que al acercarse a las mulas de su carro tenía los ataques; pero es que en Madrid para en una posada donde hay también cuadras y se guardan mulas.

Puede también aparecer una sintomatología dérmica, como lo prueban numerosas observaciones. El caso clásico de *Markley*, de una señora con un eczema en el cuello, cuya causa resulta ser que tenía un cobaya que al limpiarle por las mañanas dejaba pasear por su cuello, es bien demostrativo; el mismo de *Salter* es también otro ejemplo, y sobre eczemas u otras dermopatías entretenidas por el contacto con animales los han referido también otros autores (*Low*, etc.).

Un caso nuestro es muy interesante:

Una enferma de Córdoba, de cuarenta y dos años, que tiene algunos días una fuerte erupción urticarial en el cuello; con el tiempo, llegó a observar que es solamente algunos días que va de paseo cuando lo tiene; se sospecha la influencia de una piel de zorro que lleva puesta en el abrigo, porque, en efecto, coincide con el tiempo que hace que le lleva el de sus molestias, y suprimido este cuello, para el cual se obtiene una reacción positiva y en el que no se ve ninguna otra causa, desaparece para siempre su dermopatía.

Sin embargo, es muy probable que en este caso, más bien que de sensibilización al animal, se tratara de sensibilización a la piel, por alguna otra razón que no pudimos averiguar (parasitación, tinte, etc.).

En efecto: el problema de la sensibilización a las pieles de animales no siempre es fácil de resolver; existen, sin duda, casos como el que anteriormente referimos de sensibilizado a una piel de conejo, en los cuales la sensibilidad es para el animal; esto mismo ocurre a los enfermos sensibles a las ovejas, que tienen accesos en contacto con su piel; pero en otros casos la sensibilidad, más que a la piel misma, es a alguna substancia química empleada en su transformación. Este mismo hecho de que las pieles empleadas habitualmente como adorno sean cuidadosamente preparadas, curtidas, limpias y teñidas, hace muy difícil saber cuál son en ellas las substancias sensibilizantes. En cambio, como enfermedad profesional, puede darse en los que trabajan con ellas una sensibilización al fino polvo que desprenden. Nosotros hemos visto una enferma recientemente empleada en una casa de guantes, que tenía los accesos solamente yendo al trabajo. Aun en estos casos, alguna vez será positivamente la piel en sí la que sensibiliza; pero Curchsmann, que estudió muy

bien el asma de los peleteros, sobre todo de los que trabajan en el tinte de las pieles, pudo demostrar que la sensibilización es para la parafenilendiamina o ursol empleada como mordiente. Además, se ha demostrado que no se trataba de una acción tóxica de la substancia, puesto que solamente algunos de los que trabajan con ella tienen síntomas, sino más bien de una verdadera anafilaxia. Prueba de ello son los resultados a que llegó Gordón sensibilizando a los cobayas con suero de asmáticos por el ursol y desencadenando el choque con la inyección de un compuesto químico próximo al ursol. Por otra parte, la eosinofilia, el carácter de los ataques, son otras tantas pruebas clínicas de que el ursol actúa como la aspirina o antipirina en los enfermos sensibles, si bien es un alergeno de intensa potencia.

CAPITULO X

Estudio de los alergenos de polvo y del ambiente (del clima, de la casa, etc.).—Cuadro clínico general y su diferenciación.—Investigaciones sobre las causas de este tipo de estados alérgicos.—Los alergenos del clima (miasmas).—El asma parasitario.—Alergenos conocidos del polvo.—Estudio de los ácaros y de los hongos que actúan como alergenos.—Formas clínicas: asmas de clima (marítimos, etc.).—Otros modos de influencia del clima sobre el asma, aparte de su contenido en alergenos.—Asmas de la casa (de tiendas o almacenes, de cuadras y establos, de los muebles, de las almohadas, colchones, etcétera).

Al lado de los alergenos que anteriormente hemos estudiado existe un nutrido grupo, cuya importancia es verosímilmente la mayor dentro de las causas posibles de asma, que nos corresponde estudiar en este capítulo. Me refiero a las causas de ciertos asmas cuya naturaleza hasta hace pocos años quedaba infiliada o constituyendo la principal base para negarse por algunos la naturaleza constantemente anafiláctica o alérgica del asma bronquial y manifestaciones clínicas similares. Entre ellos figuran principalmente los accesos de asma ligados a la residencia del enfermo en un determinado lugar. Así, aquellos asmáticos cuya observación se remonta a tiempos muy atrás, que perciben solamente sus ataques cuando residen en un punto y en cambio se ven totalmente libres de ellos cuando cambian de residencia. Dentro de éstos existen enfermos que siguen percibiendo sus ataques siempre que viven en un sitio de condiciones climáticas

parejas, aunque estén alejados de aquel donde tenían anteriormente sus accesos (por ejemplo, enfermos que habitan en un puerto de mar y tienen sus ataques siempre que van a un clima marítimo), y al lado de éstos hay otros alérgicos cuyos ataques desaparecen cuando cambian de residencia, aunque las características del sitio al cual se trasladan sean las mismas del anterior; en este segundo grupo ocurre que, incluso viviendo en el mismo sitio, basta con mudar de casa para quedarse libres de ataques. De los primeros, en los que lo positivo es la influencia del clima, podría hablarse genéricamente como asmas de clima, y en los segundos, también en general, asmas de la casa. Aunque con diferencias de génesis que voy a hacer resaltar en seguida, tienen muchos puntos de contacto ambos tipos de enfermos, puesto que en ambos debe existir algo en su ambiente que actúe como alergeno.

Pero ocurre, y esto es sobre todo cierto para los del segundo grupo, que un enfermo que tiene sus accesos solamente en determinados sitios y no en otros, puede por ello ser debido a una sensibilización del tipo de las que hemos estudiado en el capítulo anterior, estando ligada su sensibilidad a la casa, a la existencia en la misma de algún animal o de algún objeto en el que entren productos animales que condicionen sus ataques; no es éste el caso que nos interesa ahora, sino el de los que, no teniendo sujeción a ninguna influencia de las antes estudiadas, manifiestan este modo curioso de comportamiento.

El problema, tan obscuro en un principio, comienza a aclararse a partir de las investigaciones de Kern en 1921; este autor halla un por ciento alto de asmáticos sensibles al polvo obtenido de sus habitaciones, sobre todo de la alcoba, en enfermos considerados como no alérgicos, por no habérseles hallado reacción positiva ninguna y tomados como bronquíticos por el mismo Walker. El polvo no actuaría mecánicamente irritando el aparato respiratorio, puesto que estos enfermos que no toleran el polvo de su casa pueden en cambio soportar perfectamente una atmósfera más polvorienta (polvo de la carretera, etcétera), sino que estarían verdaderamente sensibilizados a substancias ignotas existentes en el mismo. Cooke demostró esto mismo probando a numerosos asmáticos con extractos de pol-

vo, y Spivacke y Grove hicieron semejantes hallazgos, que atribuveron a la existencia de atopenos, desde luego. Entre los 327 casos de Cooke, resultaron positivos al polvo un 31 por 100. Meyer, en 1923, comunicó sus estudios en 235 asmáticos, entre los cuales eran sensibles al polvo de su casa el 57 por 100 (!). Brown, entre sus cien casos estudiados encuentra también un 47; Peshkin (1926) afirma que en los niños hay un 58 por 100 sensibles al polvo; posteriormente, en 1927, comunica estudios hechos con extractos preparados de diferente manera, hallando unos más y otros menos aptos para las pruebas y concluyendo sobre el método más conveniente de prepararlos, pero confirmando que aproximadamente la mitad de los enfermos asmáticos probados son sensibles al polvo de su casa. El trabajo de Rowe (1927) reviste un notable interés: analizó 162 casos, llegando a un 42 por 100 de casos sensibles al polvo; de 20 casos de asma perenne, los 20 eran positivos en su reacción por estos extractos. Pero uno de los datos importantes es que de estos casos una parte grande eran sensibles al tiempo, bien a las plumas, pelos de conejo, lana de oveja, etc., ya a otras cosas integrantes de los enseres de la vivienda; de donde deduce que no es preciso pensar con Cooke en la existencia de causas ignotas causantes de estas reacciones de ciertos asmáticos, sino simplemente que los mismos elementos que les sensibilizaron e incluíbles entre los ya conocidos, eran los que, pasando al polvo, daban lugar a esas reacciones.

Nuestra estadística hasta 1930 de 292 casos de asma, contiene 39 casos de sujetos sensibles por una u otra razón, que luego analizaremos, al polvo de su casa, o sea un 13,35 por 100. En cuanto a la última afirmación de Rowe, ahora veremos que esto es posible, pero que existe actualmente un conocimiento algo mayor acerca de los alergenos de la casa, y las substancias ignotas de Cooke están filiadas en parte, pareciéndonos a la hora actual que más bien podemos afirmar el viceversa, es decir, que gran cantidad de reacciones positivas a substancias como plumas, relleno de almohadas, etc., dan reacción positiva no por sí, sino por su contenido en estos alergenos de la vivienda, cuya naturaleza es tan interesante de desentrañar.

Storm v. Leeuwen y colaboradores hicieron una serie de in-

vestigaciones que hacen época en nuestros conocimientos del asma. Estudiaron la distribución del asma en Zeelandia, de donde procedían muchos de los asmáticos vistos por ellos, averiguando su mayor frecuencia en los sitios húmedos cuyo suelo era pantanoso o de barros. Varenkamp pudo asimismo convencerse de que los asmáticos, en general, van mejor cuando pasan de sitios más húmedos a otros arenosos y secos, y al contrario. Todo ello comprobaba la existencia de una influencia del suelo y del clima en un dominante por-ciento de asmáticos cuyo alergeno no podía filiarse entre los conocidos; estas influencias del clima hace mucho tiempo que habían sido observadas por numerosos autores y los mismos asmáticos, que relacionan corrientemente su asma con la humedad. El mérito del investigador citado es, por comparación, a lo que para el polvo de la casa han descubierto Kern y Cooke, que también el efecto de los climas estaría condicionado, no por las condiciones físicas del clima, sino por la existencia en la misma de substancias a las que llamó miasmas, en el sentido primitivo de C1. Bernard ("emanaciones de origen vegetal o animal"), cuya naturaleza sería por el momento desconocida. Entre las numerosas pruebas llevadas a cabo para demostrar esta afirmación, son interesantes las siguientes, principalmente. Hizo pasar muchos metros cúbicos de aire de Rotterdam (región muy rica en asma) por una porción de algodón donde se retendrían esas substancias, e hizo después extractos con el algodón mismo, obteniendo agravación de los síntomas en esos asmáticos, como para el polvo de la casa había obtenido Cooke. Viajó, además, con tres asmáticos a Suiza, viendo la desaparición sucesiva de los ataques en los tres, a medida que se remontaba a mayor altura; pero observando que si a uno de ellos, libre ya de ataque, se le hacía respirar polvo de su hacienda, le reaparecían los accesos; por último, obtuvo aire en las diferentes alturas, y con su extracto hizo reacciones en Holanda, observando que mientras que el polvo de la casa de un asmático daba un 95 por 100 de reacciones positivas, en cambio con el tomado en St. Moritz (a 1.800 metros) sólo lo fueron en un 7 por 100. Pensar que en el aire de las regiones muy asmáticas existen substancias que no hay o hay más escasamente a medida que se asciende a las alturas,

era lo lógico. Comprobación más definitiva fué encerrar a los asmáticos en cámaras cuyo aire era depurado de toda substancia sólida, por fina que fuera, que pudiera contener (cámara libre de alergenos, v. cap. XXV), viendo la supresión de los accesos. Independientemente y al tiempo, Leupold y Leupold publicaron sus observaciones con resultados semejantes en una cámara depurada de toda substancia alergógena y en las que podía tenerse a los enfermos en las condiciones de temperatura, humedad, etcétera, deseadas. S. v. Leeuwen distinguió entonces dos tipos principales de alergenos del medio ambiente, a saber:

- 1.º Alergenos A o alergenos del clima (miasmas).
- 2.º Alergenos B o alergenos de la casa.

En lo que respecta a los primeros o A, serían productos, emanaciones vegetales o animales, que se darían en mayor abundancia en los terrenos húmedos y barrosos: de aquí el influjo (mediato) del clima sobre ciertos asmáticos.

En lo tocante a los segundos o B, aunque también influídos por esas mismas circunstancias, también lo serían por el carácter y limpieza de los muebles, etc.

Un paso muy importante en la averiguación de la naturaleza de estas substancias ha sido también el estudio por Ancona del asma parasitario de pediculoides ventricosus; según ya hemos referido, halló Ancona en una aldea italiana una verdadera epidemia de asma, afectando a los molineros y aldeanos que tuvieron contacto con determinada clase de pan o harina, hallando que esta harina estaba parasitada por la tinea granelli, cuya tiña, a su vez, se hallaba parasitada por el pediculoides ventricosus, pequeño ácaro capaz de producir ciertas dermatosis, atribuyéndose a la acción de este parásito los casos observados, por reaccionar, no a un extracto puro de harina no parasitada, tampoco a la tiña y en cambio sí a la harina parasitada o al extracto del ácaro. El autor dejaba en suspenso si los ataques eran producidos por una acción sobre la mucosa de los productos irritantes del parásito o más bien por favorecer esta substancia la acción de otra alergizante, siendo la primera facilitadora de la absorción de la segunda.

S. v. Leeuwen, Bien y Varenkamp han probado las harinas de Holanda, hallando que en un por ciento muy alto, si bien no

se hallaba el pediculoides, se encontraban otros ácaros que fácilmente las parasitan (Aleurobius farinae, etc.) del mismo poder alergénico; y obtuvieron ataques asmoides, en cobayas no preparados, simplemente por la permanencia en una atmósfera abundante en estos parásitos. A un enfermo sensibilizado a la avena, que tenía ataques al ponerse en contacto con el cereal, y había quedado en St. Moritz sin ataques, se le pudieron reproducir por la inhalación de avena parasitada; no provocando, en cambio, efecto alguno harina que estuviera exenta de toda parasitación. La cutirreacción con extractos de esta última era negativa; la hecha con extractos de la primera, positiva fuerte; la reacción a un extracto puro del parásito era débilmente positiva. Todo esto, sobre demostrar que la reacción positiva no era al mismo parásito ni a la avena, sino al efecto sobre la avena de la parasitación, proponía el problema de si se trataría de que, actuando el parásito sobre la harina, produciría en ella substancias sensibilizantes. Por similaridad pensó Leeuwen que el poder alérgico del polvo de ciertas viviendas, etc., pudiera ponerse en relación con la existencia en el mismo de parásitos causa de la sensibilización. Por otro lado, para el caso de los alergenos climáticos podría pensarse, al lado de éstos, en otros parásitos, principalmente hongos y quizá-más dudoso-bacterias.

Por nuestra parte, coincidiendo con estas investigaciones y fundados precisamente en ellas, hicimos el estudio de varios casos de asma en sujetos dependientes de tiendas de comestibles y de almacenes de granos, demostrando la sensibilización electivamente al polvo parasitado de legumbres, y no a las legumbres mismas; y en un estudio más amplio sobre los asmas en los molineros, vimos constantemente que la sensibilidad era mucho mayor que para la harina, para el polvo de la limpia; en enfermos sensibles al polvo del molino o fábrica de harinas donde trabajaban, vimos que la pulverización de harina no tenía apenas efecto, en tanto que, pulverizándoles el polvo de la limpia, aparecía un catarro óculonasal, a veces intenso, y sibilancias inmediatas con espiración prolongada difusa, determinando en uno de los casos un típico ataque de asma. El estudio de dicho polvo y de las harinas al microscopio y con cul-

tivos en medio de Sabouraud nos demostró en unos casos la existencia de parásitos principalmente ácaros, casi constantemente; pero más habitualmente existían hongos de diferentes tipos (principalmente aspergillus y mucor, penicillium, etcétera). En uno de los casos en los que el examen más detenido no nos permitió hallar ácaros, y, en cambio, existía una fuerte parasitación por hongos, la reacción al extracto fué fuertemente positiva, demostrándose así que basta la parasitación con hongos para dotar de propiedades alergénicas al polvo y a la harina misma.

De lo anterior se saca que en ciertas sensibilizaciones al polvo y aun al clima hay dos clases principales de alergenos conocidos: ácaros y hongos, acerca de cuyas propiedades alergénicas en general debemos referirnos ahora.

I. Acaros como fuentes de estados alérgicos.

Los ácaros son, según se sabe, arácnidos de muy pequeño tamaño (alrededor de medio milímetro de longitud), apenas visibles, hasta el punto de que sólo con gran atención pueden distinguirse a simple vista, siendo en general preciso para asegurarse de su existencia el empleo de la lupa o microscopio de poco aumento. Tienen cuatro patas, tórax y abdomen fundidos, y carecen de aparato respiratorio. Su evolución se cumple a partir del huevo a una larva hexápoda que, a su vez, se transforma en ninfa de ocho patas. Hay dos formas ninfales: una de ellas es la habitual, que se transforma en ácaro adulto inmediatamente; la otra es una forma de resistencia (Hypopus) creada para emigrar en carencia de medio propicio para alimentarse, haciéndolo adherida a insectos o mamíferos, merced a un potente aparato de fijación que adquiere (Hypopus migratil, de Trousseart); existen también formas no migrátiles de hypopus, sino enquistadas para librarse de la muerte en casos de excesiva sequedad, calor, etc. (Michael). Tanto uno como otro tipos se transforman ulteriormente en animal adulto.

Entre los acáridos o tyroglíphidos que se han señalado, los que tienen importancia mayor desde nuestro punto de vista son:

- A) Glyciphagus: enormemente difundido en las viviendas, cuadras, graneros, muebles, etc. Los dos más importantes son:
- a) Glyciphagus domesticus: de una longitud entre 300 y 500 micras, con cerdas provistas de espinas en las patas anteriores, una en el medio y tres en el final; es el más común en el polvo de las casas, apareciendo también en frutas averiadas, restos vegetales, el polvo. etc.; también en los establos (polvo del heno).
- b) Glyciphagus spinipes o prunorum: se diferencia bien del anterior, sobre todo por el aspecto de las patas anteriores, que en éste tienen su extremo terminal recubierto de cerditas muy finas y además una muy larga y única en el tercer segmento y otra plumoide en el cuarto; vive también en las substancias vegetales estropeadas (residuos de verduras, frutas, dulces) y animales, en las harinas, etc., y forman la parte principal en los parásitos del polvo de los graneros, cuadras, almacenes.
- B) Tyroglyphus: de aspecto blanquecinogrisáceo, con tinte violado en su extremo terminal de las patas; palpo maxilar de tres segmentos; al contrario que en los anteriores, donde la hembra solamente tiene las ventosas genitales, las posee aquí también el macho, y, además, ventosas abdominales en la terminación de las dos patas abdominales; cerdas simples (poco espinadas); mandíbulas en tijera. Nos interesan sobre todo:
- a) Tyroglyphus longior: abundante en las harinas, henos, materia vegetal, crin vegetal, pelote (en los rellenos de almohadas, divanes, etc.).
- a) Tyroglyphus siro: es acaso el más habitual del queso, muy abundante en los quesos fermentados; cuando le falta su habitual alimento, puede este parásito acogerse al relleno de muebles, donde progresa rápidamente, pudiendo dar lugar a plagas enormes (Trousseart).
 - C) Aleurobius: del cual nos importa sobre todo el

Aleurobius farinae: acaso el más abundante en las harinas, teniendo asimismo la propiedad de vivir de otros alimentos averiados, pero interesando principalmente el hecho de que puede parasitar los muebles rellenos, tapices, cortinas, etc. Su aspecto es típico, con ventosas genitales anales y de fijación en las patas; patas delanteras engrosadas con un espolón en el segundo segmento y mandíbulas en tijera.

Aunque existen muchos más acáridos que pueden parasitar los objetos que nos rodean (véanse para más detalles las obras de Ludwig, Michael, Kramer, Canestrini, Trousseart, etc.), son éstos los más importantes, interesándonos principalmente señalar la frecuencia con la cual se hallan. Revisando nosotros el polvo de las tiendas y, sobre todo, de los cajones o sacos donde se contienen las legumbres (lentejas, garbanzos, judías), procedente de diferentes tiendas y almacenes de granos y legumbres, hemos hallado ácaros casi constantemente. En el polvo de

las casas los hemos recogido también; pero en las casas de pueblos donde están los pajares o heniles en el mismo cuerpo, con una frecuencia extraordinaria; desde luego en las cuadras, y directamente en los pajares, y en los heniles, y en el polvo de las fábricas de harina, se hallan constantemente. Basta para ello coger una muestra de este polvo y mirarlo detenidamente con una lupa, moviéndolo de vez en cuando para ver fácilmente algún parásito moverse; si tenemos dispuesta una pajita con algo adherente en su extremo, verbigracia, una gota de bálsamo, los capturamos fácilmente, pudiendo trasladarlos al portaobjetos, poner encima el cubre y hacer el estudio al microscopio a débiles aumentos; ésta es la técnica con que hemos procedido nosotros; en el polvo de las bibliotecas también se hallan, así como en ciertos muebles (polvo tomado del relleno de sillones o divanes) y aun en las camas. Dekker refiere su experiencia, según la cual debe darse una importancia fundamental a estos parásitos en la génesis del asma, y declara que nunca creyó que fuera éste un factor importante hasta que dirigió en este sentido sus observaciones, quedando asombrado de su frecuencia; por nuestra parte, hemos quedado también sorprendidos de observar la difusa parasitación por los ácaros. Ludwig refiere casos en los que su aumento llegó a ser tan extraordinario que constituía una verdadera plaga; pero esta contingencia es rara, siendo, en cambio, cierto que su presencia en el relleno de los muebles y en el polvo de las casas en la forma citada constituyen una poderosa fuente de alergenos.

En cuanto a la causa de la actuación alergénica de estos parásitos, ya hemos dicho antes que es aún dudoso si su mismo cuerpo actúa como tal alergeno o son los productos de su actuación sobre el material que le contiene. Lo que es interesante es que habitualmente el material parasitado por ellos lo esté también por hongos, siendo, por consiguiente, difícil discernir a cuál de ellos se debe. En los casos de *Ancona* resultó ser el parásito más bien la causa y no el hongo; pero en otros casos nosotros hemos obtenido reacción positiva solamente con el extracto de un cultivo del hongo, como luego referimos (harinas).

En cuanto a su mecanismo de acción, parece que sería el

mismo que otro cualquiera alergeno, a pesar de que, según *Grove*, no se ha podido hacer la transferencia pasiva de la alergia por el método de *Prausnitz-Kuster* (ausencia de reaginas).

II. Hongos.

La sensibilidad a los hongos ha sido primeramente supuesta por S. v. Leeuwen también, dando sobre todo importancia al Aspergillus y al Penicillium; en alguno de sus casos el grano parasitado por estos hongos adquirió propiedades sensibilizantes, que él atribuye a la substancia producida en la harina por la parasitación; en otro caso, una enferma sensible a su almohada de plumas, que no daba reacción a las plumas, dándola en cambio a la de su misma almohada, parecía serlo por estar la almohada parasitada intensamente por el Aspergillus fumigatus, a cuyo extracto daba reacción positiva. S. v. Leeuwen y Kremer pudieron hacer la transferencia pasiva por el método de Prausnitz-Kuster, demostrando así más convincentemente el papel del hongo. Cadham, en una serie de observaciones publicadas en 1924 en trabajadores de campos de trigo, demostró en tres casos la sensibilización a una tiña del grano (Puccinia granella), dando reacción positiva y pudiéndoseles provocar ataques de asma con la pulverización de sus esporos. Hansen, en 1928, ha comunicado una serie de casos sensibles a extractos de hongos cultivados en su medio (Aspergillus fumigatus, Glaucus y Nidulans, Penicillium glaucum) muy bien estudiados. Puig Leal y yo hemos hecho el estudio, cultivando primeramente el aire de Madrid y diferentes sitios de España, principalmente de las costas del Noroeste y Levante, así como del Sur, y preparando extractos de los principales hongos aislados (dominando Mucor, sobre todo mucedo), Aspergillus (diferentes especies, principalmente níger y fumigatus) y Penicillium (sobre todo glaucum crustaceum y herbariarum). No solamente hemos podido hallar casos de reacción positiva, como hemos publicado y referimos a continuación, sino que observamos que la sensibilización a los hongos explica el efecto de alergeno del polvo de ciertos sitios (molinos) y, sobre todo, del aire de las costas, habiéndonos sido posible

etectuar la transferencia pasiva de la alergia primeramente en una enferma sensible al penicillium y posteriormente en muchos casos al penicillium y al aspergillus. Ultimamente, Hopkins, Benham y Kesten han demostrado la sensibilización a otro hongo (alternaria), que estudian muy detenidamente. Y Bernton, muy recientemente, publica una enferma sensible al Aspergillus fumigatus.

La sensibilización a los hongos es, pues, un hecho perfectamente establecido, habiéndose demostrado que, como otros alergenos, produce reaginas (S. v. Leeuwen y Kremer, Hansen, Jiménez Díaz y Puig Leal); su importancia, que reputamos extraordinaria, será vista al ir analizando los diferentes tipos clínicos del asma por alergenos del polvo y del ambiente; como hacemos a continuación:

ASMAS DE CLIMA

Este tipo clínico, que nos ocupó en publicaciones anteriores, tiene peculiaridades clínicas que son principalmente referentes a la aparición constante de los accesos al llegar a un determinado clima y la desaparición del mismo en regiones donde las condiciones sean inversas. Dentro de éste es evidente que los climas donde los asmáticos se hallan peor son los húmedos y bajos, próximos a las costas o no, y, en cambio, mejoran evidentemente al trasladarse a la altura, sobre todo si van a terrenos arcillosos, secos. Aparte de las observaciones ya referidas de S. v. Leeuwen, últimamente Tiefensee ha hecho detenidos estudios del reparto del asma en la Prusia occidental, en sus relaciones con la constitución geológica del terreno, revistiendo sus conclusiones un decidido interés al hallar ciertas relaciones entre la constitución geológica y la frecuencia de la enfermedad que estudiamos. En la región observada, las formaciones terciarias no tienen importancia por su pequeña extensión, siendo interesantes casi exclusivamente las formaciones glacial y diluvial; pues bien, parece que solamente en los sitios de morrenas internas o de fondo (terrenos de lodo arcillomargoso con cantos estriados), en los valles de aluvión y terrenos de cubetas glaciales, se dan

abundantemente los casos de asma, en tanto que en las formaciones arenosas y abundantes de guijarros (morrenas frontales) y en los de morrena lateral, los casos son más escasos. ¿Cómo deben aclararse estas relaciones entre la frecuencia del asma y la constitución geológica del terreno? Ya a primera vista parece dudoso que se trate de una relación directa y, en cambio, se nos figura más lógico suponer que todo se deba a que solamente en ciertos terrenos existan alergenos en el aire en suficiente cantidad. Siendo, como parece verosímil, que dichos alergenos de origen vegetal (hongos) solamente en determinadas estructuras se formaran en la necesaria abundancia, en cambio en otros climas más secos es sabido que la cantidad de hongos es menor y, por consiguiente, la cantidad de esporos existentes en el aire también más limitada. El efecto, por tanto, de esta diferente constitución del terreno debería explicarse de una manera mediata, porque influiría la cantidad de alergenos existentes en el aire. Existen, sin duda, otras influencias del clima sobre el ataque de asma. Es evidente que aun los asmáticos debidos a otro origen, se hallan mejor en un determinado clima que en otro, y es muy comprensible. Pongamos el ejemplo de los asmas de polen: existiendo en menor cuantía el polen en los sitios secos de pobre vegetación y sobre todo en los sitios altos, muchos enfermos nos refieren que sus accesos se pasan al llegar a determinada altura.

Un enfermo nuestro, por ejemplo, sensible a gramíneas, ha tomado la misma determinación que su padre, también sensible al mismo polen, que viene desde hace muchos años ausentándose de Granada, donde habitualmente reside, y subiendo a Sierra Nevada, donde, una vez llegado a cierta altura, queda sin accesos; pasada la época, vuelve a Granada sin molestia ninguna.

Las condiciones de humedad de ciertos climas explican asimismo, por la pobreza de polen difundido en el aire, cómo se hallan de bien allí esos enfermos.

En general, los sitios húmedos, sin embargo, caen mal a los asmáticos y principalmente—aparte de los asmas propiamente del clima—a los sensibles a bacterias bronquiales; la mayor facilidad allí para la reagudización de su bronquitis y exaltación de la flora bronquial condicionan esto.

Como ejemplo relatemos que un asmático nuestro, al que luego hacemos referencia, que es sensible solamente a su flora bronquial, nos refería que no podía estar en Valencia desde el otoño hasta la primavera; en cambio, en el verano toleraba bien ese clima; nosotros pensábamos que luera caso de asma de clima, y el terreno húmedo próximo a la costa luera la causa de esta incompatibilidad; pero luego observamos que, aun estando en Madrid y en alguna ocasión en el Pirineo francés, en las ocasiones de varios días húmedos y lluviosos se encontraba abiertamente peor. En las cutirreacciones no hallamos otra cosa que sensibilización para bacterias y principalmente a estreptococos catarralis y estafilococos, siendo tratado, con buen resultado, con vacunas.

Otra de las influencias de los climas sobre el asma en general debería verse, aparte de la humedad, en otras circunstancias, sobre todo en el cambio de las masas aéreas en el sentido de formación de núcleos ciclónico-anticiclónicos. Los modernos estudios de *Rudder* acerca de las influencias meteorológicas sobre diferentes estados de enfermedad le han permitido hacer observaciones en este sentido muy interesantes. Cuando la superficie discontinua de las grandes masas aéreas pasa por un determinado terreno, crearía allí condiciones apropiadas para todas las manifestaciones espasmofílicas (tiempo de estenosis), y esta misma influencia se ha hecho notar en lo tocante a la aparición de los accesos de asma.

Todo lo anterior tiende a dejar sentado que por diferentes mecanismos los climas influyen, en realidad, a casi todos los asmáticos; pero al lado de esto debemos seguir pensando que existen numerosos casos de asma no dependientes de otra cosa que de las condiciones climáticas. Este tipo clínico está bien delimitado por lo que respecta sobre todo a la influencia del mar, dando lugar a que podamos nosotros definir, como lo hemos hecho, un típico clínico de asma climático que es el

ASMA MARITIMO O DE LAS COSTAS

Se trata de enfermos que tienen sus accesos solamente cuando van al mar o se llegan a sus proximidades; son numerosas las observaciones nuestras a este respecto, pero por sus cualidades es especialmente curioso el siguiente caso:

Un muchacho joven, estudiante, canario, que desde que era muy joven comenzó a tener ataques de asma; éstos le daban, estando en el puerto, constantemente; estudiando en La Laguna desaparecieron, en cambio, todos sus síntomas; pero siempre que volvía al mar tenía nuevamente accesos. Se embarcó y fué a Londres, haciendo bien la travesía y solamente teniendo accesos al llegar al puerto. Durante muchos meses que estuvo tierra adentro no tuvo el menor síntoma; al volver de Inglaterra, recién llegado al puerto, nuevo acceso de asma; estuvo algún tiempo con su familia y lo pasó en una angustiosa situación de ataques intensísimos continuos. Vino a la Península; en cuanto embarcó quedó bien, y llegó a Madrid, donde quedó absolutamente bien, sin tener ni el menor síntoma de enfermedad durante los meses que estuvo aquí. En una ocasión hacemos excursión a San Sebastián; al irse acercando a esta ciudad comienza a encontrarse mal; aquella noche intenso ataque, reiteración del mismo y creación de un grave estado asmático que alarma a todos y no se calma con nada: en una situación malísima le meten en un automóvil y emprenden el viaje al interior; al llegar ya a Tolosa se halla bien y parece que jamás tuvo nada. Después lleva ya muchos meses en Madrid y no ha vuelto a tener nada; la reacción de un extracto de aspergillus es positiva; todas las demás cutirreacciones, negativas.

En el caso expuesto resalta que la sensibilización era al aire de mar de cualquier sitio, y no sólo por la humedad (en Londres se hallaba muy bien) ni por el frío (ataques en Canarias y en pleno verano), y perfecto estado en el invierno (en Madrid, etc.). Quedó también establecido que su sensibilización era al Aspergillus, que abundando tanto en todo ambiente marino le desencadenaba los ataques.

Muchas veces el enfermo tiene electivamente su sensibilidad para el clima marítimo, pero si sale de allí queda sin ataques; sólo en alguna ocasión ocurre que a la larga la sensibilidad exclusivamente para el clima de mar se extiende a otros sitios húmedos. La causa de este comportamiento es debido a que los mismos alergenos marinos existen también fuera de esos lugares, pero en ínfima cantidad, incapaz de desencadenar los ataques. Cuando la repetición de los ataques cree la facilitación, el Bahnung, bastará la cuantía escasa de ellos en otro sitio para determinar los accesos; en ese caso solamente el traslado a un sitio alto y seco arenoso puede ya mejorar a estos enfermos.

¿Cuál es la causa de esta sensibilidad a los climas de mar

que constituye tres cuartos de los casos claros de asma climático? A Storm v. Leeuwen se debe la sospecha de que fueran emanaciones vegetales, principalmente hongos, la causa, demostrándolo en algunos de sus casos; por nuestra parte, Puig Leal y yo hemos suscrito esta opinión como resultado de nuestras investigaciones. Para ello procedimos haciendo siembras en placa de Sabouraud del aire de diferentes regiones, marítimas o no, estudiando, sobre todo, comparativamente las siembras de Madrid, Zaragoza, Barcelona, Valencia y Huelva. Los hongos cultivados de estos sitios fueron casi siempre los mismos, dominando, desde luego, los Aspergillus de diferentes tipos (niger, fumigatus, nidulans, etc.) y los Penicillium (glaucum, crustaceum, herbariarum), así como los mucor y otras razas, algunas de las cuales tenemos aún en filiación. La preparación de extractos se hizo primeramente a partir de la placa de agar; después, para quitar el efecto de la peptona-aunque se preparaba siempre un control peptona—, hemos procedido haciendo las resiembras en patata y preparando de la patata parasitada los extractos, con lo cual éstos tienen una actividad mayor y, en cambio, el control patata no da reacción. En algunos casos la intradermorreacción era positiva a un determinado hongo de los aislados (véase el citado trabajo); en otros casos, sin embargo, no hemos hallado reacción positiva al Aspergillus, Penicillium ni mucor, que son los que habitualmente probamos separados, y, en cambio, sí reacción positiva a un extracto obtenido con un cultivo mixto, sin duda por ser debida la sensibilización a alguno de los no separados; de todas formas, en nuestra impresión es al Penicillium al que se deben los asmas marítimos principalmente, como pudimos demostrar de una manera muy brillante en el siguiente caso:

Enferma de Almería, que vimos hace dos años, con una historia de asma intenso que, por pasarse cuando se iba a cierta altura y haber aparecido en primavera de primera intención, pensamos que pudiera ser un asma polínico; dió todas las reacciones al polen negativas; además, posteriormente los accesos se habían hecho constantes. Al venir a Madrid para ser explorada deja de tener molestias duraderamente; las cutirreacciones son todas negativas, menos una, al polvo de casa de asmático, con la cual obtenemos una reacción positiva débil; pen-

samos que es algo existente en su casa y la recomendamos que se quede en Madrid, donde queda colocada de sirviente, sin volver a tener ni un acceso. En diciembre de 1929 decide ir a ver a su madre a Almería; yendo en el tren, unas estaciones antes de Almería, comienza un ataque: desde la primera noche intenso ataque, que se repite, creándose un estado de asma, ahogándose continuamente durante todo el tiempo de su permanencia allí; decide marcharse de Almería por nuestro consejo, y en pleno ataque se va pasándose éste al llegar cinco estaciones más allá de Almería. Al verla de nuevo en nuestra clínica hallamos en estos datos la evidencia de que es al clima de mar a lo que es sensible; le colocamos su almohada, la que tenía en Almería, y no le produce nin guna molestia; probada con diferentes extractos de hongos, hallamos sólo una reacción positiva al extracto de Penicillium, acompañada de algún signo leve de coriza; como contraprueba y sin saberlo ella, pulverizamos un cultivo de este hongo en la almohada donde duerme, y aquella noche tiene un acceso fuerte: a la noche siguiente, otro acceso. Hacemos la transferencia pasiva de la alergia, lográndose perfectamente. Esta enferma comenzó a ser desensibilizada con el extracto de Penici-Ilium; sin duda las dosis eran altas o ella muy sensible, porque cada inyección iba seguida de estado de accesos intensos; aun suspendidas las inyecciones, continuó algún tiempo con accesos fuertes en Madrid, lo cual comprueba lo que antes decíamos: existe en el aire de Madrid abundante penicillium, según hemos visto en nuestras siembras, no lo bastante para que aquí tuviera ataques; pero una vez en ese estado de hipersensibilidad, seguramente ello se basta para determinárselos.

Otros dos casos más de observación reciente sensibilizados al clima, uno de Huelva y otro de Almería, demuestran la frecuencia de esta sensibilidad al *Penicillium*:

Muchacha joven de Almería, con ataques de asma hace varios años; el primer ataque le tuvo estando en un cortijo; después, todos los ataques le dan en Almería o sitio próximo; puede decirse que está en continuo acceso, aunque siendo, desde luego, más frecuente en la noche; la cutirreacción demuestra una sensibilización al *Penicillium*; en Madrid le desaparecen totalmente sus ataques; la prueba de transmisión pasiva de la alergia da una reacción positiva, aunque no de una intensidad semejante a la anterior, que da, por consiguiente, una seguridad absoluta.

Estudiante, natural de Huelva, donde siempre ha estado bien; aparecen los síntomas de un proceso fímico de buena evolución, con manifestaciones alérgicas; como luego nos referimos a él, baste por ahora decir que, con esto, tiene al tiempo una intolerancia que antes no tenía para el clima de Huelva; al llegar allí, aparecen inmediata-

mente fuertes manifestaciones de coriza espástico, que llega a tener carácter claramente asmático. Probada su sensiblización, es negativa a todo, menos al extracto de *Penicillium*, al cual es positiva.

Los casos comprendidos en este tipo clínico de asmas deben llamarse más propiamente "de costas" que de mar, porque es el aire de las costas y no el del mar el que produce los accesos. Ya hemos dicho antes con respecto a uno de los casos expuestos, que sus ataques, que aparecían siempre en las costas, desaparecían en cuanto se embarcaban al salir a alta mar; ésta es una observación constante, hasta tal punto clara en el siguiente caso, que la utilizaba de tratamiento:

Enfermo, de cuarenta y seis años, con residencia habitual en Madrid, y antiguo bronquítico que tenía desde los últimos años accesos asmáticos en el invierno de evidente carácter alérgico; su traslado al mar, aconsejado por los médicos en virtud de una lesión aórtica que padecía, acentuaba sus ataques; en vista de que un día se embarcó y le desaparecieron los ataques que llevaban molestándole, tomó la determinación de pasear por el mar todas las tardes, con lo cual no solamente estaba libre de acceso ese tiempo, sino mucho mejor el resto del día. Era éste un caso muy complejo: antiguo bronquítico e hipertenso con lesión aórtica, que ulteriormente murió de asistolia y con edema de pulmón; pero le mencionamos solamente a título de lo demostrativo del efecto del aire de alta mar en sus evidentes reacciones asmáticas.

Otro caso nuestro: un niño con asma bacteriano y un eczema crónico tuvo en época en que tenía fuertes accesos que hacer un viaje a Suramérica y en toda la travesía no tuvo la menor manifestación. En este sentido podríamos decir que el aire de alta mar es una "cámara libre de alergenos", de utilización terapéutica inclusive.

Una estrecha relación liga esta sensibilización al aire de las costas con ciertos estados de sensibilización a objetos de la casa. La gran riqueza de alergenos del aire, debida, según por el momento aceptamos, al crecimiento allí de hongos, etcétera, hace que el aire mismo de la casa del asmático esté lleno también de estos alergenos; ahora bien, las condiciones son propicias para que éstos se depositen en los muebles, sobre todo en el relleno de los mismos por plumas, pelote, etc., y, por con

siguiente, que estos muebles u objetos (almohadas, colchones) se conviertan en una fuente secundaria de alergenos. Si estos asmáticos pueden seguir con sus ataques siempre que estén en clima marítimo, suelen, en cambio, tenerlos más intensos mientras están en su casa y sobre todo por las noches, al ponerse en contacto con las almohadas, edredón, etc. Los asmas de casa originados por hongos, son, pues, también más frecuentes en los climas marítimos, y, además, por estas razones ocurre a veces que un caso tomado por nosotros como asma marítimo y como tal habiéndole hecho cambiar de lugar, tenga un día después de haberse trasladado, ataques todavía; antes que pensar en un error, debemos depurar si alguna almohada o colchón que se enriqueció allí en alergenos, es la causa de la persistencia de los accesos, a pesar del traslado. El siguiente caso es muy interesante:

La esposa de un médico de Cartagena tiene ataques de asma muy intensos, que se acentúan sobre todo por los inviernos y constantemente desaparecen cuando se aleja de la costa y va, por ejemplo, a Murcia, y lo mismo a otro sitio más al interior. Aparecen estos accesos a cualquier hora, y tienen, en ocasiones, gran prolongación: varios días en verdadero estado asmático. La enferma es natural de Canarias, tiene antecedentes familiares de asma, pero ella, a pesar de vivir en su juventud en aquel puerto, no tenía ataques; solamente cuando hacía las camas, al agitar los colchones o las almohadas, sentía inmediata opresión y sibilancias, iniciación de accesos, por lo cual evitaba esta contingencia; otros esfuerzos no le producían, en cambio, nada. Es evidente que esta enferma, alérgica constitucional, el aire del sitio donde vivía no era suficientemente alergénico, y en cambio, los colchones, parasitados seguramente por los hongos, le daban una mayor sintomatología. Posteriormente, al trasladarse a Cartagena, la mayor humedad y abundancia de hongos ha sido suficiente para determinarle allí los ataques. Las reacciones fueron positivas a hongos y algunas bacterias bronquiales. La desalergenización de la casa ha suprimido sus ataques, llevando ya dos años completamente bien.

La sensibilización al aire del mar no excluye la posibilidad de otras simultáneas; si ya dijimos que en general todo sujeto de tendencia asmática se sensibiliza fácilmente a los alergenos que abunden en su medio, esto mismo ocurre en los asmas marítimos; el siguiente caso es muy demostrativo:

Muchacho de veinte años, cuyo padre es, como él, muy impresionable y sensible a la aspirina, teniendo, por la toma de pequeñas cantidades de ésta, fuertes accesos: él ha tenido una artritis fímica de la rodilla, por la que fué operado, y tiene un complejo poco activo, pero con fuerte reacción de tuberculina en el hilio derecho; comenzó a notar síntomas de alergia respiratoria, unas veces en forma de coriza intensísimo y pertinaz, otras en el tipo de catarro espástico accesional, y otras, en fin, como ataques fuertes de asma, siempre que iba a la playa por los veranos: el primer día podía no tener manifestaciones, pero al segundo y siguientes comenzaban estos síntomas, que a veces llegaron a ser muy intensos y que obligaron a retirarle del mar. En vista de eso, dejó de veranear en el mar y pasaba en Miraflores los veranos, estando bien allí; pero a los dos años de ir comenzó a tener los mismos síntomas en el mes de septiembre. El año pasado se fué al Pirineo francés: al acercarse a la costa vasca, accesos de coriza, que pasan; se quedó unos días en Vera de Bidasoa, y tuvo allí unos accesos fuertes que desaparecieron al pasar a Cotteret. En nuestra exploración le hallamos sensible a los hongos marítimos, pero también al chenopodium; nos refiere, además, que aun en Madrid, si entra en un sitio donde hay mucha gente, tiene seguro un acceso. Este caso, sensibilizado bajo la base de una alergia tuberculosa, primero a los alergenos de la costa, después se sensibiliza a un polen, y parece ser también sensible a alguna exhalación humana, como más adelante diremos.

La sintomatología clínica de estas sensibilizaciones es principalmente respiratoria; por lo menos, que hasta ahora sepamos, los casos observados de urticarias al llegar al mar, etc., son atribuídos muchas veces a otras influencias; sin embargo, esto requiere un ulterior estudio. Dentro de las manifestaciones respiratorias, éstas suelen casi siempre ser claramente asmáticas, pero alternando o acompañándose o siendo precedidas a veces de coriza espástico. Existen asimismo casos de catarro espástico del tipo que hemos descrito en otro trabajo producidos por estos alergenos; el catarro puede, en ocasiones, tener un carácter principalmente exudativo, como en alguna de nuestras observaciones; pero a veces es simplemente una tos seguida, seca, que se pasa pronto y se repite muchas veces; tales casos pasan como bronquíticos, a los que "les sienta mal la humedad" muchas veces; y sólo el conocimiento de estos tipos morbosos y un estudio detallado evita una consideración falsa del caso; en el enfermo que a continuación resumimos se vió esto muy patente:

Un señor que vive en Málaga habitualmente, hace ya varios años que viene quejándose de una gran facilidad para constiparse, cogiendo, según él, hasta ocho y diez catarros en el día por la cosa más mínima, y sobre todo por las mañanas; las manifestaciones de esos accesos son solamente molestias de nariz y garganta, como obstrucción, tos seca repetida y expectoración escasa, más bien de moco y sialorrea; dura esto unos cinco minutos, y al cabo de ellos se halla bien y sigue trabajando; le han sido extirpados cornetes, hechas cauterizaciones, etc., numerosas intervenciones en la nariz, sin mejorar absolutamente nada; el profesor Tapia no le halla nada en la nariz y me le recomienda. En el interrogatorio resulta que el enfermo, en cuanto llega a Madrid o en general se marcha de Málaga, no tiene más catarros, haga lo que haga; no ha observado si en otros puertos le daban o no sus molestias; pero, a instancia nuestra, dispone un viaje a Barcelona, fijándose sobre lo que le pasa; llevaba muchos días en Madrid sin ninguna molestia; así estuvo en Zaragoza, pero el mismo día que llegó a Barcelona le comienzan sus accesos, que le duraron todos los días que estuvo; en este enfermo apreciamos una sensibilización débil al aspergillus, y más fuerte un extracto total de hongos cultivados del clima.

ASMAS DE LA CASA

Una gran parte de nuestros casos de asma (el 13,35 por 100) está constituída por asmas de los que incluímos en este grupo genérico de asmas de la casa; no debemos comprender en ellos solamente aquellos casos que tienen sus accesos en su casa, sino, en general, dentro del sitio donde viven; es decir, en una tienda, almacén o fábrica, donde pasan la mayor parte del día, estén éstas o no junto a la casa. La naturaleza de este tipo de sensibilizaciones tan interesantes, cuyo conocimiento debemos a los anteriormente citados autores norteamericanos, no puede mirarse de modo excesivamente esquemático; existe un complejo grupo de causas que pueden determinarla, y por ello es lo mejor estudiar separadamente una serie de subtipos de resaltante realidad y frecuencia clínica para que sirva de mayor orientación en la práctica.

1) Asmas de tiendas o almacenes.

Existe un cierto número de sujetos de los dedicados a estas profesiones que exhiben síntomas de asma; en general, es más

dominante en tiendas de comestibles y almacenes de granos, cereales, harinas, etc., aunque también se observan en dependientes de tiendas de telas, etc. Entre los casos típicos, el mejor estudiado es el que comunicamos en el capítulo anterior, de un muchacho sensible a la vida en la tienda, con fuertes accesos asmáticos, y en el que un estudio prolongado nos demostró que la sensibilización era al polvo parasitado de las legumbres. Esto mismo ocurrió en el siguiente caso, muy interesante, que era sensible primeramente al polvo de la biblioteca donde trabajaba y después al de la tienda, sin duda por una causa común:

Muchacho de diecisiete años, que está empleado en la Biblioteca de la Facultad de Medicina, teniendo unos accesos de tos espasmódica que han sido reiteradamente tratados sin resultado alguno; en el interrogatorio resulta que estos accesos, muy intensos, tienen un carácter verdaderamente coqueluchoideo y sofocante, y al mismo tiempo averiguamos que no los tiene los días que no tiene que trabajar. Aparece una eosinofilia, lo cual confirma nuestro diagnóstico de catarro eosinófilo. Probado a varios alergenos, todo es negativo, menos a un extracto del polvo de la Biblioteca, en el cual encontramos una reacción positiva. Le aconsejamos que deje este empleo, y se cura inmediatamente de sus accesos de tos. Algunos meses después vuelve a nosotros porque le ha aparecido otra vez la tos, ahora ya acompañada, en ocasiones, de verdaderos ataques de asma. Averiguamos que se ha colocado en una tienda de comestibles; probamos su sensibilidad al polvo de legumbres (parasitadas por glyciphagus) y da una reacción positiva. Evidentemente, el polvo de la Biblioteca estaba también parasitado por el mismo organismo si, siendo ésta la causa de los accesos en uno y otro sitio, desaparecieron al evitar contacto con él.

Otra curiosa observación es la que sigue:

Sujeto de treinta y seis años, que tiene una tienda en un pueblo, en la provincia de Santander; hace ya varios años que tiene accesos de asma, que le dan más intensamente en el invierno; en los cajones de las legumbres tomamos el polvo, que estudiamos, y está también parasitado por ácaros; a un extracto de polvo da reacción positiva; este enfermo, con un tratamiento previo anespecífico (calcio, neopancarpina) mejora mucho, poniéndosele además un tratamiento con el extracto del polvo parasitado, con todo lo cual obtenemos una remisión hasta la desaparición, en unos meses que llevamos de tratamiento, de todo síntoma.

La causa de estos ataques asmáticos o equivalentes en los

tenderos y almacenistas debe buscarse, sólo en alguna ocasión, a algún alimento cuyo polvo pase al ambiente; lo más frecuente—posiblemente constante desde que se busca a raíz de la observación fundamental de *Ancona*—es que sea la parasitación de producto la que cause los síntomas. En ocasiones puede ser el polvo por sí, en virtud de su contenido en otros alergenos no procedentes de la parasitación de los productos, la causa de los ataques; entonces el asma de tienda es uno más de sensibilización al polvo por un alergeno que, como veremos, es común al polvo de las casas de todos los sujetos semejantes.

En los almacenes de harinas es asimismo la parasitación de las harinas la causa, siendo ésta tan frecuente que afecta en un procento alto de los sujetos que se ocupan de ella; esto se ve sobre todo claro en el caso que podemos llamar

2) Asmas de los molineros.

La frecuencia tan notable de sintomatología respiratoria en los molineros nos ha movido a un estudio detenido de la misma, que ya hemos publicado en otro lugar. Hicimos una encuesta por numerosas fábricas y molinos con unos cuadros de preguntas que nos permitieran darnos cuenta. Las respuestas que recibimos se refieren a un total de 792 empleados de fábricas y 149 molineros; entre los primeros había 36 enfermos (= 4,5 por 100) y entre los segundos 73 (= 48,9 por 100). La gran diferencia estriba en los dispositivos de aspiración que existen en las instalaciones de cilindros depurando casi totalmente la atmósfera de polvo. En cambio, faltando ésta casi totalmente en los segundos, se originan los cuadros que hemos visto. Debe desecharse en general el posible efecto de la sílice al picar las piedras, porque los trastornos hallados no tienen comunidad con el cuadro de silicosis y porque en los casos de molineros con la sintomatología intensa de la peribronquitis crónica en los que pudo hacerse autopsia, no se halló silicosis (Staehlin); además, es muy poco el contacto y muy de tarde en tarde. Se trata, sin duda, de un efecto del polvo del molino. Hemos hecho, por los datos recogidos y los casos directamente observados, la siguiente clasificación de estos padecimientos de los molineros:

- a) Asma alérgico o equivalentes (coriza, tos espástica, asma exudativo).—Se trata de una sensibilización al polvo de los cereales, a la harina parasitada o a la harina misma. Es éste el caso que aquí estudiamos.
- b) Peribronquitis crónicas.—Efecto del poco peso y la gran fuerza viva del polvo, no es propiamente la harina, sino más bien el salvado, el polvillo de cubiertas, punzante y duro, el causante. Origínanse fibrosis pulmonares difusas con bronquiectasias. Verdaderas coniosis de cereales que son actualmente objeto de estudio experimental en nuestra clínica. Es el más frecuente tipo clínico, del cual aquí no nos ocupamos, remitiendo al lector al citado trabajo.
- c) Bronquitis con asma por sensibilización secundaria.—En casos del tipo anterior desarróllase a veces como en bronquíticos de otra cualquier causa una sensibilización con asma. Y esta sensibilización no se hace solamente para las harinas y alergenos del polvo, sino en numerosos casos para la flora bacteriana bronquial.

Las formas del tipo a) son las que nos interesan aquí.

Algunos casos de los observados por nosotros pueden servir de ejemplo de cómo se manifiestan:

Un muchacho de diecinueve años, de la provincia de Toledo, que tiene que llevar con frecuencia trigo a moler a una fábrica que hay en el pueblo, viene teniendo hace unos cuatro meses ataques de asma que le suelen dar por las noches; sabe que siempre que va al molino es seguro el ataque de asma, aunque no le dé inmediatamente, sino por la noche; últimamente trabajaba allí casi todo el día, y los accesos se repiten, siendo cada vez más intensos. Igualmente no puede entrar en los graneros sin tener ataque de asma. Fuera de su pueblo no le dan ataques no contactando con ninguna de estas cosas, y en los días que está en Madrid tampoco tiene la menor molestia. De las cutirreacciones hechas solamente es positiva la que hacemos general de harinas parasitadas. Se le prueba a una harina limpia de trigo, y no da nada; se prueba a una muestra de harina que nos envían desde la fábrica, y la reacción es positiva fuerte; investigamos esta harina y el polvo de la limpia, a la cual da una reacción positiva, aunque menos que a la harina parasitada, y observamos una parasitación por aspergillus que cultivamos; en cambio, una busca paciente no nos permite encontrar ningún ácaro. Con un pulverizador le pulverizamos harina parasitada, cogiendo antes los leucocitos y haciendo fórmula así después; la leucocitosis baja de 7,200 a 5,250, y los eosinofilios aumentan de 3 a 7; hay una inyección conjuntival inmediata con lagrimeo y estornudos; se auscultan sibilancias que antes no existían; aquella noche el muchacho tiene un ataque intenso de asma, después de llevar en Madrid varios días que no tenía nada.

Interesante es también, por la manera de manifestarse sus síntomas imitando una bronquitis corriente, el siguiente caso:

Un enfermo de cuarenta años, de la provincia de Guadalajara, que jamás ha tenido ninguna manifestación respiratoria, gozando siempre de perfecta salud; accidentalmente cambia su profesión anterior por un empleo de encargado de una fábrica de harinas; unos meses después tiene una tos continua casi, muy intensa y seca, que le preocupa; a la exploración física no hallamos nada anormal; sigue viviendo en su medio, y la tos continúa; deja el oficio, y desaparece toda sintomatología; la cutirreacción es positiva con las harinas de su fábrica, parasitadas solamente por hongos.

Del mismo tipo son estos casos:

Dos hermanos molineros, uno de los cuales nos consulta por la existencia, mientras vive en su casa, de accesos de tos espasmódica de breve duración, pero de repetición muy frecuente; pronto averiguamos que se trata de un catarro eosinófilo por sensibilización al polvo de la tienda, que, naturalmente, mantiene constantemente contacto con él. Interiogándole, resulta tener claros ataques de asma al andar con el polvo de la limpia, así como su hermano, que habitualmente no se queja de nada y los tiene también al hacer la misma ocupación.

En un procento, pues, muy alto, las manifestaciones de los molineros son debidas a una sensibilización que se hace más bien que para las proteínas de la harina, según se deduce de nuestras observaciones, coincidentes con las de S. v. Leeuwen, para los productos de parasitación de las mismas, siendo esta parasitación tan frecuente sobre todo en las regiones como en Castilla, donde la abundancia de las cosechas hace que éstas permanezcan a veces mucho tiempo almacenadas, y siendo además este tipo de alergenos de los que más intensamente actúan, por tratarse de un producto que se halla muy pulverizado en el medio de la fábrica. Por la naturaleza misma de éste se explica el procento grande de estos profesionales que adquieren alergias respiratorias, importando en ellos, por consiguiente, menos

el factor disposición, hasta ser innecesario en los casos de parasitación intensa, como en las observaciones de *Ancona*.

La parasitación es unas veces por hongos, otras por ácaros, otras posiblemente por otros elementos, y en cada caso, si queremos averiguarlo, deberán estudiarse las muestras de harina. La parasitación por hongos es muy frecuente en estos casos, y seguramente ella tiene mayor importancia alergógena; pero también la tienen los ácaros, aunque ésta sea mayor aún en los casos de sensibilidad a granos y paja, es decir, en el que podemos llamar

3) Asmas de los establos, graneros, pajares, cuadras, gallineros, etc.

Acerca de los cuales apenas tenemos nada especial que añadir; trátase aquí de parasitaciones diversas, pero principalmente por ácaros (quizá también por chinches y otros insectos), que prestan su poder alergógeno al polvo de estos sitios, en el que con frecuencia entran los productos dérmicos de los animales acogidos en ellos, en el caso de cuadras, palomares o gallineros, pero siendo indiferente éste en muchos casos. Un ejemplo muy típico e interesante de esto es el siguiente caso, que nos interesó vivamente:

Un enfermo que vino a nuestra policlínica con un sobrino suyo médico, sospechándose una sensibilidad a las palomas, tenía, en efecto, en su pueblo un palomar en la época de comienzo de sus típicos accesos de asma, algunos de ellos muy intensos, y echó de ver que siempre que entraba en el palomar a limpiarle o arreglarle era segura la aparición de un ataque; entonces, por consejo acertado de su médico, retiró las palomas e hizo limpiar perfectamente todo el palomar, desapareciéndole toda sintomatología de momento. Pero después ha vuelto a tener sus ataques, sin saber a veces a qué relacionarlos. Alguna vez tiene un ataque por manejar el grano o la paja (medir, etc.), notando en el primer momento ya opresión, estornudos, inyección ocular, etc., y más tarde, asma. Ha venido a Madrid, y los ataques le han disminuído mucho en la casa donde se aloja, pero aún persisten algo; al entrar en la clínica nuestra se queda sin ataques, y así sigue los días que permanece en ella; las reacciones diferentes son negativas, incluso la que se hizo a las pa lomas (plumas); en cambio, se obtiene una reacción positiva al polyo de su casa. Evidentemente, dicho polvo está parasitado, como el del

granero y el palomar, más estos últimos, procediendo seguramente de ellos la parasitación, y este polvo le daba los ataques en el palomar, donde era más alergógeno; luego sigue teniendo accesos inmediatos cuando maneja el grano; pero últimamente tiene, además, su casa igualmente parasitada, y si los ha tenido en la casa de huéspedes donde ha estado será por la misma razón, pues como luego veremos, el alergeno de ciertos polvos es el mismo en diferentes casas. Se halla, además, una reacción positiva fuerte (secundaria) a bacterias bronquiales.

La influencia de la proximidad de cualquiera de estos departamentos a la casa de un asmático es notable; actúan como focos de producción de alergenos, enriqueciendo en ellos el polvo del resto de la casa; deben ser, pues, buscados en el interrogatorio de todo enfermo asmático de la vivienda.

4) Asmas de la misma vivienda.

Dentro de la vivienda misma, los ataques de asma o coriza espástico pueden estar condicionados por la influencia de las mismas circunstancias que hemos venido enumerando antes (fábricas, establos, graneros, heniles, etc., en la proximidad). A este tipo pertenecía el caso que se refirió antes de una enferma sensible al polvo de su casa, situada en las inmediaciones de una fábrica de harinas; el anterior enfermo, sensible también al polvo, teniendo palomar y granero cerca, y el caso siguiente, muy interesante, que debía su asma a la parasitación del henil:

Enferma que tenía desde unos años a esta parte ataques de asma casi constantes, aunque más frecuentes durante el invierno; estos ataques son muy intensos y repetidos. En su casa, que tiene henil en la misma vivienda, según usanza de las casas de toda esta región, el henil está fuertemente parasitado por ácaros (tyroglyphus, glycyphagus); con un extracto del polvo obtenemos una fuerte reacción positiva; haciéndole salir de su vivienda desaparecen los ataques. En el mismo lugar hemos averiguado la existencia de frecuentes asmáticos, verdadera endemia, que creemos que debe atribuirse a la constante e intensa parasitación de establos y heniles, según resultó del examen que hicimos del polvo obtenido de varios de ellos.

En algunos otros casos, la sensibilidad está ligada a un mueble o a diferentes muebles (divanes, sillones con relleno de plumas o pelote o miraguano, camas turcas, etc.). Entonces caben diferentes posibilidades:

- a) Existen abundantes alergenos en aquella casa, bien procedentes de algún foco próximo (fábricas, cuadras, etc.), bien originarios del mismo clima (hongos, sobre todo si son sitios húmedos y bajos); en este caso los muebles actúan simplemente como sitio donde en el polvo almacenado se concentran los alergenos, y su efecto es equivalente al que logramos cuando, pulverizando directamente este polvo, logramos experimentalmente un ataque. Este caso no nos exige más explicaciones por haber sido suficientemente tratado en lo que antecede.
- b) La materia de la cual está constituído el relleno del mueble es el alergeno (sensibilización a pelo de conejo, a la lana, al miraguano, a las plumas, a la crin vegetal, etc.). Por lo que respecta a la lana, pelo de conejo y plumas, ya en el capítulo anterior expusimos nuestra manera de ver el problema. La utilización en el relleno de colchones y almohadas y de estos elementos es entre nosotros menos frecuente; la lana lavada rara vez produce directamente sensibilizaciones; casi siempre se trata, o de lo expuesto en el primer caso, a), es decir, almacenamiento de polvo, o bien de una parasitación de los muebles, colchones o almohadas, y más bien que la materia que los forma, es el producto de la parasitación lo que interesa.
- c) Los colchones, almohadas, muebles, etc., están parasitados, y ésta es la causa de los accesos. Ya hemos dicho antes cómo en un procento alto los muebles con relleno que no se levanta se dejan parasitar por los ácaros, y sin duda en muchos asmáticos de este origen la investigación del polvo nos permite descubrirlos en abundancia. Asimismo debe decirse de las plumas de edredones, de almohadas, etc., que, según la fecunda sugestión de Frugoni y Ancona, están frecuentemente parasitados, y deben a esto sus propiedades alergénicas. Nosotros lo hemos confirmado en nuestros casos, aunque en algunos, como en el del médico antes referido, la sensibilidad era para las plumas de paloma, y el ataque despierto por la almohada era directamente por sensibilidad a ellas y no a parasitación eventual; así debía también ser para la crin vegetal en el siguiente enfermo:

Un comerciante de Badajoz, que estuvo siempre bien, durante un viaje a Portugal nota unas noches malestar brusco y se despierta sobresaltado con un fuerte ataque de asma; a la mañana siguiente, bien; mientras siguió en la misma ciudad, ataques, que desaparecen al marcharse; al llegar a su casa comienza de nuevo a tener ataques, y en cambio, cuando sale de ella se le quitan; al interrogarle, averiguamos que este enfermo tiene en su cama desde esa época un jergón vegetal, y que en la fonda en que estuvo en Portugal durmió sobre un jergón también; no es posible pensar en este caso en la misma infestación, y parecen más bien ligados sus accesos a la materia constitutiva del mismo. De todas formas, por el apresuramiento del enfermo, no le pudimos completar su estudio.

El miraguano déjase infestar fácilmente, explicando esto la frecuencia de casos relatados de enfermos sensibles al mismo, desde luego mucho más frecuente que con la lana; en tres casos de enfermos sensibles al polvo de la casa, que tenían almohada de miraguano, hemos explorado la sensibilización a esta substancia, dándonos resultado negativo, por lo cual creemos que la almohada no actuaba sino como foco secundario de alergenos.

La crin vegetal (capoc), empleada como sustitutivo de otros materiales para los asmáticos, se deja también parasitar, según nuestras observaciones; S. v. Leeuwen propone por esto últimamente las plumas metálicas en las camas de los asmáticos.

Deberíamos ahora preguntarnos: ¿es que en los alergenos del polvo de las casas no hay más elementos que jueguen papel que los productos de animales, los hongos y ácaros parasitando los enseres o substancias alérgicas de la proximidad (polen, polvos de harinas, etc.) coleccionadas en el polvo? Es posible, y aun es de suponer que jueguen papel importante otros factores. En efecto: en numerosos casos no se puede descubrir otra cosa que una sensibilidad al polvo, sin que se halle el motivo de por qué es sensible el enfermo. Hay, además, otro dato interesante en las observaciones de Leeuwen, Krause y T. v. Patot, y es la demostración de que los enfermos sensibles al polvo de la casa dan también reacciones positivas a otro polvo de casa de asmático, aunque no sea la suya; de las casas se pueden obtener extractos más activos y otros que lo son menos; pero con aquellos más activos, que parecen más alergénicos, se obtiene reacción en todos los sensibilizados a la casa, lo cual haría pensar en la existencia de un alergeno común. Por otra parte, hemos observado también nosotros algo semejante, aunque no lo mismo, por lo que no podemos compartir del todo las ideas de los citados autores: de todos los casos de asma propiamente al polvo de la casa (es decir, exceptuando aquellos sensibles a su casa, por existir en ésta substancias penetradas del exterior) hemos hecho extracto; pero en los enfermos siguientes les hemos probado con diferentes extractos, encontrando que muy frecuentemente un asmático reaccionaba más frecuentemente al extracto de la casa de otro que a la suya propia; entre ellos poseemos uno que es, sin duda, especialmente rico en alergenos, porque es el que más útil nos ha sido; correspondía a una casa sin duda muy rica en alergenos, porque el enfermo a quien pertenecía podía estar en cualquiera menos en aquélla; el caso, interesante por lo demás, es el siguiente:

Un militar joven, que habitualmente vive en Ronda, tuvo allí en una ocasión ataques de asma que le desaparecieron al marchar a Sevilla y a Africa; pasado algún tiempo retorna a Ronda y reaparecen sus ataques; éstos son intensísimos y jamás le dan estando fuera de su casa; de ordinario son nocturnos; después de cierto tiempo de estas molestias nos consulta; en el interrogatorio ya deducimos que su sensibilidad es al polvo de su vivienda; le hacemos una prueba con su extracto y obtenemos una fortísima reacción positiva. Le aconsejamos que mude de vivienda y tenga muebles nuevos; antes hace pruebas yendo a vivir a otra casa en la misma población, y no tiene síntoma ninguno. Desde entonces vive en Ronda y no ha vuelto a tener ninguna molestia.

Otro enfermo sensible al polvo de la casa, al que nos hemos referido antes porque bastó la presencia de un perro que vivía en ella para determinarle un ataque, aunque él no era sensible al perro, lo cual ya demuestra la riqueza alergénica de ese polvo, me refiere últimamente que ha ido un día a buscar un libro al guardamuebles donde conserva los muebles de la casa en que tuvo sus ataques, ya levantada, y simplemente por eso comenzó a estornudar y se inició inmediatamente el ataque de asma.

También mencionamos antes una enferma sensible al polvo de una finca próxima a Madrid, cuya riqueza en alergenos debe ser tanta como para tener un ataque cuando habla una persona que viene de ella.

No creemos esto, sin embargo, suficiente para decir que en

todo caso de sensibilidad a la casa el alergeno sea el mismo; por el contrario, yo creo que es diferente de unos casos a otros para ciertos alergenos que sólo eventualmente existen en alguna casa (polvo de harinas parasitadas, ciertos parásitos, polen, etcétera), y en cambio hay casos sensibles a cierto alergeno desconocido, sin duda muy difundido y más abundante en ciertas casas que en otras, siendo común a muchos casos pero no a todos, como por ejemplo lo es el polen de ambrosía en el catarro autumnal de los Estados Unidos, y en cambio no todos son sensibles precisamente a él.

Por el momento tenemos que contentarnos con conocer todas las posibilidades que hemos mencionado como causa de estos asmas, que en grupo podemos llamar asmas del ambiente, siendo necesario que un estudio ulterior más intenso nos permita averiguar cuáles son, aparte de las conocidas, otras fuentes de alergenos. Es posible que emanaciones procedentes del hombre mismo en aquellas casas en las cuales haya más polvo juegue un papel; los casos, de que luego hablamos, de enfermos sensibles a las atmósferas donde hay muchas personas podrían ser demostrativos; quizá esas substancias que hipotéticamente suponemos a la larga almacenadas en casas viejas o poco limpias puedan originar el enriquecimiento en alergenos, que serían comunes naturalmente. Aparte de las anteriores consideraciones, ha contribuído a hacernos pensar en este sentido la siguiente reciente observación:

Una enferma, de un pueblo de la provincia de Cáceres, esposa de un farmacéutico, que ha sido muy observada por éste y por su médico, tiene, desde hace algún tiempo, unos fuertes ataques de asma, acerca de cuya causa se ha pensado en posibles sensibilizaciones a la lana de las almohadas o a los colchones, etc., principalmente por su carácter más bien nocturno; en nuestra exploración resulta esta enferma ser sensible al polvo de su casa electivamente, y nos refiere que, en efecto, solamente tiene los accesos estando en su casa o en casa de sus padres, pero en ningún otro sitio. ¿De dónde procede el alergeno común a ambas casas? Ella no recuerda haber llevado nada de una a otra casa, y no están tampoco las casas juntas. Este problema precisa ulteriores investigaciones.

En cuanto al mecanismo de acción de los alergenos del pol-

vo, para el caso de los hongos en general, ya nos hemos referido a la existencia de reaginas demostradas en los estudios de v. Leeuwen y Kremer, y de Jiménez Díaz y Puig Leal; en cuanto al polvo en general, v. Leeuwen, Krause, Tissot y v. Pattot, y nosotros mismos hemos probado su transmisibilidad pasiva, siendo interesante que la sensibilidad transferida a un sano con el suero de un enfermo se puede desencadenar, no solamente con el polvo de la casa de éste, sino con los extractos de polvos de otras casas, lo cual vendría en apoyo de la tesis de ellos. Pero esto no pasa siempre.

Naturaleza de la acción alergénica del polvo.

No puede pretenderse que en los momentos actuales esté todavía perfectamente definido el motivo de la acción asmógena del polvo de las procedencias citadas. Esta no puede mirarse, desde luego, de una manera exclusivamente unilateral. S. v. Leeuwen, Nikerk, Brutel, Krausse, Tissot, creen que se trata de un alergeno común. Según los hallazgos de Adelsberger, la substancia alergizante del polvo no es única por obtener en unos casos reacción con un extracto y en otros con éste nada, y sí con extractos distintos; estas substancias él piensa que serían proteínicas.

Asimismo, Rowe (9) piensa que no es siempre la misma substancia, sino substancias cuya posibilidad asmógena ya nos era conocida de antes (plumas, pelos, productos animales, etcétera), que, pasando al polvo, pueden determinar la acción de éste. Por nuestra parte, y fundados en la observación clínica detallada en los casos siguientes, tenemos el convencimiento de que de unos casos a otros cambian los motivos de esta acción sensibilizante del polvo. Veamos a continuación los casos observados hasta 1930:

| | ъ. ъ. | FOIVO. | Δ. |
|---|---------------|--------|---------------------------------|
| 2 | E. C. | Polvo. | Х. |
| 3 | C. V. | Polvo. | X. |
| 4 | E. L. | Polvo. | X. |
| 5 | F. C . | Polvo. | Harinas cereales (aspergillus). |
| 6 | P. Z. | Polvo. | Polvo (aspergillus). |

Do11110

```
7
         J. L.
                      Polvo.
                                   P. Cl. (aspergillus).
 8
         C. B.
                      Polvo.
                                   Biblioteca (ácaros).
         B. M.
 9
                      Polvo.
                                   X.
         M. P.
10
                      Polyo.
                                   X.
         A. D.
11
                      Polyo.
                                   Tabaco.
12
         C. S.
                      Polvo.
                                   Harinas (aspergillus).
         M. M.
13
                      Polvo.
                                   Del henil (ácaros).
14
        A. C.
                     Polvo.
                                   Cereales (ácaros).
         E. P.
15
                      Polvo.
                                   P. Cl. (aspergillus).
16
        A. G.
                      Polvo.
                                   P. Cl. (penicillium).
        C. G.
17
                      Polvo.
                                   P. Cl. (penicillum).
        L. P.
18
                      Polvo.
                                   P. Cl. (aspergillus).
19
        P. S.
                      Polvo.
                                   P. Cl. (asp. y penic.).
20
         F. R.
                      Polvo.
                                   X.
21
         M. J.
                      Polvo.
                                   X.
        T. G.
22
                                   X.
                      Polvo.
23
         B. M.
                     Polvo.
                                   Jergón (¿ácaros?).
         V. F.
24
                      Polvo.
                                   X.
25
         M. P.
                     Polvo.
                                   X.
26
         E. L.
                      Polvo.
                                   X.
27
         F. R.
                      Polyo.
                                   X.
28
        A. R.
                      Polvo.
                                   X.
        R. A.
29
                      Polvo.
                                   X.
        V. D.
30
                     Polvo.
                                   Harinas (pret. trigo).
31
        U. D.
                      Polvo.
                                   Idem íd.
32
        C. M.
                      Polvo.
                                   Harinas (aspergillus).
33
        B. O.
                      Polvo.
                                   P. C1.
        B. M.
34
                      Polvo.
                                   Lev. XX.
        J. R.
                                   Lev. XX.
35
                      Polvo.
36
        F. D.
                                  P. de cereales y legumbres (ácaros).
                     Polvo.
37
        M. G.
                                  X.
                     Polyo.
        C. H.
38
                      Polvo.
                                   P. de cereal (¿ácaros?).
        М. Р.
39
                     Polvo.
                                   P. de cereal (¿ácaros?).
40
        J. R.
                     Polvo.
                                   Acaros (casa vieja).
41
        S. R.
                     Polvo.
                                   Casa vieja (¿ácaros?).
        T. M.
                                  Cereales, palomar, casa (¿hongos?).
42
                     Polvo.
        P. F.
                     Polvo.
                                  Granero, cuadra (ácaros).
43
```

(A los 39 casos mencionados en la estadística de octubre, con la que se hicieron los procentos antes citados, añadimos cuatro más observados hasta fin de ese año, en que escribimos esto, no mencionados en las páginas anteriores porque son después de dicho cálculo, para no alterar el porcentaje.)

Si se echa ahora una ojeada sobre los datos del cuadro ante-

tior, se verá que desde un punto de vista de naturaleza de la acción alergénica podemos hacer una división de los casos según su etiología, en: de hongos, de ácaros, de una substancia X actualmente desconocida y de otras substancias filiadas. Según esta división, resultan:

Por hongos, 12; por ácaros, 10 (de éstos, seis seguros y cuatro probables); por la substancia X, 16; de otras causas, 5. Total, 43.

Examinemos ahora estos grupos:

- a) Hongos.—Ya hemos estudiado su papel en páginas anteriores, clases de hongos que interesan, sus relaciones a la sensibilidad a los climas, los sitios donde anidan, etc., y no hemos de repetirlo aquí ahora.
 - b) Acaros.—También fueron estudiados antes.
- Por la substancia X.—En una mayoría de los casos, 16 en la anterior estadística nuestra, los enfermos son sensibles al polvo de la casa, sin que se halle un motivo de esta propiedad alérgica. Es cierto que se trata muchas veces de casas cuya limpieza es defectuosa, bien por su construcción, bien por otras causas, viviendas en las que hay numerosas cortinas, o esteras, o alfombras, o muebles con mullido, casas antiguas, etc., sitios, en una palabra, donde hay bastante polvo; pero otras veces, en cambio, son casas corrientes. Lo interesante es que en estos casos las reacciones son sencillamente "al polvo", es decir, que el polvo de cualquier casa puede dar una reacción positiva en el asmático de otra vivienda. En este sentido, la actividad alergénica del polvo varía de unas casas a otras; hay polvo de ciertas casas que es intensamente asmógeno (por ejemplo, en nuestro caso T. G. se obtuvo un polvo muy activo, que después nos ha valido para explorar a los diferentes enfermos). Existe aquí, sin duda, una substancia no conocida aún, porque, en cambio, los extractos de hongos, de harinas parasitadas, etc., etc., dieron resultados negativos. S. v. Leeuwen y colaboradores, que son también de este parecer, creen, sin embargo, que la substancia ignota del polvo son los hongos. No participamos de este punto de vista, fundados en que así como en algunos enfermos sensibilizados al polvo hallamos una reacción positiva a los hongos, hay otros-éstos que señalamos con X-en los que la reacción

a los hongos era negativa. Deberá pensarse en algunas otras cosas que den razón de la potencia alérgica del polvo; a título de posibilidad, por lo menos a veces, hemos pensado nosotros en los productos originados por las polillas sobre los muebles y las ropas, que fácilmente pasarían al polvo; nos fundamos para ello en el caso reciente de un enfermo sensible al polvo que tenía sus accesos también en contacto con las maderas viejas que necesitaba manejar, y que no siendo sensible a la madera misma, lo era, en cambio, a la madera apolillada. Pero esto requiere ulteriores estudios. Actualmente hacemos sistemáticamente las pruebas con el extracto de polilla y habiendo obtenido reacciones positivas en seis casos; en uno la prueba de provocación fué positiva.

d) Por otras causas.—Es evidente que la mezcla al polvo de una substancia cualquiera alérgica puede ser el determinante de los ataques; nosotros hemos referido ya (18) el caso de una enferma que era sensible al polen y manifestaba ataques por el polvo de una casa, en el cual demostramos a un examen detenido que existía abundante polen; lo mismo decimos para aquellos enfermos sensibles al polvo de la harina casualmente mezclada al polvo, para el caso referido sensible al tabaco y al polvo del estanco, etc. Queremos referir aquí, aunque quizá no debiéramos haberlo incluído en el capítulo de hongos, el caso de dos enfermos en los que hallamos una sensibilización al polvo, cuyo estudio nos deparó un dato interesante: en un esputo se halló una formación redondeada iodófila de aspecto de pequeña levadura, bien cultivable en agar peptonado y en patata, cuya filiación no pudimos hacer aún exactamente, y llamamos de momento XX. En uno de los casos se pudo cultivar la misma levadura de la almohada de la enferma; un extracto preparado nos dió reacción positiva intensa en ambos casos; aunque no tenemos formado juicio definitivo acerca de la importancia de esta levadura XX, su existencia en el esputo, en la almohada y la cutirreacción positiva son suficientes motivos para que sea citado y le prestemos ulterior atención.

Orientación clínica del grupo de alérgicos estudiados en este capítulo.

Frente a casos en los cuales se encuentra en el interrogatorio una dependencia entre el asma y el lugar en que viven, es preciso ante todo un detenidísimo interrogatorio en el cual debemos tratar de fijar diferentes extremos. En primer término, hay que averiguar si los ataques están ligados a semejantes condiciones climáticas a las del lugar en que viven, si han estado en otros lugares de clima parecido, por ejemplo, de mar, o húmedos y bajos, y en ellos aparecen siempre los ataques, o si es solamente en un determinado sitio. Aun averiguado que el caso es el primero, todavía es necesario saber si se trata verdaderamente de un asma puramente climático o de otra etiología (por ejemplo, bacteriano, etc.) que se empeora por la humedad simplemente. Averiguado que está ligado exclusivamente al clima, la demostración que más interesa es la prueba con extractos de hongos, por ser casi siempre de hongos estos casos; en caso dudoso, no se puede afirmar sin hacer la transferencia pasiva de la alergia por el método tantas veces citado de Prausnitz-Küster.

Si del interrogatorio resultara que el enfermo no tiene síntomas sino en la localidad donde vive y no en otros puntos similares, pensaremos más bien que sea un asma de casa; entonces trataremos de averiguar si los ataques son más bien nocturnos, como ocurre con la mayor frecuencia en estos casos, si aparecen también en otras casas del mismo lugar, etc. Una vez convencidos de que debe ser un asma casero, averiguaremos dentro de esto la posible procedencia del alergeno; si tienen animales, por si en realidad es un caso que entra en el capítulo anterior, y si han observado si fuera de su casa el contacto con los mismos animales despierta o no síntomas. Si no hay esta influencia, averiguaremos también si existe alguna fábrica próxima; si tienen granero, pajar, gallinero, cuadra próxima, y si han notado algo al penetrar en uno de estos sitios; si todo lo anterior es negativo, debemos enterarnos del moblaje de la casa, si es una casa vieja, si tienen muebles rellenos, si notan algún efecto a las horas de barrer o al barrer ellos mismos, si notan algún efecto al manejar almohadas o colchones, el material que llena éstos, siendo más sospechosos los de plumas, miraguano, jergones vegetales; si hay edredones o no. Las pruebas deben hacerse con los diferentes extractos que describimos en el capítulo XVI; pero en estos casos hay que insistir en las reacciones de hongos, en las de polvo parasitado y legumbres o harinas parasitadas, y en las de polvo de la casa, haciéndolas siempre con un extracto de polvo de casa de asmático genérico, cuya actividad nos conste por su procedencia o por la experiencia adquirida con él, y con el extracto del polvo de su misma casa, a ser posible. Para esto último, mandamos recoger al enfermo polvo de su casa, y si hay algún mueble sospechoso, polvo de su relleno; el polvo de la casa lo recogeremos del barrido, o mejor, de un aparato de succión del polvo, como, por ejemplo, los Electro-lux o similares. Al tiempo estudiamos este polvo al microscopio y buscando parásitos o cultivándole por si podemos aclarar cuál es la fuente de alérgenos.

CAPITULO XI

Los alergenos de penetración digestiva.—Los alimentos como alergenos. — Falsas alergias alimenticias. — Influencias no alérgicas del alimento sobre los enfermos sensibilizados a otra substancia.—Los alimentos como verdaderos alergenos. Vías de penetración.—Estudio de la permeabilidad de la mucosa digestiva y sus alteraciones.—Sintomatología que pueden determinar este tipo de sensibilizantes.—Asmas medicamentosos y su naturaleza.

En v. Helmont hallamos ya referencia a idiosincrasias que se desenvuelven con la ingestión de determinado alimento, y durante el siglo pasado las observaciones se reiteraron tanto que, según hemos dicho, hicieron a Itzygson hacer un grupo aparte de asma idiosincrásico. Las observaciones, posteriormente muy multiplicadas, han permitido conocer numerosos casos en los cuales el enfermo tuvo sintomatología bien respiratoria (asma principalmente), bien cutánea (eczema, urticaria, edema angioneurótico), bien digestiva (crisis abdominales de tipo colítico, accesos agudos imitando apendicitis, embarazo tubárico, etc.). El estudio de estos alergenos y su mecanismo de actuación exige el previo examen de determinadas cuestiones. Que hay alimentos que producen estados alérgicos, y por otra parte, que es importante atender a la alimentación en los alérgicos, aunque esté su sintomatología desarrollada por otras causas, es indudable; pero ante todo surge al espíritu esta pregunta:

¿La influencia de los alimentos es siempre alérgica?

Ya dejamos anteriormente sentado que en los enfermos alérgicos puede ulteriormente desencadenarse el ataque, no solamente por la substancia sensibilizante, sino también por otras afines (multisensibilidad en los casos polínicos) o influencias diferentes (nerviosas, endocrinas, psíquicas, físicas, etc.); y en vista de ello cabe preguntarnos si los alimentos que desencadenan el choque actúan forzosamente como alergenos o por otros motivos. La respuesta no puede ser unilateral como una primera impresión clínica ya nos dicta. Desde ese punto de vista podemos separar dos tipos de alérgicos, según como los influye la alimentación:

- 1.º Aquellos sujetos que tienen ataques de asma espaciados, no influídos por ningún otro factor que la dieta, en relación —aunque no sea de aparición inmediata—todos sus paroxismos con la ingestión de determinado producto (fresas, huevos, sardinas...), casi siempre en forma de acceso violento cuando se trata de urticaria o asma, y en la mayor parte de las veces apareciendo aquí más que en ningún otro caso simultáneamente diferentes manifestaciones de la alergia (cutáneas, digestivas, respiratorias, etc.); y
- 2.º Enfermos que tienen un estado alérgico que en nada difiere del de cualquier otra etiología, con status de varios días de duración algunas veces, influenciable por diferentes factores, entre los cuales figuran los alimentos. Rara vez afectan estos casos el mismo carácter de agudeza y el rico cortejo alérgico que en los anteriores.

La significación de estos dos tipos, que esquemáticamente trazamos, es desde luego diferente; en los primeros, la semejanza con la anafilaxia es tan clara que desde el primer momento del descubrimiento de ésta por Richet se supuso que se trataba de fenómenos indudablemente anafilácticos; punto de vista confirmado después por las investigaciones de Richet (hijo), St. Girons y G. Laroche, C. Funk, Widal, Galup, Jiménez Díaz, Danysz, Rowe, etc. Las pruebas de esta afirmación, además de la marcha clínica (aparición brusca, repetición constante, etc.), son numerosas. La misma inversión de la fórmula hemática (cri-

sis hemoclásica de Widal y colaboradores), las mismas alteraciones neurovegetativas, con hipotensión arterial, etc., a más de los datos de las pruebas cutáneas (cutirreacciones, pruebas eczematógenas de Bloch), la transmisión pasiva probando la existencia de reaginas en el suero del enfermo sensible, etc. Pero en los otros casos la relación ya no es tan clara; en algunos de ellos hay, en primer término, sensibilizaciones aparte que determinan su sintomatología fuera de toda influencia digestiva, que pasa a un lugar secundario, siendo en ocasiones las pruebas cutáneas a los alimentos que parecían perjudiciales negativas o dudosas, no lográndose la transmisión pasiva por el método de Prausnitz-Küster, y siendo preciso para comprobar los efectos nocivos de ciertos alimentos el empleo de las dietas de exclusión de Rowe.

En este segundo tipo de enfermos que comenzaremos por analizar, puede pensarse que el alimento no actúe como alergeno sino en virtud de ciertas substancias químicas que contienen. Si las posibilidades pueden ser múltiples, por hoy está claramente demostrado que hay dos grupos químicos contenidos en ciertos alimentos que pueden influir a todos los alérgicos: de un lado la histamina, y de otro las substancias púricas, transformables en ácido úrico.

a) Efectos histamínicos del alimento.

La histamina es el producto de la decarboxilación de un aminoácido, la histidina o b-imidazoletilamina, cuya decarboxilación puede efectuarse por la putrefacción de los alimentos; es una amina biógena o aporregma (Guggenheimer), cuyo efecto, bien estudiado en el momento presente, es intensamente tóxico, actuando entre otros sentidos como intenso hipotensor por vaso y capílarodilatación (Dale). La similaridad del efecto de la histamina con la del choque anafiláctico o la intoxicación peptónica es bien conocida, y a ella nos hemos referido en capítulos anteriores (recordar experiencias de Richards, Dale, Laidlaw, Lewis y colaboradores, etc.). Pero Eppinger demostró que la inyección de esta substancia es capaz de determinar una típica urticaria, aunque es hoy evidente que esto sólo se obtiene en

determinados sujetos; y *Eustis* declara haber observado la aparición de urticarias con su inyección en cobayas y en personas sensibilizadas o dispuestas.

En toda persona a la cual se invecta histamina, por ejemplo, para el examen de la secreción gástrica, se observan fenómenos de enrojecimiento de la cara, aceleración y debilitación del pulso, etc.; pero estos fenómenos son desde luego, según mis observaciones hechas con Sánchez Cuenca, más intensos en los sujetos alérgicos; en una señora alérgica para diferentes alimentos, de la que más adelante hablamos, la invección de 0,00005 gramos de cloruro de histamina bastaba para determinar intensos fenómenos equivalentes a los que habitualmente se desarrollan con un miligramo, y aun más fuertes, puesto que en las primeras inyecciones la enferma tenía miedo a seguir el tratamiento; pero en esta enferma, además, la invección de histamina originaba en los primeros momentos un esbozo de la sintomatología alérgica en ella habitual. Aparte de esto, Sánchez Cuenca y vo hemos hecho histemáticamente la prueba cutánea de la histamina, habiendo observado que cuando la invección es intradérmica la intensidad de la respuesta en el normal hace que sea difícil observar diferencias con respecto al alérgico; pero, en cambio, si se hace simplemente una escarificación y se pone encima una gota de la solución en los alérgicos, obtenemos una pápula mucho mayor, con irradiaciones seudopodarias, prurito intenso, etc., en tanto que en los normales el enrojecimiento es mucho más circunscrito, no papular, etc. Esta diferencia entre la sensibilidad a la histamina de los sujetos normales y alérgicos tiene, de un lado, un valor diagnóstico, del cual nos ocupamos en el capítulo XVI (a pesar de que S. v. Leeuwen y Nikerk hayan negado que la reacción sea más intensa que en los normales en los alérgicos, lo cual es, sin duda, debido a que emplearon la prueba en intradermo). Y de otro lado tiene el interés de probar que un contenido de histamina exagerado en la alimentación podría desencadenar fenómenos alérgicos en enfermos sensibles, aunque al alimento que casualmente lo determine por su contenido eventual en histamina no existiera sensibilización propiamente dicha.

Así tendríamos que los pescados averiados o poco frescos,

o las conservas, pueden provocar paroxismos de asma, urticacom etc., en alérgicos sensibles, no a los pescados, sino a otra com y a los pescados averiados o en putrefacción iniciada. Existen, por otra parte, algunos pescados que tienen naturalmente un mayor contenido en histamina o que se pudren más rapidamente, y es éstos los que con más facilidad empeoran a los asmáticos (sardinas, salmonetes); igual acontece con los mariscos (gambas, percebes, cangrejos de mar, etc.), que contienen más histamina y que con frecuencia saben los asmáticos el mal efecto que les producen.

Un enfermo observado por nosotros tenía, semejante a otro mencionado por Frugoni y Ancona, accesos de asma siempre que tomaba pescado podrido o atrasado; pero no, en cambio, con los mismos pescados si eran muy frescos; por lo demás, este enfermo era sensible a la aspirina desde mucho tiempo antes.

Otra enferma, sensible al polvo de su casa, tenía con seguridad un ataque cuando tomaba una sardina de ésas de banasta conservadas inperfectamente, que, en cambio, no tenía jamás con sardinas frescas.

Estas diferencias quedan aclaradas desde el momento que se acepta que el efecto de estos pescados y mariscos es en tales casos debido a su contenido en histamina y no a una verdadera sensibilización.

Otra prueba interesante de nuestro aserto es el resultado de las cutirreacciones, negativas muchas veces para uno de estos alimentos que el enfermo reputa como nocivo. Ciertos extractos que dan reacción positiva en sujetos alérgicos a diferentes cosas que no tienen, pues, especificidad, deben esto a su excesivo contenido en histamina, de la cual debería librarse por diálisis; así se explica el que se hable tan frecuentemente de sensibilizaciones a los pescados; es cierto que hay enfermos sensibles a éstos, pero muchos menos de los habitualmente tenidos como tales, hemos visto algunos casos en los que se había pensado en esta sensibilización y, sin embargo, con un extracto bien preparado por nosotros, sin histamina, no daban reacción; es de notar que algunos extractos para cutirreacciones

del comercio, entre ellos el de P. Davis, que nosotros hemos probado, para pescados, contiene abundante histamina y da reacciones aun en sujetos sanos.

b) Efectos por su contenido en purina.

La existencia de un parentesco entre la gota y el asma es algo clásico que, sobre todo Trousseau, puso en evidencia por su autoobservación; a ello y a las alteraciones del recambio púrico en los estados alérgicos dedicamos ulteriormente atención; S. v. Leeuwen y De Klein han señalado la baja uricemia de estos enfermos y su sensibilidad a las alimentaciones muy purínicas, al extremo de que en los asmáticos se puede determinar un acceso por la inyección de urato o, como en un caso nuestro, por la ingestión de 150 gramos de molleja (timo) de ternera. De aquí también la mejoría que a veces experimentan los asmáticos, de la que hemos echado nosotros mano algunas veces con objeto terapéutico, cuando se les deja uno o dos días a dieta absoluta o a dieta simplemente láctea; y, en cambio, el empeoramiento de estos mismos sujetos después de comidas copiosas y, sobre todo, de la ingestión de ciertos alimentos, como hígado, riñones, mollejas, etc., cuyo alto contenido en purinas es sabido.

Tanto éste como el anterior mecanismo explican en un buen por ciento de alérgicos el efecto perjudicial de ciertos alimentos, y que a primera vista se tiendan a considerar como sensibilizados para tales alimentos, siendo, sin embargo, cierto que su supresión mejora a todo alérgico en general, pero debiéndose saber que no es porque actuaran como alergenos y buscándose entonces otra sensibilización. El caso de asma por polvo de la casa que tenía accesos tomando sardinas de banasta es una prueba; este caso se había considerado como asma por sensibilización a las sardinas y se le habían suprimido éstas como única medida terapéutica, y, a pesar de no comerlas, seguía con sus accesos, hasta que se descubrió su verdadera sensibilización. Pero al lado de éstos están los casos de

Verdadera sensibilización a alimentos.

El cuadro clínico en estos casos es la mayoría de las veces más violento que en los anteriores a raíz de ingerir el alimento nocivo; sin embargo, en los últimos tiempos se ha averiguado que hay personas sensibles a determinados elementos de la dieta que, aun reaccionando muy débil o nulamente por la cutirreacción, y sin fenómenos intensos de primer momento, deben su afección a la ingestión de un determinado alimento. Las estudiadas por Schmidt con el nombre de enteritis anafilácticas entran aquí, así como la serie de trastornos digestivos, que estudiamos en el capítulo correspondiente, y han sido señalados por Duke, Rowe y otros como genuinamente alérgicos. En estos casos solamente por las dietas de exclusión se llega al diagnóstico del sensibilizante.

Tiene esto mucho interés y no debe olvidarlo el médico. Durante mucho tiempo se hablaba de alergias alimenticias solamente para esos casos indudables en que el mismo enfermo sabe ya que la ingestión de tal alimento va seguida de síntomas, y en los que la cutirreacción es habitualmente positiva. Pero es mérito de Rowe haber demostrado la gran frecuencia de sensibilizaciones ocultas no recognoscibles inmediatamente, sino por el efecto de la supresión del alimento. Rara vez se limitan a un alimento, son casi siempre múltiples, y más habitualmente, con mucho, al pan de trigo, a las harinas y a la leche. Es posible que la falta de cutirreacción se deba a una alergia más local, no extensiva a la piel; es muy probable que la causa obedezca a que la sensibilización no se deba a la substancia entera, sino a sus productos de digestión parcial (Urbach, Walker). Y es, por último, probable que en estas alergias complejas, polialimenticias (y aun polialergénicas), el efecto de los alimentos que antes eran inofensivos se deba a un factor general (¿hepático?) que hoy por hoy no nos es conocido.

Hay dentro de los alérgicos alimenticios ciertos de ellos en los cuales la sensibilización se hace por la vía digestiva y el desencadenamiento puede ulteriormente obtenerse por inhalación; así acontece en aquellos casos a los que nos hemos referido en el capítulo VIII, de sujecos sensibles a la carne de un

animal que tienen también accesos cuando hay en el aire exhalaciones suyas, y semejante es la condición de los sensibles al pan, que tienen accesos de asma, por ejemplo, cuando entran en la atmósfera de una fábrica o almacén de harinas. Pero también allí hicimos constar la posibilidad inversa, o sea la sensibilización por inhalación, para desencadenarse luego el acceso al ingerir el producto; ejemplos son aquel enfermo nuestro sensible a la caspa de caballo, que tenía accesos en París cuando comía en determinado restaurant carne de caballo; el enfermo sensible a la piel de un conejo, que contrae secundariamente una sensibilización a su carne, y el caso siguiente:

Un molinero que nos consulta por una diabetes y un eczema rebelde anterior a la misma; a la exploración, encontramos una ligera glucosuria (3,5 por 100) y glucemia normal en ayunas; pensando si el eczema será alérgico, se le hacen cutirreacciones, encontrándose una reacción positiva al pan de trigo; separado este enfermo ulteriormente de su ocupación, sigue con el eczema; pero desaparece al ponerle, con el pretexto de su diabetes, una dieta, de la cual excluímos el pan de trigo en absoluto; parece, en este caso, que la constante inhalación de la harina le ha sensibilizado también para su ingestión. Semejantes ejemplos podrían multiplicarse.

Por último, mencionemos una vez más que una sensibilización alimenticia anterior puede hacer al sujeto dispuesto a sensibilizarse al alergeno más abundante de su medio; los ejemplos que citamos capítulos atrás del carpintero sensible al polvo y además—anteriormente—a las sardinas, etc., son demostrativos.

Alimentos que más frecuentemente sensibilizan.

Los alimentos sensibilizantes más frecuentemente son difefentes, según el tipo de sensibilidad. Para esos casos, con mucho los más importantes de "sensibilización compleja no manifiesta", ya constantes de los asmas más pertinaces y difíciles de tratar, ya de eczemas, urticarias, colopatías, coledisquinesias alérgicas, etc. (véanse los capítulos oportunos), son los alimentos más corrientes los que entran en juego. Una serie de trabajos de estos últimos años (Duke, O'Keefe, Rackemann, Vauglian, Ramírez, nosotros) han permitido averiguar que los sensibilizantes más frecuentes son el pan, la leche y los huevos, pero mucho más los dos primeros. Y en los niños muy dominantemente la leche. Por nuestras observaciones hemos deducido también que al lado de éstos deben colocarse las patatas como uno de los más frecuentes. Rara vez en este tipo de alergias alimenticias se limitan a uno o dos los sensibilizantes, sino que casi siempre se trata de tres, cuatro o más. Las cutirreacciones son negativas o de una débil positividad, que para estos alergenos tiene un valor diagnóstico (Balyeat); muchas veces sólo las dietas de eliminación (Rowe) o el ayuno de cuarenta y ocho horas aclaran la causa alimenticia del síndrome.

Muy diferente es el caso de la monosensibilización, que podríamos llamar escandalosa con síntomas vivos, de pronta aparición tras la ingestión del alimento, a los que viene bien el título de "anafilaxia alimenticia".

Para este tipo de alergia alimenticia evidente, son desde luego aquellos que se comen menos habitualmente, los que entran en juego, y hay una razón para ello, que es la siguiente: por ejemplo, para el caso de la leche la sensibilización se adquiere de ordinario en edades tempranas con la mayor facilidad, y es tanto más difícil de adquirirse cuanto más fácil le sea al sujeto a aquella edad digerir perfectamente ese alimento, y siendo la leche el alimento indicado en esa época, su digestión se hace con la mayor facilidad; rara es, pues, la sensibilización a la leche, y cuando existe es más bien para la lactalbúmina que para la caseína. Por esta misma razón de absorberse más fácilmente sin desdoblar aquellos alimentos cuya digestión puede ser imperfecta, es por lo que, en cambio, la sensibilización a los huevos se cuenta entre las más frecuentes. remontándose en la anamnesis a los primeros años de la infancia. La clara es más frecuentemente sensibilizante que la yema. Precisamente por esto se ha sostenido por algunos que la sensibilización previa no es necesaria, que el sujeto es hipersensible congénitamente (Coca, Much) y que los síntomas aparecen al primer contacto. Al ocuparnos de este asunto más atrás expusimos ya un caso de sensibilización al huevo en dos niñas de una misma familia, cuya sensibilización se hacía por la leche

de la madre, caso que hemos publicado hace unos años. Ahora refiramos otros de interesante observación familiar de una sensibilidad para los huevos:

La enferma que vemos de esta familia tiene ocho años, y la primera vez que le dieron huevo tenía dos, respondiendo con un fortísimo ataque de asma; poco después intentaron dársele nuevamente, apareciendo un estado grave con muchos verdugones; a partir de este momento, su sensibilidad es tan grande, que basta que apoye un brazo sobre unas migas de una torta hecha con huevo para que le den los ataques. Todas las cutirreacciones fueron negativas, incluso una que hicimos con una dispersión mucoide hecha para hacer creer a la niña que era clara de huevo y descontar el factor psíquico. Lo interesante es que sus hermanos mayores no son sensibles ninguno, y, en cambio, los dos que le siguen, de las cuales vemos otra, son sensibles, habiéndose probado en el mas pequeño, cuando la madre lo está amamantando, que siempre que ésta come huevo el niño se cubre de urticaria. No cabe duda que en esta familia, como en la anterior, la sensibilización no se hizo, en realidad, al primer contacto (1).

En ambas familias se observa que la vía de la sensibilización puede ser el paso de la albúmina extraña por la leche de la madre, que parecía habitual en la primera madre, y, en cambio, parece accidentalmente adquirida en la segunda, puesto que es solamente a partir de uno de ellos cuando sensibiliza a todos los siguientes hijos. Esta posibilidad ha sido también sospechada por *Shanon* y más recientemente por *Donally*.

Podríamos, en realidad, contar como sensibilizantes a todos los alimentos; pero aparte de los huevos, de cuya gran frecuencia ya hemos hablado, tenemos como más frecuentes los pescados, mariscos, algunas frutas (sobre todo las fresas y manzanas) y verduras (principalmente tomates); las harinas, más que ninguna la de trigo y, por tanto, el pan corriente; otros feculentos, las patatas. En una enferma mía, a la que luego hago referencia amplia, la sensibilización dominante era a las harinas,

⁽¹⁾ Más recientemente hemos visto un matrimonio ovosensible, habiendo hecho en ambos la transmisión pasiva; dicho matrimonio tiene tres niños: uno, sensible; otro algo, y otro nada. El señor nos afirmaba que en su pueblo (Villanueva de Córdoba) hay muchas familias sensibles a los huevos.

siéndolo a la de trigo principalmente, y a las patatas; pero con el primero tenía jaquecas y urticarias constantes; la sustitución del mismo por pan de centeno la mejoró considerablemente. Ocurren también a veces estados de sensibilización para las carnes, bien para una sola, bien para un grupo de las mismas. Mencionemos también el aceite de olivas, al que hemos visto sensibilizaciones recientemente.

Tanto los casos que están sensibilizados a un grupo de carnes diferentes como aquellos que tienen sus síntomas de preferencia tardíamente, por ejemplo, a las dos o tres horas de la ingestión, hacen pensar en que la sensibilización no sea para la albúmina íntegra, sino para ésta en parte desdoblada, por lo cual la substancia es común a diferentes carnes; hace años ya publiqué yo la frecuencia con la cual se obtienen reacciones cutáneas positivas con un extracto de proteosas de carne que no se dan en los sujetos normales, en los sensibilizados alimenticios. De todas formas, las multisensibilizaciones no precisan ser al mismo grupo de alimento, por ejemplo, a varias carnes o a varias harinas, sino a veces a las cosas más dispares, por ejemplo, a un pescado, a una verdura y a una fruta, dando la impresión de que en estos enfermos la primera sensibilización hace más sensible al individuo para nuevas sensibilizaciones, o bien que el factor mismo que determinó la sensibilización primera (hiperpermeabilidad digestiva, defecto de acción de los fermentos, etc.) condicione también las ulteriores. Mencionemos, por último, los casos de relativa frecuencia en los cuales la sensibilidad cambia de intensidad, pues si es verdad que hay personas en las que a la larga la lista de alimentos que no toleran es mayor, pudiendo llegar a la situación marcada por Grawitz con el nombre de "marasmo enterógeno", es también cierto que otros casos sensibles a un alimento, de pronto dejan de serlo y pasan una larga temporada tolerando aquel alimento bien.

Qué sea lo que sensibiliza es difícil de afirmar, y sin duda varía en cada caso, puesto que ya hemos dicho antes que incluso puede tratarse no de la albúmina completa, sino de los productos de su desdoblamiento; pero aun dentro de lo primero puede ser cualquiera de los componentes; no hay por qué pensar que sea siempre a las porciones albuminosas; ya sabemos

que el alimento llevando una albúmina puede sensibilizar a otra porción no proteica del mismo que actúe como hapteno. Desde luego, no siempre es la albúmina dominante la que actúa de alergeno; en la sensibilización a huevo existen al lado de casos que lo son a la ovalbúmina, otros que responden al ovomucoide, y aun a extractos no proteínicos del huevo; Gay Prieto nos ha comunicado hallar reacción positiva con extracto desproteinizado de huevo, en un enfermo sensible a los huevos. En la leche ya hemos dicho que es alguna vez la lactalbúmina y no la caseína. Existe en estos casos como ya se ha dicho (y por comparación a lo que pasa con los niños que lactan se comprende mejor) algunos que en realidad son sensibles a alguna substancia que pasa a la leche de la alimentación de la vaca, siendo por esto por lo que se tolera bien la leche un día y mal otro, o por lo cual se tolera la leche de esta región y no la de la otra, etc.

Una prueba de que la alergia puede establecerse frente a substancias contenidas en pequeñísima cantidad de naturaleza desconocida la tenemos en los estudios de Widal, de sensibilización a diferentes vinos en los gotosos; algunos entre dichos vinos, muy semejantes de aspecto y composición, daban a determinados gotosos cutirreacción positiva unos, y otros, en cambio, negativa, lo cual hace pensar que la misma substancia que determina el "bouquet" es la que actúa como sensibilizante; del mismo modo y más finamente aún que el olfato, es capaz de distinguir diferentes vinos también la piel, el sistema vegetativo, etcétera. Es decir, que toda la personalidad vegetativa del sujeto definiría estas imperceptibles diferencias, como expresión de un verdadero y finísimo "sentido químico defensivo" del organismo.

S. v. Leeuwen, Bien y Varenkamp han descrito un caso de asma por el champagne, y yo he observado un enfermo que tiene a este respecto mucho interés:

Sujeto de cuarenta y dos años, de Sanlúcar, que tiene una sensación opresiva transesternal que se le acentúa en la bodega; hace unos meses que ha notado, además, que al probar manzanilla tiene un ataque típico de urticaria, lo cual le importa mucho, por tener que estar en la

bodega; pero últimamente le basta asomarse al tonel descubierto y oler fuertemente el vino, para sentir intensa tos con opresión transitoria y la urticaria.

Otras curiosas peculiaridades de estas sensibilizaciones, como la mencionada por Duke, observada por Webb y Mattson, que podían tomar carne de ave pero no de gallina, a menos que inmediatamente después de muerta se le extrajeran cuidadosamente las vísceras, convergen a la misma demostración: que conforme comenzábamos diciendo, no es al elemento más abundante y principal del alimento al que habitualmente se sensibilizan los enfermos, sino a estas pequeñas cantidades de substancias de naturaleza desconocida existentes en algunos alimentos, lo cual se explica porque, como dice Duke, "si los pacientes se sensibilizaran a los principales constituyentes de la alimentación común, perderían su vida o adquirirían mayor tolerancia por el frecuente contacto masivo". Estudiemos ahora el

Mecanismo de la sensibilización digestiva.

Nosotros establecimos en 1920 el concepto de un estado clínico al cual proponíamos llamar "distripsia de absorción", para designar la situación de ciertos sujetos que se dejan, sin duda, penetrar por alimentos incompletamente excindidos que, pasando sin descaracterizar al círculo, los dejarían sensibilizados. Para nosotros había que aceptar como base de las alergias alimenticias una hiperpermeabilidad anormal de la mucosa intestinal, aunque reconociendo la importancia de otros factores generales, constitucionales, que colaboraran en la creación del estado alérgico. Esta permeación anormal de la mucosa podría ser congénita; ya entonces hablábamos de su existencia familiar condicionando las idiosincrasias en cuestión, concepto que viene a ser el expuesto recientemente por otros autores (v. Leeuwen, por ejemplo); pero también aceptábamos que podría ser adquirida por una inflamación de la mucosa, que se sabe que aumenta su permeabilidad al imbibirse en el proceso inflamatorio; como prueba presentábamos historia de sujetos que se habían sensibilizado a partir de una afección intestinal aguda. Posteriormente (1924) comunicamos al II Congreso de Medicina y publicamos estudios ulteriores sobre esta "distripsia de absorción", en los que establecíamos que, aparte de las lesiones de la mucosa, hay otros factores que regulando normalmente la absorción intestinal podrían dar lugar en el estado patológico a variaciones de la misma. La inflamación, habían probado Mayerhoffer y Przibram que aumenta la permeabilidad del intestino, siendo explicable por depender la permeabilidad de una membrana de su estado de imbibición (v. M. H. F. Fischer), y aumentar la imbibición de la membrana intestinal en el proceso inflamatorio.

Pero no es sólo lo decisivo en la permeabilidad de una membrana el estado físicoquímico del emulsoide que la constituye (grado de imbibición), sino que es menester no perder de vista dos factores muy esenciales: de un lado la composición del líquido que va a filtrarse, y de otro la presión de filtración. En el intestino, como en la sangre, que es el líquido existente al otro lado de la membrana, se renueva constantemente y tiene siempre la misma composición; no hay lugar a tener presente esta influencia; y en cuanto al factor tiempo tampoco es esencial, pues son clásicas, por ejemplo, las experiencias de Ury probando la rápida absorción intestinal no alterada por el hiperperistaltismo acentuado. El factor presión intraintestinal, al que Lieberkuhn y otros dieron importancia, no parece tampoco tenerla muy decisiva, por más que Hettwer y Kriz (A. J. of Phys. 1925, 73, pág. 539) hayan desencadenado un acceso anafiláctico en los conejos sensibilizados simplemente introduciendo el antígeno en un asa intestinal pinzada, lo cual explican ellos como consecuencia del aumento de presión dentro del asa; pero esto puede explicarse en parte, porque no es lo mismo poner en un asa una proteína no atacada, que el que ésta pase al intestino en contacto con sus fermentos, y además la congestión pasiva explicaría de por sí, como en los estudios experimentales de vólvulo se puso de evidencia, la mayor permeabilidad intestinal. No puede dudarse que lo fundamental en determinar lo que se absorberá es la composición del líquido que llega a la mucosa, siendo un hecho averiguado que cuanto más grosera sea la molécula que llega a la membrana y más

constantemente lo haga, más fácilmente se llegará a obtener una permeabilidad para ella antes inexistente. De aquí que el defecto digestivo, aquilia gástrica o pancreática, sea una circunstancia favoreciente de la absorción. Grawitz va hizo notar que en sus casos de marasmo enterógeno atribuídos a la absorción de productos no desintegrados existe habitualmente aquilia, y en los casos explorados entre alérgicos alimenticios sobre el comportamiento de secreción gástrica, hemos hallado aquilia o hipoquilia casi siempre; este mismo defecto fermentativo explica por qué se sensibilizan tan fácilmente los niños cuando se les administran ciertos alimentos (huevos) a una edad en que no están aún preparados para su digestión. Y así se explica también la fácil sensibilización experimental, ya señalada por Rosenau y Anderson, de los animales por pulverización rectal de albúminas. No se olvide tampoco que el estómago y la porción inicial del delgado que hacen la preparación del quimo que se va a absorber lo hacen desde estos dos puntos de vista:

- a) Preparación química: solubilización v excisión a elementos más simples por la acción del clorhídrico (tejido conjuntivo, cubiertas vegetales) y por los fermentos.
- b) Preparación físicoquímica: equilibración osmótica del ph., tensión superficial, etc., a ciertas condiciones adecuadas al medio donde van a pasar. Aunque en esta segunda parte hay demostraciones experimentales de ella en los trabajos de Winter, Morse, nosotros, etc.

Convengamos ahora en la repercusión que debe tener un cambio en estas propiedades del quimo a absorberse. De lo antedicho resultaría que hay tres vías por las que se llegaría a explicar la hiperpermeabilidad intestinal:

- Congénita..... 1.ª Hiperpermeabilidad constitucional (se presentaría familiarmente e incluso para determinadas substancias).
- Adquirida..... 2. Hiperpermeabilidad por defecto digestivo: en virtud de un defecto secretorio—de excisión—o de otra naturaleza.
 3. Hiperpermeabilidad por inflamación de la mucosa.

Ganghoffner y Langer describieron esta hiperpermeabilidad

intestinal de las enteritis; Schloss y Worthen (A. J. dis. ch. 1916, 11, pág. 342) estudiaron por pruebas de precipitación y de anafilaxia que si el tractus intestinal del niño es impermeable a las proteínas no excindidas en el estado normal, en cambio se torna permeable a ellas cuando está inflamado. Funk (1926) se ha referido también a la existencia de dispepsias poco sintomáticas, que se bastan, sin embargo, para determinar esta absorción, concepto que corresponde al de mi dispepsia de absorción. Moxo de Queiri publicó también algunos casos demostrativos de nuestras ideas sobre la distripsia absortiva.

El aumento de absorción que puede determinarse por la administración de las sales biliares (Merk, Mayerhoffer y Stein) o de la insulina (Koffer y Kaurrek), etc., es aplicable por los cambios físicoquímicos irrogados, como la impermeabilización lograda por la quinina por Conheim. En cambio, los resultados de Reiter, que tratando el intestino con solución alcohólica al 25 por 100 o con una solución de benzoato sódico al 5 por 100 provoca una hiperpermeabilización, corresponde más bien a una lesión de la mucosa.. He aquí la explicación posible de esos casos, en los que un enfermo no manifiesta sensibilidad a una determinada substancia sino cuando va precedida su ingestión de la toma de vino o café; verbigracia, Arloing, Langeron y Spassistch dieron a los cobayas durante ocho días bilis de buey y aceite de olivas, azúcar y antipirina; dejando luego un intervalo de doce a quince días se administraron las comidas desencadenantes, demostrándose que el azúcar no dió ningún síntoma; el aceite de olivas desencadenaba un choque semejante al que pudiera haber dado una proteína, y la antipirina actuaba semejantemente. Esta faceta de la patología digestiva, que sin duda sería tan rica en deducciones, está aún por estudiar; es preciso, ante todo, un buen conocimiento de esta "función isofisificante" de los primeros tramos digestivos y de las consecuencias de sus perturbaciones. Por este mecanismo se explican esas "dispepsias con síntomas generales" de Lloyd, Arnold y de Funk, que no son sino nuestras dispepsias de absorción, siquiera ellos expliquen el hecho fundamental, la hiperabsorción, por un mecanismo diferente que nosotros. La frecuencia de hipoquilias y aquilias en los alérgicos, que nosotros habíamos ya publicado entonces, ha sido observada también por *Criep y Mc Elroy*, explicando quizá los buenos efectos de la terapéutica por ácidos en estos casos (*Bishop*, *Beckmann*, etcétera).

Pero a pesar de todo lo que hemos dicho anteriormente sobre las condiciones genéticas de la hiperabsorción, hay una serie de hechos clínicos que hacen pensar que no sea tan importante ni, sobre todo, tan necesaria la hiperabsorción para que se sensibilicen estos casos; los hechos en cuestión son los siguientes:

- 1.º Existen personas que absorben sin excindir una determinada proteína que luego expulsan íntegra por la orina o la leche, y a pesar de que sin duda se absorbieron íntegramente, no dan lugar a fenómeno alguno. Las madres de las dos familias observadas por mí, como las observaciones de Shanon y de Donally, deponen en este sentido. Gruhe y Bonnar han probado que en muchos niños absolutamente normales hay una hiperpermeabilidad para la ovalbúmina, que pasa inalterada al círculo y a la orina sin sensibilizarse por ello. Esto ya nos indicaría que no basta con la absorción, sino que se precisa una disposición especial del sujeto para que en presencia del antígeno dé síntomas de sensibilización.
- Se ha demostrado recientomente que la idea que teníamos de que normalmente no se absorben las proteínas alimenticias sino una vez desdobladas y, por tanto, habiendo perdido su carácter específico, es falsa. Brunner y Walzer lo han probado así primeramente en lo tocante a los pescados por un proceder ingenioso. Invectan a un sujeto normal que estaba con una dieta sin pescado, 0,05 centímetros cúbicos de suero de un sujeto sensible a los pescados, y luego de administrarle una comida de 50 gramos de arenque a estómago vacío, se observa que en un tiempo desde pocos minutos a dos horas aparece en la porción de piel pasivamente sensibilizada un eritema, prurito, y aun vesiculación, que demuestran el paso al círculo de la proteína de pescado; pero interesa aún más que precisamente en los alérgicos la absorción esté retrasada, denotando esto una "impermeabilidad para estas proteínas extrañas, que es precisamente lo contrario de lo que se tendería a esperar. Sussmann, Davidson y Walzer poco después han probado lo mismo en lo

respectante a la ovalbúmina. Nosotros recientemente hemos hecho la misma demostración con huevo. Todo esto nos prueba algo más importante: si la primera reflexión nos indicaba que era preciso algo más que la hiperpermeabilidad, estos hechos recientes nos muestran que existiendo ya normalmente un paso de las proteínas inalteradas no es necesaria la hiperpermeabilidad para que el sujeto se sensibilice. Estas experiencias, sin embargo, no aportan una prueba definitiva de todas formas de la absorción habitualmente de las proteínas íntegras; si para que el sujeto se sensibilice hace falta esto, es, en cambio, verosímil que una vez transferida la sensibilidad pueda obtenerse la reacción positiva por los productos de desdoblamiento absorbidos y no por la proteína entera; éstos conservarían suficiente especificidad para revelar su paso; claro que, aun en este caso, el hecho de que la reacción, lejos de ser más intensa sea más débil en los alérgicos, conserva un valor incontestable.

De aquí que nosotros creamos que si una penetración del antígeno en proporciones anormales, masiva, determinada por circunstancias que figuren entre las señaladas antes como causa determinante de hiperabsorción pudiera ser el motivo de la sensibilización, ulteriormente no se precisa que exista esta misma hiperpermeabilidad para la repetición de los accesos. Wells ha podido sensibilizar a conejos por la administración repetida per os de la misma substancia, pero a la larga esta misma insistencia acababa por acostumbrar al animal, que perdía la sensibilización; esto debería ocurrir en el hombre si aceptáramos una hiperpermeabilidad constante para una misma substancia. Por esto es de pensar que, como en las citadas experiencias, basta el ingreso del alimento sensibilizante, una vez ya que la alergia está establecida, y su paso en las pequeñas cantidades en que normalmente lo haga, para que el sujeto responda con accesos. Es de recaer aquí sobre lo que dijimos al principio acerca de la frecuencia con que la sensibilización se atenúa y desaparece en algunos casos, sobre todo en los niños; es posible que la persistencia de las condiciones de anormal absorción permitan, como en las experiencias de Wells, la autodesensibilización; y quizá el hecho de que esas personas que se dejan atravesar por las albúminas alimenticias íntegras, como las ma-

dres de las dos familias estudiadas antes, no tengan ningún síntoma anafiláctico, se explique justamente por la hiperpermeabilidad constante que les acostumbra. Además, ya se sabe que en el intestino sensibilizado basta el contacto del alergeno sobre la mucosa para provocar fenómenos de edema y de hiperperistaltismo (Kendall v Verney), y, por consiguiente, podemos aceptar que una vez hecha la sensibilización bastaría en el sujeto alérgico el contacto del antígeno con la mucosa gastrointestinal sin necesitar que sea absorbido para provocar los fenómenos, por lo menos en las formas digestivas de la alergia (verdadero edema angioneurótico o urticaria de las paredes gastrointestinales). El caso de Baagoe es muy típico: un enfermo sensible al huevo es tratado con pequeñas cantidades de ovalbúmina en cápsulas; un día se rompe una y le toca directamente en la boca el polvo de huevo; inmediatamente los labios se edematizan, aparece ronguera y poco después un ataque de asma.

Recientemente tuve un enfermo que en cuanto tomaba algo que tenía la más mínima cantidad de huevo se le hinchaban los labios fuertemente. Para hacer una demostración ante el personal de la clínica hicimos traer unos pasteles de crema; los comió sin inmutarse y nos afirmaba con seguridad absoluta que aquella crema no tenía ni esa mínima cantidad de huevo.

Formas de alergias que pueden resultar de estos alergenos.

Una vez descontados los efectos no alérgicos directamente de ciertos alimentos, como antes decíamos, debidos a su contenido en histamina o purinas, y quizá en otros elementos aun no conocidos, quedan los casos de verdadera alergia alimenticia; las formas clínicas de estos casos pueden ser muy variadas. Rara vez una sensibilización alimenticia se manifiesta solamente con signos de coriza espástico o de tos espasmódica, aunque esto último pueda ocurrir; lo que es habitual es que entre las manifestaciones respiratorias domine el asma, el cual, como las restantes manifestaciones de las sensibilizaciones alimenticias, puede adoptar, o bien un tipo muy intenso agudo, seguido próxi-

mamente a la ingestión desencadenante, y con fuerte cortejo sintomático general de la piel, etc., o bien puede no diferenciarse para nada del asma de cualquier otra etiología, hasta el extremo de no saber el sujeto que tenga relación alguna con los alimentos y apareciendo incluso mucho después—varias horas—de la ingestión sospechosa. En el primer caso, el enfermo mismo nos dice que siempre que come tal cosa se halla muy mal, y no le pasa nada, en cambio, si no la toma; el diagnóstico de estos casos se hace solo, sin cutirreacciones ni nada; pero en el otro tipo de enfermos que pueden decirnos simplemente que tienen accesos que de ordinario son nocturnos y más o menos frecuentes, sin ningún carácter violento que les distinga de otros tipos de asma, es, a veces, muy difícil dar con la causa. Esto mismo ocurre con otras localizaciones de estas alergias, que son las principales: la localización de la piel y la digestiva.

Las relaciones entre las dermopatías y los alergenos alimenticios será ulteriormente estudiada; pero dejemos ahora establecido que pasa aquí igual exactamente que acabamos de decir para el asma. Existen enfermos que tienen una urticaria o un edema angioneurótico violentos, intensos, siempre que toman determinado alimento (fresas, chocolate, huevos, un pescado, etc.), y ésta es una forma, de fácil diagnóstico, de la alergia cutánea. Pero existen otras influencias menos estudiadas, pero quizá más importantes, porque su dificultad hace que pasen desconocidas; por ejemplo, en enfermos con dermatitis, eczemas, etc., en los cuales, sin síntoma llamativo ninguno, se descubre en la exploración una sensibilidad alimenticia (Bloch, Frei, O'Keefe y Rackemann, Vaughan, Gyorgi, Moro y Witebski, etc., etc.). El caso de Wyn es muy elocuente: una enferma con un intenso prurito al cual no se le descubre causa alguna y es continuo, la cual, explorada en el sentido alérgico, da una reacción positiva al pan de trigo; suprimido éste, desaparece totalmente aquel prurito de mucho tiempo; aquí la ingestión de pan no daba ningún fenómeno aparente. En el tratamiento de los eczemas, ya Sabouraud recomendaba la supresión del pan. Muchas veces es necesario, por tanto, tener presente ante una dermopatía crónica que, a pesar de que el enfermo sepa relacionarlo a un determinado alimento, existe una sensibilización a uno o varios, y esto no

sólo lo averiguamos por las cutirreacciones, que pueden ser negativas, sino, sobre todo, por las dietas de exclusión (Rowe, Duke).

La aplicación de las dietas de exclusión de diferentes alimentos sucesivamente, de tal manera que se pueda apreciar qué alimentos mejoran y cuáles empeoran estos estados alérgicos, tiene su máxima aplicación en las localizaciones digestivas de estas alergias, que son, probablemente, las más importantes, por ocurrir también aquí que, al lado de los casos en los que la ingestión de un alimento se acompaña de intensos vómitos inmediatos o diarreas, etc., están aquellos en los cuales una afección de tipo corriente (por ejemplo, una colitis superficial, colodisquinesia en forma de cólico hepático) está mantenida principalmente por factores alérgicos solamente descubribles por el empleo de las dietas de exclusión. Baste aquí señalar estas dos formas tan diferentes que adoptan en clínica las influencias alérgicas del alimento en todas sus localizaciones, para deshacer un error muy común que también nosotros hemos padecido: de considerarlas siempre como una cosa más violenta. Pero en los capítulos oportunos estudiamos estas cosas con mavor detalle.

Las idiosincrasias medicamentosas.

La existencia de sujetos que son capaces de reaccionar a la ingestión de una determinada droga de una manera anómala es de antiguo conocida, y al lado de los casos alimenticios forman el grupo primero establecido de las idiosincrasias. La anormalidad de reacción, no solamente se halla en lo cuantitativo, es decir, desarrollo de los mismos efectos, pero con una desacostumbrada intensidad para aquella dosis, correspondiendo más bien a los que deberían haberse manifestado con cantidades mucho más altas del medicamento, sino que también se presentan, y más frecuentemente, en el sentido cualitativo, dando lugar a reacciones en absoluto desacostumbradas para aquel medicamento (fenómenos típicos de alergia: asma, tos espástica, dermopatías, etc., etc.).

En realidad, fenómenos de alergia a los medicamentos, aun-

que en pequeño grado, no manifestándose, por consiguiente, sino en la forma de mayor susceptibilidad medicamentosa, se presentan en muchos sujetos, dando lugar a considerarse como "susceptibles", unas veces sólo para determinados entre ellos y algunas personas para un grupo muy amplio de ellos. En general, tales sujetos son personas cuya constitución vegetativa ofrece determinadas peculiaridades: estado de labilidad especial, correspondiente a menudo al llamado por Borchardt "status irritabilis", que responden a otra clase de influencias, por ejemplo, frío, humedad, etc., también vivamente. Estos casos se oponen a aquellos en los cuales la tolerancia a los mismos medicamentos es más acentuada y precisan dosis mayores, y no son, como decimos, sino expresión de la varia personalidad en las respuestas.

Separadamente de éstos debemos considerar aquellos en los cuales la ingestión de una droga o el contacto con un producto químico determinado desarrolla una serie de fenómenos anormales cuyos caracteres no se diferencian de los estados alérgicos que pueden producirse por otras sensibilizaciones. La naturaleza anafiláctica de estos casos aparece más clara por su forma clínica que en ningún otro caso, y si ésta ha sido sometida a intensa discusión ha sido en los primeros momentos, sobre todo por la creencia de que solamente los albuminoides eran capaces de actuar como sensibilizantes; pero los estudios posteriores, a los que ya nos hemos referido, acerca de las anafilaxias para substancias no albuminoideas, han venido a borrar por el momento estas diferencias. Sin embargo, Coca, por las mismas razones que para otros tipos de sensibilización, ha negado que en estos casos se trate de una verdadera sensibilización, afirmando que es una disposición congénita heredada la que lo determina. La herencia tiene, en muchos casos, una importancia evidente; en alérgicos a drogas hallamos, en efecto, en sus antecedentes historia familiar de asma u otras alergias aunque se hayan producido para otras substancias, pero ésta no tiene aquí más importancia que en los otros tipos de etiología de las alergias; más bien, al contrario, en la sensibilidad a las drogas existen numerosas pruebas de que la sensibilización se hace ulteriormente (aparición solamente después de un contacto prolongado con una substancia química o tras la administración muy repetida del medicamento, etc.).

En ciertas alergias químicas correspondientes a industrias se aprecia esto muy claramente; por ejemplo, en los trabajadores del ursol (Curchsmann), o de las fábricas de quinina (Dold), o de las de níquel (Schittenhelm y Stockinger), etc.; en los boticarios, sensibles a la ipecacuana (Widal, Abrami, Joltrain), etcétera. Y en la sensibilidad medicamentosa acontece lo propio. Iolowicz ha insistido sobre la necesidad de repetir las dosis para la aparición de ciertos estados de sensibilización, fundado en sus observaciones y las de otros autores (Reeder, Hueber, Stiels, etcétera). Los casos de sensibilización a la insulina después de su empleo muy prolongado (Lereboullet, Lelong y Forissard), la sensibilización experimental al salvarsán (Frei), la sensibilización constante al nirvanol después de su administración repetida (Lesigang), etc., constituyen pruebas indudables. Por otra parte, si es verdad que en algunas de estas contingencias solamente algunos se sensibilizan, hay los casos citados del nirvanol, de las sales de níquel, etc., en los que adquieren la sensibilidad todos a la larga, que tienen una gran fuerza demostrativa de la no necesidad del factor hereditario, indispensable para ciertos autores (Coca, Much).

La semejanza de estos estados de idiosincrasia química con los estados anafilácticos posee, además, otras pruebas directas en su haber. Cooke ha hecho un análisis comparativo entre estas manifestaciones y las obtenidas, por ejemplo, por el polen, concluyendo en su absoluta similaridad. Widal, Abrami y Joltrain han determinado también fenómenos de hemoclasia en los sensibles a la ipecacuana, y además existe la presentación, no solamente familiar sino alternativa, de ésta y otras sensibilizaciones en el mismo sujeto.

Precisamente a esta categoría corresponde la sensibilidad a la aspirina en los asmáticos. Existe un grupo de asmáticos que se mejoran con la administración de aspirina, cosa que hemos visto en varios casos nuestros, y en uno de ellos, sensible al caballo, bastaba para suprimirle los ataques; pero al lado de ellos es más frecuente que los asmáticos, aunque sean sensibles a cualquier otra cosa, tengan una marcada susceptibilidad para la aspi-

rina, hecho señalado por Cooke, que separó un grupo especial de asmáticos con el nombre de "Tipo de asma sensible a la aspirina", y al cual, y con el mismo nombre, ha dedicado también la atención S. v. Leeuwen. Sería para ambos autores este tipo de asmas especialmente difícil de tratar por su resistencia y por la existencia en muchos de ellos de sensibilizaciones múltiples. Y hecho muy interesante: en la sangre de estos enfermos se hallaría una disminución de la capacidad de ligar el radical salicílico. Más adelante nos referimos a estos hechos otra vez.

En muchos casos de alergia medicamentosa la sensibilidad no es para el medicamento mismo, sino para alguna impureza que lleva consigo; así se explican casos como el de Duke, de un enfermo sensible a la aspirina, pero solamente entre cinco muestras de diferente procedencia a una de ellas; las reacciones salvarsánicas son, en una gran cantidad de casos, atribuíbles a impurezas contenidas en la ampolla. El Dr. Lancha, de Sevilla, nos refirió una observación suya de crisis nitritoides en todos los enfermos que inyectaba neosalvarsán una temporada; sustituyendo el preparado desaparecían todos los accesos, de lo cual resultó que era alguna impureza contenida en todas las ampollas de una serie la causa de las crisis; era muy interesante el hecho de que los enfermos notaban en seguida de la invección un especial sabor de boca con aquellas ampollas que provocaban las crisis, y nada, en cambio, con otras que no las producían. En muchos otros casos se ha visto susceptibilidad exclusivamente a una marca de un preparado, que no puede, por tanto, atribuirse sino a substancias adventicias.

En la sensibilización a drogas cabe la posibilidad de que ésta sea estrictamente a una determinada, pero muy a menudo se extiende a todo un grupo químico; así se ha observado por los importantes trabajos de Bloch para la sensibilidad al iodoformo no limitada a éste, sino extendida a diferentes compuestos metílicos (bromoformo, ioduro de metileno, etc.), y, por consiguiente, sería más bien al grupo alkílico. Doerr ha sentado que en unos casos la sensibilidad común es para una agrupación atómica existente en la molécula, como en este caso, y otras veces es para la molécula entera, importando menos los radicales añadidos;

similar afirmación a la que puede hacerse, por los trabajos ya citados de Landsteiner, para las proteínas sustituídas.

La sensibilidad a un compuesto azólico (por ejemplo, antipirina, piramidón, melubrina, etc.) es también de ordinario ligada al radical azólico y, por consiguiente, ampliada a todo el grupo; asimismo acontece con la sensibilidad al grupo oxibenzoico, que no se limita al ácido salicílico, y salicilatos, sino se extiende a la aspirina, salicilato de metilo, etc., en la sensibilidad para el núcleo quínico (O'Malley y Richey), etc. En la comunidad de ciertas sensibilizaciones, como, por ejemplo, la tan frecuente asociación de sensibilización conjunta para la quinina y aspirina, es más difícil establecer el grupo común.

Existen, sin embargo, muchos enfermos sensibles exclusivamente a un medicamento, y éste suele ser habitualmente el caso en los que se sensibilizan por el empleo repetido de un medicamento luminal (por ejemplo, veronal, quinina, etc.).

Un caso mío es muy interesante a este respecto. Una señora que por tener una colelitiasis se la administró una fórmula de atropina, con la cual mejoró mucho y prosiguió tomándola más de un año sin tener molestia ninguna, descansó por mi indicación un mes de la fórmula; pero como pasado ese tiempo tuviera alguna molestia, repitió la fórmula; a la primera toma, de 1/3 de miligramo, tuvo un eritema intenso, temblores, mareos y sequedad enorme de todas las mucosas, con sensación de opresión laríngea; se supuso que había habido un error en la preparación en la farmacia; se repitió la fórmula pasados unos días y se le administró la mitad que la vez anterior; a pesar de eso, aparecieron los mismos fenómenos, tan intensos, que se prescindió en lo futuro de dar atropina a esta enferma, que se había sensibilizado simplemente por su prolongado uso.

En la producción de la sensibilización influyen sin duda numerosos factores, entre los cuales, como siempre, debe darse su importancia al factor constitucional; sin embargo, aquí la frecuente exposición profesional o medicamentosa tiene una importancia excepcional, según se deduce de los ejemplos que hemos puesto antes. También deben tenerse presentes otras circunstancias favorecientes; ya hemos dicho cómo Arloing, Langeron y Spassistch lograron sensibilizar a los animales a la antipirina simplemente por la administración previa de bilis de

buey, y es sabida la frecuencia mayor de sensibilización a la quinina en los palúdicos que en otros enfermos a los que se les administre por otros motivos; por otra parte, a veces éstos se hacen también sensibles fácilmente a otros productos (azul de metileno, etc.), como si la malaria favoreciera la sensibilización.

Las vías de sensibilización son variables, en realidad, todas: está probada la importancia de la vía respiratoria, sobre todo para el caso de los trabajadores de las pieles (ursol, Curchsmann), así como para el caso de la sensibilización de los boticarios al polvo de ipeca (Widal, Abrami, Joltrain), etc.; igualmente es indudable la posibilidad de sensibilizarse por la piel, como lo demuestran los casos de simple contacto (por ejemplo, en los trabajadores del níquel, Schittenhelm y Stockinger; en las dermatitis venenatas, etc.). Asimismo tiene su importancia la vía digestiva, que es la de penetración de la mayoría de ellos (quinina, aspirina, veronal, antipirina, etc., etc.). En cuanto al desencadenamiento de las manifestaciones, puede hacerse por la misma vía que el ingreso o por vías diferentes, como ocurría con los alimentos. Un enfermo sensible a la quinina, que responde con un acceso cuando la toma, puede tener en su contacto afecciones cutáneas alérgicas (Dold); enfermos sensibles a la aspirina desencadenan también, por ejemplo, sus fenómenos por una fricción de salicilato de metilo-como en un caso mío-. y, en cambio, en otras ocasiones acontece que la respuesta sólo se puede obtener por una determinada vía, como en este caso:

Enferma palúdica sensible a la quinina hasta el extremo de que la ingestión de la más pequeña dosis produce inmediatamente vómitos, dolores fuertes de vientre y diarreas; no habiendo obtenido resultado terapéutico con los otros remedios empleados, se le pone en gran dilución la quinina inyectada; al ver que no tiene molestias se le aumenta la dosis hasta poderle hacer un tratamiento intensivo de quinina intravenosa sin la menor molestia; parece que, en este caso de sintomatología digestiva, la sensibilidad estaba ligada exclusicamente al contacto del fármaco con la mucosa digestiva.

Ya hemos estudiado en el capítulo VI los mecanismos de sensibilización para estos productos químicos, refiriendo allí cuanto a este respecto interesa; y asimismo se hizo constar la ausencia

de reaginas específicas para muchos casos de estas sensibilizaciones, aunque para algunas de ellas se hayan encontrado.

En cuanto a la sintomatología que estas sensibilizaciones pueden producir en realidad, originan todas las formas de alergia que conocemos. Una sintomatología general vegetativa con eosinofilia (observaciones nuestras): crisis hemoclásica (Widal y colaboradores) y desviación, en el sentido hipertónico del vago, del equilibrio neurovegetativo (Schittenhelm y Stockinger), y al lado de ésta una forma local de manifestarse. Bien respiratoria (asma, por el ursol, por la ipeca, la antipirina, la aspirina, el piramidón, el neosalvarsán, etc., etc., Curchsmann, Widal, Crey, Klauder, etc.). Coriza o tos espástica (ursol, ipeca, quinina, aspirina, iodados), etc. Ya digestiva (vómitos, diarreas, cólicos, dolor abdominal intenso, etc.). Bien cutáneas (urticarias, eritemas, exantemas, edemas angioneuróticos, etc., etc.).

Por último, refiramos algunos de los medicamentos que se han señalado como sensibilizantes en algunos casos: quinina y alcaloides diferentes de la quina, alcaloides del opio (sobre todo, morfina, codeína), cocaína, atropina, eumidrina, antipirina, aspirina, piramidón, melubrina, veronal, luminal, salipirina, fenacetina, antifebrina, criogenina, cloral, nirvanol, atofán, salvarsánicos (1), otros arsenicales, mercurio, insulina, iodo, otros compuestos iódicos, metales (níquel, mercurio, plomo, etc.).

⁽¹⁾ Véase nuestro trabajo extenso sobre la alergia salversánica en el Tratado de salvarsanterapia, en publicación.

CAPITULO XII

Endoalergenos.—Asmas bacterianos.—Sensibilización bacteriana primaria y secundaria.—Relaciones de bronquitis y asma.—Catarros alérgicos y bronquitis asmáticas.—El asma y el catarro habitual descendente.—Resultados de las intradermorreacciones.—Pruebas anatomopatológicas y clínicas.—La alergia bacteriana en general.—Naturaleza y significación de la alergia bacteriana.—Papel asmógeno de focos situados fuera del aparato respiratorio.

En tanto que para algunos autores, como Walker, Adkinson, Thomas, Famulener, Trouart, Graham, Gottlieb, Rackémann, etcétera, entre los cuales nos contamos, aceptan que hay casos de asma bronquial igualmente alérgico, pero por alergia bacteriana, sin existir, aparte de las bacterias, ningún otro agente sensibilizante; otros autores (S. v. Leeuwen, Frugoni y Ancona) piensan que, o no existen tales casos, o está por demostrar que se trate de verdadero asma bronquial alérgico, o bien, por último, serían debidos a otros sensibilizantes no conocidos.

De aquí que lo primero que necesitamos es apoyar en razones suficientes nuestro criterio, según el cual las bacterias tienen una importancia fundamental en la génesis o en la evolución de los asmáticos; ya en unos casos porque directamente determinen un estado de sensibilización (sensibilización bacteriana primaria), ya porque en un asmático de otra etiología, alcanzando una mayor virulencia los agentes contenidos en el aparato respiratorio, sensibilicen secundariamente al enfermo, manteniendo

independientemente la continuidad del proceso (sensibilización bacteriana secundaria). Entre todos los argumentos hay uno principal que es el clínico: la observación de la transformación en asmas de enfermos que anteriormente tienen una historia de infección bronquial prolongada de brotes sucesivos. Ocurre, y debemos examinar este hecho, en dos tipos principales de enfermos: en bronquíticos de repetición y en el cuadro clínico que solemos llamar "catarros habituales". Examinemos ambos aspectos clínicos.

Las relaciones clínicas de asma y bronquitis: las bronquitis asmáticas.

Los casos clínicamente bien recortados de bronquitis o de asma no ofrecen ninguna dificultad; sería un error grosero confundir una bronquitis con disnea, debida entre otras causas a la obstrucción mecánica de los bronquios por la secreción, a estado de enfisema substancial, a la participación en el proceso del aparato circulatorio, etc., con la disnea esencialmente espástica de los asmáticos.

Pero recordemos, según ya hemos sostenido otras veces, que en el asma, además del acceso típico, recortado, que aparece bruscamente para desaparecer pasado poco tiempo quedando el sujeto sin ningún signo de lesión bronquial, existen formas clínicas menos completas de acceso o crisis de asma; la tos repetida y seca en unos casos, o la tos con expectoración abundante en otros, son respectivamente, una reproducción de la fase seca o de la fase exudativa del ataque de asma completo. Ahora bien; ante un enfermo cuya sintomatología se reduzca a tos con expectoración, fiebre y cierto grado solamente de disnea, es decir, con un cuadro de bronquitis, es muy difícil decir si el sujeto tiene un asma catarral o exudativo o una bronquitis propiamente dicha.

Por otra parte, en los bronquíticos existe muchas veces un componente espástico sobreañadido que tiende a semejarle al proceso asmático. En estos casos, es muy difícil hablar de bronquitis y asma como cosas diferentes, y se precisa el término vago

y confuso de "bronquitis asmática" para recoger todas esas afecciones.

El problema de la génesis de dichas bronquitis asmáticas parece a primera vista muy complicado; sin embargo, es posible hacer una sistematización aclaratoria. Waldbott ha propuesto llamar bronquitis paraasmática a aquellos casos de bronquitis con algunas manifestaciones de asma, pero en los que por faltar la eosinofilia general, la historia alérgica, la eosinofilia del esputo y la respuesta a la adrenalina, parece poco probable un factor hipersensibilidad (bronquíticos crónicos con enfisema y con manifestaciones de corazón), y distingue bien estos enfermos de los propiamente incluíbles en el término de bronquitis asmática, entre los cuales distingue las bronquitis alérgicas (debidas a una sensibilización cualquiera y con manifestaciones de exudación dominando sobre el broncospasmo), bronquitis infecciosas intercurrentes y bronquitis postasmáticas. En un estudio de conjunto publicado por nosotros sobre los catarros alérgicos, hemos expuesto ya nuestra opinión; para nosotros hay también necesidad de separar a un lado las bronquitis disneicas, en las que no existe ningún carácter clínico de alergia y que tienen un grosero parecido con el asma, pues no hay, ni por la modalidad reaccional general ni local, ni por los datos que se recogen a un examen más profundo, ninguna razón para asimilar estos estados al asma. Y entre los casos restantes tenemos que distinguir:

- a) El catarro alérgico no bacteriano (asma exudativo).
- b) La bronquitis asmática s. strict. (el asma bronquítico y bacteriano); y
- c) Los casos mixtos, es decir, aquellos en los cuales un asma alérgico de otra etiología desarrolla ulteriormente una verdadera bronquitis asmática por sensibilización bacteriana secundaria.
- a) El catarro alérgico.—Así como en la crisis de asma existe una primera fase caracterizada por tos cansada y persistente, sin expectoración, con disnea, y una segunda fase más exudativa con la típica expectoración, se dan enfermos que afectan un cuadro semejante a una de las fases de la crisis. En todo fenómeno alérgico hay dos factores principales: el factor espástico y el factor exudativo; pues bien, hay enfermos de asma

propiamente dicho en los que todo se reduce a lo segundo, adoptando el aspecto de "bronquitis". En los niños es esto especialmente frecuente; según se sabe, en ellos el asma casi siempre se presenta como un catarro con fiebre alta que hace pensar en una bronquitis fina infecciosa, siendo la repetición de dichos fenómenos y la resolución crítica las que llegan a hacer pensar al cabo en que aquello no es bronquitis, sino asma (Peshkin). Hoy sabemos distinguir entre una localización alta de la respuesta alérgica de la mucosa (traqueítis alérgica) y una más baja (bronquitis espástica exudativa). Ambos tipos clínicos corresponden a la descripción primeramente hecha por Hoffmann y luego por Teichmuller del catarro eosinófilo, hecha después por otros muchos autores (Sergent, Besançon, Frugoni y Ancona, Jiménez Díaz, Schwenckebecher, etc.). El catarro eosinófilo o catarro alérgico y el asma, no son cosas esencialmente diferentes; una y otra afección son lo mismo exactamente, al extremo de proponerse, verbigracia, por Lindt, hablar siempre, no de asma, sino de "alergia respiratoria" de ésta o la otra localización. Ataques de tos paroxística insistente, por golpes que guardan una cierta semejanza con la de la tos ferina, acompañados de congestión de esfuerzo, picor de garganta y algunas sibilancias, o bien simplemente tos, seguida de expectoración, unida a fiebre y cierto grado de disnea en forma de ataques que duran varios días, teniendo a menudo que guardar cama, con una auscultación muy difusa, en la que lo principal es esta difusión y su desaparición casi brusca, espontánea, o por la invección de adrenalina, constituyen el aspecto clínico de estos casos. La etiología es la misma del asma; así tenemos casos sensibles al polvo de su casa, al clima, a un polen, etc., con este cuadro falsamente diagnosticado y tratado de bronquitis, cuando basta la supresión del alergeno o la desensibilización para dar al traste con todos los síntomas. En estos catarros alérgicos no es propio hablar de "bronquitis", y nada tiene que ver su producción con las bacterias; es falso por esto concluir la etiología bacteriana de un asma que por anamnesis arroje un primer período en el que hubo una bronquitis fuerte persistente o en el que se hallen catarros repetidos, en los que surge el asma; aquella bronquitis del principio era ya el mismo asma, por ejemplo, por polen, que se comienza manifestando como principalmente exudativo, y esos catarros repetidos no son bacterianos, sino estados de alergia respiratoria de otra etiología proteínica. Es éste un motivo de error clínico sobre el que nunca se habrá llamado suficientemente la atención.

b) La bronquitis asmática (asma bronquítico).-En determinados enfermos, una bronquitis con toda seguridad bacteriana en un principio (con mucha frecuencia gripal) abre paso a un asma bronquial que en lo sucesivo se presentará a cada nuevo brote de bronquitis, sumándose a la fiebre y caracteres inflamatorios del esputo, virulencia bacteriana del mismo (síntomas bronquíticos), la eosinofilia, la hipersensibilidad cutánea, el evidente componente espástico, el enfisema funcional por insuflación pulmonar, la disnea espiratoria, etc., etc. (signos del asma v de la alergia). Frente a tales casos tenemos derecho, sin duda, a hablar de una alergia de respuesta, creada, sin duda, por las bacterias; pero ¿cómo afirmar que, en efecto, son las bacterias las que han sensibilizado el organismo? Algunos autores, nosotros por primera vez y posteriormente otros (S. v. Leeuwen), verbigracia, han pensado que una bronquitis puede crear un estado de hiperpermeabilidad de la mucosa bronquial que facilita el paso al círculo de los alergenos del ambiente y se crea así el asma, siendo luego los catarros alérgicos manifestaciones exudativas del asma provocadas por el alergeno y no por las bacterias. Corresponde, por nuestra parte, este punto de vista a una época en que considerábamos la hiperpermeabilidad como fundamental, y sosteníamos este punto de vista fundados en que, en general, como Ganghofer y Langer lo demostraron para el intestino, la inflamación de una mucosa, se sigue de una hiperpermeabilidad de la misma. Pero actualmente consideramos que dicha hiperpermeabilidad no es precisa, y aun es muy dudoso que exista, y, por consiguiente, este papel preparante de la bronquitis no es necesario. Nosotros actualmente pensamos que o bien la bronquitis primaria, que tan frecuentemente cuentan los asmáticos, ha sido ya una manifestación de la sensibilización a un alergeno del exterior (catarro alérgico), o bien fué una verdadera bronquitis punto de partida de una sensibilización ulterior a las bacterias. El problema es determinar en cada caso si las bacterias actúan realmente o no como sensibilizantes. Luego veremos en qué podemos fundar esta afirmación clínica anatomopatológica, y experimentalmente.

c) La bronquitis asmática secundaria.—Por cualquier razón, es lo cierto que los asmáticos desarrollan a la larga una bronquitis (asma inveterado). Es posible que la serie de fenómenos congestivos y de hipersecreción mucosa creen condiciones favorables para ello; es posible asimismo que las condiciones alteradas del mecanismo respiratorio creen a la larga el terreno para la bronquitis; pero no puede negarse que el asmático de mucho tiempo llega a no quedar completamente bien fuera de los accesos, que tiene aún en esos momentos tos, expectoración más o menos purulenta, signos auscultatorios constantes, etc. A partir de este momento es frecuente ver que aparecen ataques asmáticos aun fuera del alergeno; por ejemplo: un asmático de polen, con ataques solamente en la estación, llega a tenerlos fuera de ella; un asmático de clima, que antes quedaba libre cuando salía del sitio de sus accesos, ya los tiene también fuera de ese lugar, etc. Entonces podemos hablar de una sensibilización bacteriana secundaria. Los mismos argumentos que para los asmas primitivamente bronquíticos podemos esgrimir aquí, como luego veremos.

Los catarros descendentes de repetición y el asma bronquial.

Pero entre todos los aspectos clínicos del problema, ninguno quizá tan interesante como el que hemos llamado así en nuestras lecciones clínicas. La historia es casi siempre la misma. Se trata de sujetos que a raíz de una pulmonía o una intensa bronquitis quedan preparados para contraer nuevas bronquitis; después de un cierto número de ellas el cuadro se estereotipa, repitiéndose casi siempre en los inviernos dos o tres veces más. Al comienzo de cada ataque sienten algunos pacientes una sensación de intenso frío, que les anuncia que ya están "acatarrados"; otras veces no hay ningún pródromo. El padecimiento comienza por la nariz en forma de picor y obstrucción, que se señala por estornudos insistentes, en verdadero paroxismo, con expulsión de abundantísima secreción líquida, muy flúida, acuo-

sa, verdadera hidrorrea, superponible exactamente a la que caracteriza al coriza espástico. La secreción se hace después cada vez más espesa y menos transparente; contiene más moco, primero claro, luego amarillento, y se transforma, por último, en mucopurulenta, o más bien, purulenta y espesa. Tras los primeros síntomas nasales, los faríngeos: picor de garganta y tos seca, de repetición, a veces muy fatigosa; después, las sibilancias y una secreción bronquial escasa, mucosa y muy concreta, para que al ir mejorando se haga más flúida de nuevo y tenga carácter francamente purulento. La fiebre puede aparecer en los primeros momentos; de ordinario no es muy elevada, aunque excepcionalmente pueda serlo, o puede aparecer solamente cuando se invade el sistema bronquial. Apenas si hay disnea o la que puede corresponder a la bronquitis difusa; el quebrantamiento general puede ser manifiesto (cierta astenia, dolores musculares). recordando al de la gripe; después de unos cuantos días, los síntomas van retrocediendo, hasta quedar el sujeto momentáneamente bien hasta nuevo ataque. A la larga, la sensibilidad del sujeto para el frío, o mejor, los cambios bruscos de temperatura, va aumentándose, y basta la menor cosa para poner en marcha toda la cadena de síntomas descrita, y aun se abrevia ésta también, de forma que llega un momento en que un cambio cualquiera se acompaña de estornudos y secreción flúida por la nariz, apareciendo ya al momento las primeras sibilancias. Pero lo más interesante es cómo, poco a poco, muchos de estos enfermos van acentuando su componente espástico y convirtiéndose en verdaderos asmáticos.

Ya en el cuadro del catarro o resfriado de repetición se observan algunos hechos interesantes, que ponen de relieve cierta relación patogénica entre estos estados y el asma bronquial. Si paramos atención en la descripción anterior veremos que hay un primer momento de aspecto claramente espástico; la secreción nasal, igual que la del coriza espasmódico, indica una reacción alérgica exudativa de la mucosa nasal; la brusca aparición en el momento de la acción del frío sugiere este mismo tipo de neurorreacción a distancia: el comienzo siempre por la mucosa de alerta (nasal); su descenso, siempre por la misma vía, y la tos espástica del comienzo, todo ello constituye un primer acto

"alérgico" o de reacción neurovascular. Este da paso a un segundo acto a cargo de las bacterias, cuyo aumento de virulencia en un medio preparado da lugar a los fenómenos francamente inflamatorios que siguen, las secreciones toman otro aspecto, el estado general se empeora y la reacción febril aparece. Conque tengamos el deseo de averiguar por qué estos sujetos se hacen tan sensibles al frío y por qué mecanismo responden a este modo, se hace aún más patente dicho primer acto. Es sabido que la acción del frío sobre una mucosa origina fenómenos de vasoconstricción en un primer momento, que se siguen en seguida de una vasodilatación (véanse experiencias de Frank, Mosso, etc.); es asimismo notorio que para los fines de la regulación del equilibrio térmico la aplicación de frío en un lugar de la piel, ese amplio receptor abierto a todas las impresiones que amplifica, origina una serie de fenómenos reflejos a distancia que tienen un fin regulatorio (v. Sticker). La nariz es la mucosa más sensible a la acción de los cambios de temperatura ambiente, y es natural, puesto que está colocada al comienzo del aparato respiratorio para calentar el aire antes de su llegada a los tramos inferiores. En las fosas nasales hay porciones que pueden considerarse como un dispositivo eréctil, semejante a los cuerpos cavernosos del pene, que cambia su tamaño por cambios en la cantidad de sangre que contienen (Mink). Cuando el aire es más frío, la erección de los cornetes mucosos hace más anfractuosa la entrada, obligando al aire a entrar más despacio y a través de más vueltas y más estrecho contacto, por consiguiente, con una mucosa hiperémica, a calentarse más, en resumen. Esta reactividad del aparato eréctil de la mucosa nasal tiene su inervación (Sieur y Jacoby); ahora bien, no solamente se despierta por el contacto del aire inspirado, sino también por la aplicación de frío en cualquier punto del organismo (reflejo a distancia), y la significación es la misma: defender contra un ambiente frío. Supongamos por un momento que este mecanismo se hace hipersensible, y entonces ocurrirá que cualquier excitación, aunque sea pequeña, originará una reacción defensiva intensísima, con obstrucción nasal, hiperemia y con hipersecreción. El primer momento, pues, del catarro obedece a una respuesta hiperactiva de la mucosa nasal hipersensible. Esta hipersensibilidad es indudablemente una consecuencia de los primeros ataques, puesto que antes no existía, e indica cómo la mucosa inflamada va adoptando la modalidad alérgica de respuesta. En estos sujetos, aparte de las causas locales de entretenimiento bacteriano o de otros factores constitucionales (status irritabilis) u ocasionales (lesiones respiratorias que actúan de espinas, etc.), tenemos que atender fundamentalmente a la hiperreactividad de las mucosas, y con nada la influímos tanto como por la desensibilización bacteriana. Walker y Adkinson, que han tratado gran número de casos de catarros de repetición, así lo afirman, y por nuestra parte llevamos también tratados numerosos enfermos con un resultado superior a lo esperable.

Hemos dicho antes que estos enfermos aumentan su viveza de respuestas a la larga; en efecto, llega un momento en que aparecen, por lo menos en un número considerable de ellos, respuestas bruscas al más pequeño cambio, coincidiendo desde el principio el coriza con las sibilancias y apareciendo disnea típicamente asmática; no puede dudarse que la hipersensibilidad se ha acentuado y domina el cuadro. Estas observaciones constituyen el caso probablemente más frecuente de los asmas bacterianos y también el argumento clínico más demostrativo. Cuando preguntamos a los enfermos de asma bronquítico, casi siempre hallamos una historia semejante a la esbozada; y cuando seguimos el curso ulterior de estos enfermos, asistimos al predominio progresivo de su síndrome alérgico, que resulta muy probatorio de la realidad de la sensibilización bacteriana.

Los caracteres del esputo.

Aunque en el esputo puede no haber diferencias que permitan hablar con seguridad de la diferenciación de asmas bacterianos, toda vez que todo asmático puede a la larga desarrollar una bronquitis bacteriana secundaria, sin embargo, hay algunos datos interesantes. Existe aún en los casos típicamente bacterianos un aumento de eosinófilos y espirales de Curchsmann igual que en los asmas de otra etiología, dato que interesa para diagnosticar la naturaleza asmática de los fenómenos exhibidos por un bronquítico crónico determinado; por otra parte, en el

esputo de estos enfermos puede verse un carácter más purulento del habitual, un aumento de flora bacteriana y neutrófilos. Es cierto que en todo asmático viejo, sea de cualquier origen, pueden aparecer estos caracteres; pero tienen el valor diagnóstico de la bronquitis bacteriana secundaria, lo cual es muy importante para el tratamiento.

En lo respectante a la flora bacteriana, aunque a veces ya en el simple frotis teñido se aprecia un predominio de ciertas formas bacterianas (estreptococos, catarralis, paratetrageno zoogleico, etc.), los cultivos dan la más eficaz prueba. En numerosos asmáticos de los que comprendemos en esta estadística se procedió con el cultivo del esputo, hallándose un número variable de bacterias, pero habiendo algunas que tienen una mayor importancia en cada caso. Casi siempre se trata de estreptococos de diferentes tipos, anhemolíticos con la mayor frecuencia en nuestra experiencia, viridans (Kammerer ha insistido sobre la frecuencia del viridans como agente etiológico en los asmáticos), hemolíticos, etc.; Walker y Adkinson han cultivado también diferentes especies de estreptococos virulentos en estos esputos, como en los casos de resfriados, cambiando los agentes dominantes de uno a otro año. Al lado del estreptococo tiene importancia el enterococo, el Pfeiffer, el catarralis, el tetrageno, el estafilococo, neumococo y Friedlander. La demostración de estos agentes con cierta virulencia aumenta de valor demostrativo en vista de la reacción intradérmica, cuyos resultados suelen coincidir con los datos de cultivo, y en vista, además, de los resultados terapéuticos, sobremanera brillantes, que se obtienen con las vacunas preparadas con dichos agentes.

Las intradermorreacciones.

Las pruebas de sensibilización bacteriana son de un valor demostrativo innegable. Para hacerlas procedemos, o bien haciendo previamente un cultivo del esputo, como se hizo en algunos casos, y preparando luego el extracto que se ha de probar, lo cual es más costoso de tiempo, o bien, y esto es igualmente eficaz, con los extractos que tenemos preparados.

Dichos extractos nos fueron primeramente preparados en el

Instituto Ibys; en seguida los empezamos a hacer nosotros por la siguiente técnica: las bacterias de que partimos proceden de esputos de asmáticos, y se trata siempre de varias razas diferentes; las bacterias, muertas, según la técnica de Thomas, y, como para la preparación de vacunas terapéuticas, son puestas en suspensión al 1 por 100 (en volumen, tubos de Hopkins); se dispone así de extractos muy concentrados. Entre los que hemos usado habitualmente están: estreptococos (hemolíticos, anhemolíticos y viridans), enterococos, Pfeiffer, catarralis, tetragenos paratíficos A y B, coli y alcaligenes, entre los de flora intestinal.

La primera tarea fué averiguar si con estos extractos obtenemos reacciones positivas en personas normales, y con qué frecuencia, para saber la utilidad que nos presta el método. Entre treinta personas no asmáticas se obtuvieron los siguientes resultados:

Corresponden estos datos a reacciones de intensidad media, en su mayoría tardías, registradas en nuestras fichas de exploración con tres cruces: +++- —. Las reacciones positivas marcadas son en once casos entre los sesenta.

Explorando ahora los sujetos que tenían un asma clínicamente bacteriano por sus caracteres, por la evolución clínica en el estadio preasmático y por los datos de esputos, obtuvimos los siguientes resultados:

| BACTERIAS | Número absoluto | Por 199 | OBSERVACIONES | |
|---|--|-------------------------------------|--|--|
| Estreptococos hemolíticos — anhemolíticos — viridans Enterococo Neumococo | 40 1 2 39 15 | 50 1,25 2,5 48,75 18,75 | Se consignan aquí sólo las reacciones que al- canzaron su máxima intensidad. | |
| BACTERIAS | Númere absoluto | Par 199 | OBSERVACIONES | |
| Estafiloco Pfeiffer Catarralis Friedlander Paratetrágeno zoogleico | 14 17,5 gistradas en 12 15 fichas de exp 19 23,75 c o n cuatro 19 2,5 + + + El | | Las cuales aparecen registradas en nuestras fichas de exploración con cuatro cruces. + + + + El total de 158 reacciones positi- | |
| Total de casos | 94 | | vas correspondé a 3º casos. | |

Basta echar una ojeada a los tres cuadros anteriores para llegar a este convencimiento: en los casos de bronquíticos que se transforman en asmáticos con todos los caracteres alérgicos del asma (tipo clínico de los accesos, eosinofilia, etc., etc.), obteníamos reacciones positivas demostrativas en todos; en otros asmáticos no primitivamente bacterianos, el procento de reacciones positivas descendió a 18,33, y, por último, en sujetos aparentemente normales dicha proporción era solamente de 10 por 100. Creemos que esto es bastante demostrativo; una infección

bronquial puede no dar lugar a síntomas clínicos, como la colangia en vías biliares, y, sin embargo, aparecer una intradermo positiva; esto ocurre en pocos casos relativamente, pero no quita valor a las cutirreacciones, porque lo mismo puede ocurrir con otros alergenos, según sabemos. Pero el procento es mayor en los sujetos que tienen un estado de catarros de repetición, y asciende notablemente en los asmáticos de otra etiología, sin duda por existir en esto frecuentemente una sensibilización bacteriana secundaria. Podría pensarse que los extractos produzcan una reacción anespecífica por ser en general más sensible la piel en estos sujetos; pero a esto puede argüirse el hecho de que no sea en todos, sino un procento, y el de mucho más valor de que no son siempre los mismos agentes los que dan reacción, sino que existe una enorme diversidad de resultados, siendo en unos unos extractos y en otros, otros, lo cual no ocurriría si se tratara de un resultado anespecífico. Pero luego insistimos sobre estos puntos. En resumen, entre 292 casos de asma ampliamente estudiados últimamente hallamos 94 (= 32,19 por 100) con sensibilización bacteriana primaria.

Los resultados terapéuticos.

Tratamos en otro capítulo los resultados que se alcanzan con las vacunas hechas según la fórmula de la intradermorreacción; así que ahora no la tratamos en detalle; pero es de hacer constar ahora, como un argumento ex juvantibus en pro de la sensibilización bacteriana, que no hemos visto resultados con ninguna terapéutica desensibilizante semejantes a éstos. En muchos casos de asma bacterianos primitivos de larga fecha, el tratamiento ha producido una inmediata mejoría que ha sido curación en muchos; en otros asmáticos sensibles a algo, por ejemplo, polen o polvo-en los de la desalergenización ya no bastaba—, hemos hecho vacunoterapia después de haber demostrado por las pruebas intradérmicas que eran sensibles a ciertas bacterias, y hemos visto regresar inmediatamente el síndrome. No podemos creer de ninguna manera que se trate de un efecto anespecífico, como se ha arguido por muchos autores. En primer término, ni la peptona, ni el azufre,

ni la tuberculina, ni la misma vacuna antitífica dió nunca semejantes resultados; en segundo lugar, una vacuna stock da muy inferiores resultados también. En una época anterior hemos empleado autovacunas globales hechas directamente del esputo, sin probar la sensibilidad personal, y también vacunas anticatarrales mixtas del comercio (por ejemplo, la llamada vacuna antiasmática de P. Davis), y el resultado era raramente alentador. En cambio, cuando se procede en la forma aconsejada es cuando se obtienen estos efectos, que indican naturalmente algo específico.

Los datos anatomopatológicos.

Algunos trabajos publicados en los últimos años han permitido conocer a fondo la anatomopatología del asma bronquial, v al tiempo averiguar las diferencias claras que existen entre los casos de asma puramente alérgicos a un alergeno proteínico o no del medio (asma alérgico en el sentido estricto para los norteamericanos), y aquellos en los que parece tratarse de un asma bacteriano. Sternberg y Figley han estudiado cuidadosamente el problema, dando como atributos de los primeros, aparte del enfisema, la obstrucción de los bronquios por las masas de moco, la infiltración eosinofílica en el edema de la acuosa y la hipertrofia de la muscular, en tanto que en los casos de "asma bacteriano" dan signos semejantes a los de una bronquitis crónica a la que se hubiera sobreañadido una bronquitis aguda; exudados que llenan los bronquíolos y pequeños bronquios, destrucción de las células limitantes de la mucosa, infiltración más intensa y por células polinucleares neutrófilas, algunas mononucleares y escasos eosinófilos, organizaciones de tejidos conjuntivo fibroso en la luz de algunos de los bronquios de pequeño calibre y moderada hipertrofia de la capa muscular. Huber y Koessler, que han hecho una revisión muy completa de la anatomopatología del asma, hallan también diferencias entre los casos de asma bacteriano y no bacteriano; y lo mismo M. Cohen, que da resultados diferenciales semejantes. Existe, pues, anatomopatológicamente un tipo especial de asma bronquial, en el que hay datos de procesos inflamatorios, si bien éste

tenga un carácter francamente alérgico que le diferencia del aspecto simple de las bronquitis. El propio *Huber* habla de que, a pesar de que nos faltan aún datos suficientes, es lo más probable que el asma bacteriano también sea alérgico. Muestras de una infección en los bronquios existen, además, en las lesiones de otros órganos (necrosis central hemorrágica del hígado, embolias en los vasos cerebrales, nefritis agudas, etc.). *Sternberg* y *Figley*, que indican la existencia de fases septicémicas.

Todos los datos anteriores son suficientes a nuestro modo de ver para que directamente se acepte la existencia de asma de etiología bacteriana; pero, sobre todo, sus caracteres anatomopatológicos fundamentales, los datos clínicos, las cutirreacciones, cuyo valor es indudable, y los resultados terapéuticos. Podría irse arguyendo que ninguno de estos datos sea absolutamente probatorio que en las autopsias de estos casos se trata de bronquitis que complican un asma de otra etiología; que las cutirreacciones no tienen valor demostrativo y que los efectos terapéuticos son anespecíficos, proteinterápicos; aparte de que las diferencias con una simple bronquitis son claras en el estudio microscópico, y aparte de que el valor de las cutirreacciones bien interpretadas es absolutamente innegable, pues si no carecería de explicación por qué unos sujetos dan reacción a unas bacterias y otros a otras, y por qué coinciden estos datos con los de cultivos, y aunque hiciéramos también abstracción de que el efecto terapéutico es tan brillante que ninguna terapéutica anespecífica puede comparársele, todavía queda un argumento principal. Actualmente los fenómenos de alergia bacteriana van siendo cada vez más conocidos; creemos que no puede dudarse de la gran importancia que toman estos fenómenos en patología, hasta el extremo de que tenemos la evidencia de que merced a su conocimiento entran muchos procesos clínicos en una nueva era del conocimiento; y en vista de esto, ¿será oportuno negar, a pesar de todas las pruebas aducidas, que en el asma como en otras alergias las bacterias pueden ser la causa de todo?

La alergia bacteriana en general y su naturaleza.

La posibilidad de una sensibilización del organismo a los productos extraños del cuerpo bacteriano fué ya supuesta en 1908 por Rosenau y Anderson, con la cual pensaban que podría explicarse muchos de los fenómenos existentes en las infecciones. Las experiencias de Kraus y Doerr, Holobut, Dold, etcétera, parecían también demostrar lo mismo. Friedberger llegó, como consecuencia de experiencias con sus colaboradores, a la conclusión de que las infecciones constituían cuadros clínicos, producidos en gran parte por los anafilactógenos de las bacterias, señalando también conclusiones en parte semejantes Vaughan, con los productos tóxicos obtenidos de la excisión de las bacterias. Los intentos de probar más severamente la anafilaxia por las bacterias posteriormente (transferencia pasiva, demostración in vitro con el preparado uterino de Schultz-Dale) dieron resultados dudosos, en primer término, porque la transmisión pasiva se lograba difícilmente; en segundo lugar, porque las invecciones de extractos bacterianos desencadenaban en los no sensibilizados efectos semejantes a los observables en los sensibles, atribuíbles, por tanto, a un efecto tóxico directo comparable al de la peptona (Biedl y Kraus), de la histamina (Dale) y, en general, a cualquiera de los que Hanzlick ha llamado anafilactoides. En la experiencia in vitro con la tira uterina de los cobayas sensibilizados el efecto era de la misma intensidad aproximadamente que en los no sensibles, debiéndose también a mecanismos no específicos.

El aspecto del problema ha cambiado, sin embargo, merced a las experiencias de *Tomcsik* y *Kurotchkin*, que sensibilizan cobayas a extractos, por ejemplo, de lactis aerógenes, transfiriendo luego la sensibilidad por inyección del suero de estos animales a otros no sensibles; en éstos el desencadenamiento se obtiene aun con extractos desprovistos de albúmina, principalmente hidrocarbonados, que en los animales no preparados no producían ningún efecto, logrando, en cambio, en éstos pasivamente sensibles provocarles la muerte con pequeñas cantidades y electivamente con el extracto de lactis aerógenes. Con ello queda probada la posibilidad de una anafilaxia bacteriana que

se ha confirmado después de numerosas investigaciones con otras bacterias estudiadas por diferentes autores.

La manera de reaccionar el organismo ya sensibilizado a una bacteria frente a una nueva penetración de la misma, será distinta y, en efecto, actualmente se habla de inflamaciones hiperérgicas para designar este tipo de respuestas.

La reacción lograda con la inyección de bacilos tuberculosos en los animales preparados y en los no preparados son diferentes, según se sabe desde las clásicas investigaciones de Koch y las posteriores de otros muchos (Krause, Rich, etc.), con el estreptococo mismo. Kuczinsky y Wolff obtuvieron una diferencia notable en los ratones preparados y en los no preparados, siendo en los primeros una reacción más bien necrótica, y más bien proliferativa en cambio en los segundos. Numerosos trabajos han venido a confirmar estas ideas, al extremo de que en la croniosepticemia reumática (estreptocócica) el nódulo de Aschoff, tenido antes como específico de agente, ha podido ser producido por Swift y colaboradores simplemente por sensibilización previa del animal.

La manera general de responder a las proteínas y otros productos del cuerpo bacilar en los animales hiperérgicos cambia radicalmente. Pueden provocarse reacciones más vivas, de diferente carácter citológico (proliferación, monocitosis, eosinofilia), exudación intensa y, desde el punto de vista general, fiebre más alta (Small, Swift, Hitchok y Dedick), y una hipersensibilidad cutánea específica comparable a la reacción local a la tuberculina, que puede servirnos de guía y de método diagnóstico en la clínica.

Acerca, sin embargo, del valor diagnóstico y del mecanismo de la cutirreacción, ha habido y hay aún intensas discusiones; para estos estudios se ha tomado como tipo la reacción a la tuberculina en los estados de alergia tuberculosa. Zinsser y su escuela principalmente han representado la opinión de que son cosa distinta la anafilaxia para las proteínas del bacilo tuberculoso y la hipersensibilidad a la tuberculina que, aunque concurran en el mismo sujeto casualmente, obedecen a substancias y a mecanismos distintos; Zinsser ha separado una substancia N (nucleoproteína) y otra substancia R (porción restante no

proteínica, hidrocarbonada). Para este autor debe diferenciarse entre una reacción inmediata que aparece en seguida de la aplicación de la tuberculina y que indicaría sensibilidad semejante a la sensibilidad a alergenos proteínicos, desapareciendo después rápidamente sin dejar residuos, y otro tipo de reacción, que es clásica reacción tuberculínica, que aparece después de unas horas y dura de dos a tres días; ésta sería la diferente naturaleza; según él, las células del organismo contraen la posibilidad de reaccionar de manera diferente apropiándose de los productos bacilares que fijan (esta fijación sería el hecho fundamental) y excindiéndolos con la formación de un tóxico al que se debería directamente la reacción que aparece. No está, sin embargo, probado en primer término que los tejidos tuberculosos tengan esa mayor capacidad de fijación para los productos específicos, ni son probables las diferencias de actuación de las substancias N y R (experiencias citadas de Tomcsik y Kurotchkin). El intento de separar ambos fenómenos (la anafilaxia bacteriana y la hipersensibilidad de los tejidos a sus productos) no se apoya en argumentos firmes y no es sino la misma discusión tenida acerca de si la atopía es algo esencialmente diferente de la anafilaxia, como quiere Coca, o se trata de una misma cosa sin diferencias esenciales. La transmisión pasiva de la sensibilidad a diferentes infecciones ha sido lograda para la tuberculina; el mismo Zinsser, con Muller, la ha logrado. Recientemente hemos comunicado nosotros la transmisión pasiva de la sensibilidad tuberculínica con el exudado pleural de un sujeto que tenía una pleuritis eosinófila alérgica.

Además, experimentalmente puede determinarse la cutirreacción positiva en los animales infectados, como han demostrado repetidamente los trabajos de *Swift* y los de *Brikhau*, *Kaiser*, etc., en infecciones estreptocócicas.

En enfermos reumáticos, en enfermos de corazón y en nefríticos, llevamos nosotros obtenido un amplio material de cutirreacciones positivas en general a bacterias del mismo tipo que la causal, pero en los casos en los que se hicieron cultivos del foco más electiva e intensa a un extracto del agente mismo del sujeto. Con el material que anteriormente hemos expuesto en asmáticos y en sanos comparativamente, y con todos los argumentos anteriormente expuestos, creemos poder afirmar el valor de las cutirreacciones. En cuanto a la existencia de sujetos que sin síntomas den reacción positiva a alguna bacteria, esto no tiene nada de extraño, si se mira que todos ellos tienen una infección larvada de la misma y que es muy probable que en su historia existan cosas atribuíbles a esta alergia que da pocos síntomas. Mackenzie y Hanger también han insistido en estas reacciones alérgicas sin síntomas clínicos de enfermedad; pero el hallazgo relativamente frecuente de lesiones (por ejemplo, de corazón) en sujetos que no dieron en vida ningún síntoma, puede corresponder a esas reacciones.

Las intradermo tienen, pues, un valor diagnóstico indudable para que sobre ellas pueda apoyarse la afirmación de la sensibilización bacteriana. Nosotros hacemos y aconsejamos hacer siempre dos lecturas, una inmediatamente (a la media hora) y otra a las veinticuatro horas. Los sujetos que dan intensa reacción positiva inmediatamente y ésta electiva a ciertas bacterias, puede afirmarse que son sensibles; pero si la reacción perdura luego y en las venticuatro horas la positividad se mantiene muy evidentemente, se refuerza la creencia. Reacciones tardías, si no son intensas, tienen poco valor; en cambio, si son de gran intensidad, tienen una significación diagnóstica indudable.

Significación de la alergia bacteriana.

Numerosas enfermedades cuyo cuadro clínico era de una interpretación difícil, van resultando en el momento actual consecuencia de la alergia para determinadas bacterias existentes en un foco del organismo. Tomando el término de Loewenhardt, podemos hablar genéricamente de "croniosepticemias" para designar todos aquellos casos en los cuales existe dicho foco, punto de partida de infecciones repetidas; dicho foco puede dar algún síntoma local o no darlo, y en cuanto a manifestaciones generales, la más constante es la febrícula. Esto aparte, aparecen síntomas orgánicos en ocasiones como consecuencia de la actividad del foco. Estos pueden ser para nosotros de dos indoles diferentes. Unas veces hay un paso a la sangre de material

virulento en cuantía suficiente (septicemias leves) para provocar fenómenos generales y aun para anidar en otro órgano constituvendo una metástasis (en riñón, etc.). Dicha metástasis puede curar o puede no quedar estéril sino con actividad infectiva, y en este caso convertirse a su vez en foco secundario o metástasis-foco, que podrá dar lugar ya independientemente, y aunque se extirpe el foco primario, a los mismos fenómenos que éste. Por otra parte, al lado de su actividad infectiva el paso de bacterias en cantidades menores o de sus productos sensibiliza al organismo de la misma forma que se puede lograr experimentalmente con la creación de focos de infección (agar infectado subcutáneo o inyecciones repetidas), confiriendo en lo futuro la reactividad alérgica a las células de todo el organismo. Manifestaciones generales de estos enfermos (distonia vegetativa, hipersensibilidad cutánea, sobre todo la hipersensibilidad inmediata, alteraciones hemáticas, viveza en general de respuestas a los agentes cósmicos—status irritabilis—) son consecuencias inmediatas de la creación de este estado. Pero los pasos sucesivos pueden determinar choques que se manifiesten como tales, choques alérgicos (jaquecas, procesos de piel, el mismo asma). Ahora bien, si el organismo proveniente del foco origina una inflamación, que sería poco intensa por sí, de no existir la alergia creada, ésta adopta un aspecto hiperérgico vivo. Así debe interpretarse el reumatismo poliarticular, en el que no creemos nosotros probable la especificidad de agente, sino la "especificidad de reacción"; el reumatismo debe considerarse como sinónimo de croniosepticemia en nuestro sentido, pudiendo adoptar por esto formas extraarticulares (metástasis-foco o reacciones inflamatorias hiperérgicas) en diferentes órganos (miocardio, endocardio, riñón; estudios de Weil Talalajew, etc.), o bien afectando al tejido periarticular (hallazgos del nódulo de Aschoff en las inserciones tendinosas, tejido conjuntivo periescapular, etc., Talalajew, Graeff, Klinge, etcétera), con respuesta hiperérgica-exudativa de la serosa. La marcha futura de toda inflamación producida por el agente sensibilizante tendrá un colorido especial que le está prestado por la nueva modalidad de reacción; así ocurre en las nefritis. en las cuales la importancia del proceso alérgico ha sido puesto de relieve por Longcope, Dubal y Hibbard, Jiménez Díaz, Sánchez Cuenca, Swift, etc. Probablemente la reacción tardía intensa a los extractos bacterianos tiene la significación de un agente flogógeno específico en el sentido de Groer; los productos en cuestión provocan una reacción inflamatoria más viva, hiperérgica, en la piel del sujeto hecho sensible. Ahora bien: sabido lo anterior, ¿puede negarse que el foco bronquial o nasal con infecciones repetidas sea capaz de determinar en los brotes sucesivos una modalidad hiperérgica de respuesta? Entonces cada nuevo brote bronquítico debe originar crisis de exudación, edema y broncospasmo, es decir, crisis de asma propiamente dicho.

La sensibilización por focos situados en otros puntos fuera del aparato respiratorio, ¿puede provocar también asma bronquial?

En este caso, más bien que de una bronquitis hiperérgica se trataría de un asma alérgico, no bronquítico, aunque la etiología sea bacteriana; se trata de una acción puramente alérgica de las bacterias y no inflamatoria. Aquí podría resultar más dudosa la afirmación.

Algunos autores americanos, sobre todo *Thomas* y su escuela, *Gottlieb*, etc., relatan casos sensibles, por ejemplo, al colibacilo, y tratados con sus extractos con resultados positivos. Por nuestra parte habíamos anteriormente mirado escépticamente esta posibilidad. Hemos tenido, sin embargo, algunos casos muy probatorios.

Entre los primeros estaba el de un señor que tiene desde hace mucho tiempo un padecimiento de la lengua, que ha sido tratado sin obtener mejoría, y que con frecuencia tiene en la piel procesos de foliculitis supurada; se le hiciron cultivos de estos focos y de la lengua y se obtuvo en cultivo puro un enterococo, tanto de una como de otra lesión. Se le probó su susceptibilidad a un extracto y resultó ser naturalmente intensa. Pero este enfermo tenía un asma bronquial, cuya causa a primera vista no aparecía clara; entonces se le trató con una vacuna enterocócica, obteniéndose una notable mejoría.

Otro enfermo fué un niño que tenía ataques de asma y un eczema crónico y rebelde. Exceptuada otras causas, y pareciendo que el asma tenía un carácter más bien bacteriano, y no dando reacción a los agentes habituales de los bronquios, se le cultivaron las amígdalas, obteniéndose un estreptococo no hemolítico, al cual reaccionó fuertemente; se le trató con este extracto, y se obtuvo un resultado tan bueno que quedó sin ataques totalmente.

Después han sido numerosos los casos semejantes, cuyo detalle no interesa ahora, y que nos han ido haciendo ver clara la importancia enorme que tienen focos infectivos a veces larvados o asintomáticos en la producción de las enfermedades alérgicas. En el asma, focos dentarios y amigdalinos, de la misma piel, intestino, etc., pueden ser la causa del estado. Pero esto lo vemos aún mejor cuando en lugar de referirnos solamente al asma o a las enfermedades infecciosas con componente alérgico importante (reumatismo, nefritis, etc.), nos fijamos en el caso de los eczemas, urticarias, jaquecas y colitis. En los capítulos correspondientes a cada una de estas enfermedades ponemos ejemplos demostrativos de cómo un foco microbiano (muy frecuentemente vesicular) era la causa de una jaqueca o una urticaria de larga fecha. La importancia de la relación presumida entre el aparato digestivo y estas enfermedades queda así resuelta: en lo tocante a la tan discutida autointoxicación enterógena, creemos que casi siempre los fenómenos tenidos como tales son más bien de "autoinfección" de origen intestinal, y que dicha autoinfección tiene importancia en cuanto como infección lenta origina un estado alérgico del organismo. Muchas afecciones cutáneas que clásicamente se ha tendido a relacionar con el intestino o las vías biliares tienen en efecto tal relación, pero en cuanto aquellos órganos son el sitio donde anidan los agentes infecciosos determinantes del cuadro alérgico. Hacer cultivos de la bilis obtenida por sondaje o de las heces, y hacer cutirreacciones en estos casos, es muchas veces descubrir la causa de una febrícula, de una distonia vegetativa, de una jaqueca, de un eczema crónico rebelde a todo tratamiento, de un eritema nudoso y de un asma. Es éste un interesante problema, del que nos ocupamos más adelante.

CAPITULO XIII

La alergia tuberculosa y los estados alérgicos.—Asma y tuberculosis.—Asma y sífilis.

Los conocimientos actuales sobre la génesis del asma han hecho desviar la atención de las relaciones entre el asma y la tuberculosis, que son, sin embargo, lo suficientemente interesantes desde el punto de vista práctico para que merezcan una mayor atención. Las observaciones a este respecto en años pasados han sido contradictorias, puesto que, en tanto que algunos autores han sostenido el antagonismo manifiesto de ambos padecimientos, otros, por el contrario, han conceptuado frecuente y aun constante su coexistencia. Este aparente modo distinto de ver tiene, como veremos, su explicación.

Rokitansky afirmó que ambas afecciones eran antagónicas. Bandelier y Ropke han citado igualmente el asma entre aquellas afecciones que impiden el desarrollo de la tuberculosis pulmonar, punto que viene a ser suscrito por Bruggelmann al afirmar que si un tuberculoso puede eventualmente ser asmático, en cambio es casi imposible que un asmático se tuberculice, porque el estado hiperémico de la mucosa respiratoria en el asma se opondría al libre desarrollo del bacilo de Koch. En algunas estadísticas como, por ejemplo, en la de Schroder, entre 4.716 tuberculosos, solamente se observaron 30 asmáticos, y semejantemente aparece en las observaciones de otros muchos (Morawitz, West, Sokolowski, Geza, etc.), lo cual querría demostrar el antagonismo de ambas afecciones.

Para otros autores, en cambio (Muller, Tanzk, Bufalini,

Stukl, Bonamur y Duquaire, Soca, Krez), el 75 por 100 de los asmas son tuberculosos, y más recientemente, Spengler, Grossfeld, para quienes casi todos, o un 70 por 100 de los asmas tienen una naturaleza tuberculosa, piensan que existe una facilitación mutua de ambas enfermedades. Pero aun para estos últimos habría que distinguir entre las formas de tuberculosis que son y no son compatibles con el asma, casi todos ellos hallan en los asmáticos tuberculosos formas fibrosas proliferativas cirróticas, señalando que cuando en enfermos asmáticos portadores de una tuberculosis poco agresiva toman sus procesos tuberculosos de pronto una mayor agresividad, se quedan a menudo sin ataque (Schroder, Pottenger, Hecht, Ferrer).

No cabe duda, en nuestra experiencia, que así como a menudo se observan lesiones tuberculosas en los asmáticos, en cambio, cuando se trata de tuberculosis activas caseosas, exudativas, con fenómenos simultáneos de toxemia, hecticismo, etcétera, no se encuentran combinaciones con el asma. Evidentemente, nuestro concepto acerca del proceso tuberculoso, y, sobre todo, su diagnóstico clínico, han sufrido con la introducción de los rayos X en el diagnóstico habitual, y con nuestros mejores conocimientos acerca de la recta interpretación de las radiografías, una modificación considerable. Los casos que hoy consideramos como tuberculosis, más bien en período de complejo, activo o proliferado, e incluso aquellos en que la radiografía nos demuestra siembras discretas de grumo fino (reinfecto-apical (Loechscke), eran en su mayoría indiagnosticados en la época de exploración física; es bien sabido que el llamado entonces diagnóstico precoz de la tuberculosis se refiere a estados de enfermedad ya manifiesta y, por consiguiente, dista mucho de ser efectivamente precoz. Pues bien: son precisamente, como vamos a ver, estas formas de tuberculosis las que más frecuentemente se asocian con el asma, encontrándose, en cambio, mucho más raramente la asociación con casos progresivos en los que domina clínicamente la sintomatología de lesión pulmonar. El problema, pues, de las interrelaciones del asma y tuberculosis debemos examinarlo desde dos puntos de vista: 1.º, asma y tuberculosis poco manifiestas desde el punto de vista lesional (complejo activo, complejo proliferado, reinfecto

activo, siembra apical de fino grumo, siembras discretas de los finos bronquios, etc.); y 2.°, asma y tuberculosis exudativas muy manifiestas (complejo infraclavicular de Asman, Simon, Raedecker; siembras gordas de Loeschke; formas cavernosas con toxemia intensa, etc.).

A) Asma y alergia tuberculosa.

El complejo tuberculoso y las otras formas con las que constituímos este primer grupo, caracterizadas en conjunto por la pequeña intensidad de las lesiones como tales y su manifestación principalmente radiológica, pueden actuar, o bien por razones anatómicas, o bien por las manifestaciones alérgicas humorales a que dan lugar, modificando profundamente la reaccionabilidad global de la personalidad vegetativa. Desde el primer punto de vista, se ha hablado de la importancia de las llamadas espinas de fijación en la génesis del asma. La espina de fijación de la tendencia general alérgica precisamente en el aparato respiratorio podría en efecto ser, o bien la adenopatía traqueobrónquica, o los procesos peribronquiales, tan frecuentemente existentes en estos casos. En primer término, es necesario anticipar que muchas de esas llamadas espinas de fijación apreciadas en radioscopias, en radiografías, no son sino manifestaciones del asma mismo (linfangitis, éxtasis vascular), que son reversibles y desaparecen cuando desaparecen los ataques, no siendo, por tanto, causa, sino consecuencia del asma; y por otra parte, es necesario hacer constar que la importancia de tales espinas de fijación dista mucho de estar bien demostrada, oponiéndose a considerar que en efecto la tengan numerosos hechos clínicos, entre los que destacamos observaciones nuestras, frecuentes, de sujetos alérgicos que responden con urticarias, etc., a pesar de tener semejantes procesos respiratorios que habrían debido actuar como tales espinas, así como, en cambio, a menudo, procesos tachados de actuar en tal sentido no suprimen, al desaparecer, los ataques de asma.

Las mismas espinas nasales, que tantas intervenciones frecuentemente inútiles han motivado, son muchas veces desprovistas de toda significación en la génesis del proceso. Las 18zones de la localización pulmonar de la reacción alérgica en los enfermos asmáticos deben buscarse principalmente en otras causas (reacción inmunológica local), que ya hemos señalado en otros trabajos; ahora bien: lo que acontece es que a la larga, a fuerza de repetirse el ataque asmático, se crea un Bahnung, o facilitación del reflejo, en cuya virtud una causa irritante cualquiera puede desencadenar el acceso aun en ausencia del alergeno.

Por nuestra parte, pues, creemos que estos procesos tuberculosos no actúan en cuanto tales lesiones, es decir, como espinas irritativas locales, sino más bien por las modificaciones humorales que engendran. Es preciso más bien, en cambio, dirigir nuestra atención a la posibilidad de que la lesión tuberculosa origine fenómenos de sensibilización por su parte. En este caso el problema del asma no sería sino un caso particular de este gran problema de las manifestaciones no específicas originadas por un proceso específico tuberculoso.

Al lado de los síntomas propiamente derivados de la lesión, es clásico señalar, como por ejemplo lo ha hecho Pottenger, signos de la toxemia y otros síntomas denominados reflejos; pero esos síntomas tóxicos, en un sentido lato, no guardan una relación cuantitativa con el proceso tuberculoso que los determinan, sino que hay una disociación que todos han observado y que desde el primer momento se tiende a referir a diferente grado de inmunidad. En la tuberculosis, los términos de la lucha entre el organismo enfermo y el agente no son simplemente de virulencia de la infección y de capacidad defensiva, sino que interesan fundamentalmente los cambios cualitativos, y posiblemente cuantitativos, que la infección repetida acarrea (alergia). Si la evolución de la tuberculosis pulmonar se influye intensamente por los fenómenos alérgicos, su sintomatología, y sobre todo los signos llamados tóxicos, son fundamentalmente dependientes de ella, pudiendo hablarse en realidad, para un conjunto de síntomas de los procesos tuberculosos, del síndrome alérgico del caso. El concepto de los estados, que Poncet estudió bien y denominó, con poca fortuna, "tuberculosis inflamatorias", corresponde cabalmente a síntomas de evidente génesis tuberculosa, pero sin reacciones estrictamente específicas. El mismo concep-

to corresponde a las llamadas por Hollos intoxicaciones tuberculosas. Aquí, en semejantes procesos de relación mediata con la tuberculosis, pero cuva naturaleza tuberculosa no aparece completamente clara, habría que incluir, según dichos autores, ciertas afecciones (reumatismos del tipo de Chauffard-Ramon y de Still): neuralgias, urticarias, eczemas, etc., cuyo génesis se iluminaría con nueva luz. Nos interesa hacer constar desde este momento que el fondo anafiláctico de algunas de estas manifestaciones se revela ya en las modificaciones vegetativas que aparecen en estos enfermos. Potenger, que ha estudiado muy bien el tono vegetativo en los tuberculosos, ha observado la gran frecuencia en estos casos de un predominio vagotónico, y asimismo las modificaciones de la fórmula leucocitaria (eosinofilia), de la respuesta a los fármacos vegetativos, etc.; por tanto, estas formas de tuberculosis engendrarían estados de la personalidad profunda, muy semejantes a los que caracterizan al sujeto asmático (vagotonía, eosinofilia, "status irritabilis"), y esto lo hacen en virtud de la reacción alérgica.

El dictado de alergia se ideó, como es bien sabido, por Pirquet, pero para designar una modalidad distinta de reacción, creada por la sensibilización tuberculosa; así sería, en realidad. una forma cualitativamente distinta en los organismos previamente infectados. El clásico fenómeno de Koch y sus similares son una prueba de la susceptibilidad que adquiere el organismo por el hecho de una infección previa. Habitualmente, por todos los autores se viene aceptando que el término de la alergia conviene a esta manera de responder, no sólo para indicar mayor viveza, sino, sobre todo, en el sentido etimológico, es decir, respuesta de otro modo, y que este cambio en la manera de reaccionar es útil al organismo en su lucha contra el bacilo. Se han señalado como diferencias esenciales de comportamiento las siguientes: en primer término, en tanto que la invección de bacilos provocaría el tubérculo en el animal no preparado, en aquel que fué previamente sensibilizado se daría una reacción inflamatoria exudativa muy violenta, no específica, y acompañada de necrosis tisular. Estas diferencias serían esenciales, y en cuanto a su utilidad, se ha pensado que, por una parte, en el foco inflamatorio con intensa diapedesis y fagocitosis serían fijados los anticuerpos circulantes por la sangre, y asimismo, de otro lado, los mismos bacilos, cuya progresión se dificultaría, favoreciéndose, en cambio, su lisis, dándose la respuesta igual ante los bacilos vivos que ante sus extractos.

Sin embargo, estos conceptos han sufrido recientemente una revisión muy importante por *Rich*, que ha dedicado al problema una notable serie de trabajos.

El autor no encuentra semejantes diferencias cualitativas. Con extractos bacilares o con bacilos puede determinarse, en efecto, en los animales no preparados, también esta reacción necrótica e inflamatoria no específica que parecía propia de los alérgicos; todo es cuestión de dosis, que en estos animales necesitan ser mayores. En cambio, en los animales previamente hechos susceptibles se puede determinar también la aparición de tubérculos a condición de inyectar emulsiones bacilares en menor cuantía. Las diferencias, pues, entre los dos tipos de reacción son simplemente resultantes de la dosis empleada. La reacción específica tuberculógena sería la respuesta a pequeñas invasiones, en tanto que la reacción inflamatoria y necrótica sería la consecuencia de una invasión más brutal.

El hecho, pues, de que el animal preparado responda a las mismas dosis que en aquel que no lo estaba, provocando la producción de tubérculos, con una reacción exudativa y necrótica, no indica diferencia cualitativa, sino solamente cuantitativa, es decir, de intensidad de respuestas. La alergia, pues, sería en realidad hiperergia, hiperreactividad o hiperestesia. El objeto de la alergia no quedaría en el momento actual completamente claro; la inmunidad y la alergia serían dos consecuencias simultáneas de la infección tuberculosa, pero sin relación inmediata de una a otra, dándose la disociación de existir casos muy alérgicos y poco inmunes, y al contrario. La infección primaria originaría, por una parte, una reacción de inmunidad que defendería al animal preparado y acondicionaría la marcha clínica crónica de la reinfección, pero al mismo tiempo provocaría independientemente una sensibilización a los productos bacilares por intensidad aumentada de respuesta ya para lo futuro, cuyo objeto no estaría aún completamente claro.

De todo lo anterior resulta que la alergia tuberculosa es un

caso particular de alergia, que tiene como características fundamentales la de ser un endeoalergeno, es decir, un alergeno residente en el mismo organismo (productos bacilares y del foco), y la de tratarse, además, de una posibilidad muy frecuente, dada la gran frecuencia de tuberculosis poco manifiestas y con manifestaciones clínicas esencialmente de alergia. En cuanto a las relaciones de esta hipersensibilidad con la anafilaxia, se comprenden sin más desde el primer momento. Desde Koch, que vió morir con síntomas anafilácticos a los animales tuberculosos invectados con tuberculina, numerosos investigadores (Friedberger y colaboradores, Romer, Babes, Detre, Bail, etc.) han podido desencadenar en animales sensibilizados el choque anafiláctico con bacilos muertos; y otros (Turban y Yamanouchi) han podido hacer la transmisión pasiva, de unos a otros animales, de la anafilaxia tuberculínica. Estas estrechas relaciones no quieren decir que la anafilaxia y la alergia tuberculínicas sean exactamente la misma cosa, y así sabemos que pasa también con otros productos que pueden actuar como anafilactizantes y como alergenos. En el caso particular de los productos tuberculosos, las investigaciones de Baldwin y Zinsser, de Rich y otros, han probado que en tanto que existen animales que reaccionan fuertemente a la tuberculina sin que pueda obtenerse en ellos un choque anafiláctico, hay otros en los que ocurre justamente lo contrario; habiéndose asimismo probado la posibilidad de provocar la reacción alérgica en cultivos de tejidos, en tanto que la invección de una mezcla del suero de un sujeto alérgico con proteínas tuberculosas no produce alergias tuberculínicas. Todo lo anterior viene a demostrar, en resumen, que existe en la alergia tuberculosa fundamentalmente una sensibilidad celular especial frente a los productos bacilares, existiendo simultáneamente fenómenos humorales y vegetativos, todos los cuales revisten una determinada importancia. Gran parte de los signos que nos sirven para juzgar de la actividad del proceso tuberculoso son alérgicos, y aquellos que sean más directamente tóxicos dependerán de la intensidad de producción, pero también de la viveza de las respuestas, siendo por consiguiente mayores. En la importancia clínica de estos hechos ha insistido Wilkins y nosotros en un reciente trabajo. En los sujetos alérgicos, la

intensidad de la febrícula y de otras manifestaciones generales tiene una relación estrecha con la alergia; al lado de las modificaciones de tono vegetativo neural hay que tener presente otras modificaciones de este mismo sistema, considerado en el sentido más amplio de Kraus y Zondek. El predominio del tono vagal dentro de los fenómenos anfodistónicos, que explican determinados fenómenos de neurosis vascular y circultoria (emotividad, sofocos, palpitaciones, extrasístoles, arritmia respiratoria, etc.), es evidente, y asimismo se dan manifestaciones de esta neurodistonia en otros aparatos (sobre todo digestivos: hipersecreción, alteraciones de la motilidad, astricción espástica, crisis cólicas, coledisquinesias). En el terreno de las glándulas incretoras, los estados de disfunción tiroidea, que a su vez influyen poderosamente en los estados asmáticos, son bien conocidos. La reacción de la piel sufre modificaciones que son muy interesantes de tener presente en estos enfermos. Numerosos autores (Zinn y Katz, Curchsmann, Groer, Hecht, Moog, nosotros) han insistido sobre las modificaciones de la intensidad de reacción cutánea a fármacos en aplicación local y a influencias mecánicas, térmicas, etc.

Puede colegirse de todo ello que existe en los tuberculosos alérgicos una hiperestesia cutánea muy semejante a la que se da en otros estados de alergia; por nuestra parte hemos explorado muy continuadamente a enfermos tuberculosos en diferentes estadios con morfina, adrenalina e histamina, al tiempo que con tuberculina, y hemos podido convencernos de la frecuencia con que la reacción específica acentuada de tuberculina se acompaña de una simultánea respuesta exagerada a estos fármacos. En cuanto a las modificaciones de la fórmula hemática, tan frecuentemente caracterizada por eosinofilia en estos casos, es una prueba más que adjuntar a las anteriores, demostrativa de un eretismo especial de respuestas, de un status irritabilis en el sentido de Borchardt, de una hipersensibilidad en general en estos casos. Anotemos simultáneamente la frecuente asociación de estos estados hiperérgicos creados por la alergia tuberculosa habitualmente por focos tuberculosos pequeños desde el punto de vista anatómico, con otras manifestaciones de enfermedades que se han venido señalando desde hace tiempo: urticarias de repe-

tición, eritemas multiformes, eritema nudoso, eczemas de repetición y otras dermopatías cuyas relaciones con la tuberculosis son otros tantos problemas de notable importancia. Asimismo podríamos decir con respecto a ciertas manifestaciones digestivas y de la nutrición, del papel que semejantes focos pueden tener, por ejemplo, en la génesis de ciertos reumatismos, acerca de cuya naturaleza, tuberculosa o no, tanto se ha discutido. Creemos, por nuestra parte, que existe un grupo dilatado de enfermedades en cuya génesis hoy sabemos que influye decisivamente un estado alérgico que tiene muy frecuentemente como fondo la alergia tuberculosa, y que, con diferencia de detalle, coinciden en cierto punto con esas que Hollos ha llamado "intoxicaciones tuberculosas", en relación con tuberculosis que él considera como enmascaradas. Para nosotros existe aquí un capítulo muy interesante de relación de la tuberculosis con otras afecciones, al que todavía no se le ha dado el desarrollo práctico que merece (1). Si no motivo para considerar a estos enfermos como principalmente tuberculosos, es muy interesante no perder de vista el papel que la alergia tuberculosa ha jugado en su génesis, y entre ellos se encuentra precisamente el asma. Teniendo presente lo anterior, caben dos posibilidades:

- I) Por un lado, el enfermo en esta situación es un alérgico cuyo endoalergeno está en el foco tuberculoso que responderá con un paroxismo diferente en cada caso, como lo hace el sensibilizado a cualquier otra substancia, ante la penetración del alergeno específico en el círculo, y si hay casos de asma en los que exista esta manera de provocarse el acceso, podemos hablar aquí de asma tuberculínico, por la misma razón que en otros casos hablamos de asma polínico, etc.; y
- II) En otros lugares hemos insistido en el hecho importantísimo, que hemos reiteradamente observado, de que un sujeto alérgico por sensibilización a una determinada substancia queda, por el hecho de serlo, especialmente dispuesto a sensibili-

⁽¹⁾ La reciente introducción del hemocultivo tuberculoso por el método de *Löwenstein*, en la práctica está destinada a aclarar la relación entre la tuberculosis y ciertas colitis, reumatismos, asmas, dermopatías, etcéters.

zarse con facilidad para otros alergenos que existan en su medio y naturalmente, sobre todo, para aquellos con los que se pongan en más frecuente contacto. En este sentido, abundando tanto los estados alérgicos condicionados por un foco tuberculoso, no puede extrañarnos en manera alguna que se haga una sensibilización a cualquier substancia, muy frecuentemente bajo la base de una alergia tuberculosa. En semejantes casos encontraríamos al lado del foco y de sus manifestaciones diferentes, así como síntomas alérgicos (cutirreacciones tuberculínicas, etc.), una sensibilización simultánea a otra substancia. Esto es precisamente para nosotros el caso más frecuente. Aquí se trata de asmas clínicamente originados por determinados y diferentes alergenos en cada caso; por ejemplo, asmas de polvo, asmas de clima, asmas de polen, etc.; pero si nosotros investigamos detenidamente al sujeto, muy frecuentemente encontramos reacciones positivas de tuberculina y focos tuberculosos pulmonares evidentes. Considerado desde este punto de vista, nosotros hemos venido a hallar una alergia tuberculosa simultáneamente en un 60 por 100 de nuestros asmáticos sensibilizados a otras cosas. Si no nos atrevemos a decir que todo asmático y, en general, todo alérgico es un sensibilizado a una substancia determinada, pero siempre bajo la base de una alergia tuberculosa anterior, sí creemos poder decir que éste es el caso en una inmensa mayoría de los asmáticos. En este sentido, no se trata ya de verdaderos asmas tuberculínicos, sino que hay algo más que la sensibilización tuberculínica. Al lado, pues, de los asmas tuberculínicos puros, que reputamos como focos frecuentes, debemos considerar los asmas de diferente etiología, pero cuya sensibilización se hizo sobre la base de una anterior alergia tuberculosa.

Entre las razones en que apoyamos la importancia de un estado alérgico tuberculoso en la génesis del asma bronquial debemos contar sobre todo las siguientes:

1.ª El resultado de las cutirreacciones. — Según antes hemos dicho, hemos hallado en un 60 por 100 de nuestros asmáticos reacciones fuertemente positivas de tuberculina; a todos los asmáticos, al lado de las reacciones de control y de las anespecíficas de morfina, adrenalina e histamina, hacemos sistemáti-

camente la reacción con tuberculina antigua. Habitualmente hemos encontrado en los casos con tuberculina antigua fuertemente positiva, positividad semejante, sobre todo con histamina, y tambien con morfina, y en menor grado, con adrenalina; pero la positividad de estas pruebas anespecíficas, que no hace sino revelar la alergia, no infirman en modo alguno el valor de las pruebas de tuberculina; ya antes hemos hecho referencia, y en otro lugar insistiremos sobre ello, a la frecuencia con que el tuberculoso alérgico, modificada la reaccionabilidad de su piel, exhibe estas reacciones positivas, conforme demostraron también otros autores (Zinn y Katz, Curchsmann, Groer, Hecht, Moog, etc.).

- 2.ª La observación radiológica nos permite hallar casi siempre complejos tuberculosos proliferados. Con mucha frecuencia hallamos fenómenos de linfagitis y éxtasis vascular de hilios, simultáneamente, y muy a menudo siembras finas peribronquiales o grumos calcificados, habitualmente apicales (reinfecto fino de Loeschke), formas fibrosas de desarrollo cráneocaudal, no afectando el sistema pulmonar más allá del bronquíolo respiratorio. Debemos hacer constar, sin embargo, que el dato radiológico, cuando se limita a la existencia de un complejo hiliar, no es suficiente para afirmar la existencia de proceso tuberculoso. Varios autores (v. Grossfeld y nosotros mismos) hemos visto que existen fenómenos vasculares y linfáticos de los hilios en ciertos asmáticos que pueden a primera vista confundirse con el complejo tuberculoso, siendo capaces de desaparecer; pero esto no es de una diferenciación difícil con el foco genuinamente tuberculoso; la adenopatía, y sobre todo la siembra calcificada y la disposición de la misma, nos sirven bien para hacer la diferenciación, aparte de que deben coincidir con el dato radiológico los tres datos a que hacemos luego referencia.
- 3.ª La observación reiterada de los esputos nos depara sorpresas muy interesantes. En las historias que como ejemplo comunicamos a continuación existen casos de enfermos asmáticos con una sensibilización perfectamente clara y bien establecida, que dan en algún examen de esputos casualmente algún bacilo de Koch. Es ésta una cosa que muy frecuentemente encontramos, repitiendo la observación de los esputos muchas veces en asmáticos, en los que varios exámenes han sido negativos,

y en cambio tenían todas las características peculiares al esputo asmático (cristales de Charcot-Leyden, espirales de Curchsmann, eosinofilia); llega alguna vez en que nos encontramos algún bacilo, de ordinario muy escaso y sólo tropezables después de una detenida investigación o de una homogeneización previa. La siembra del esputo, y sobre todo la inoculación experimental del mismo, deben practicarse frecuentemente, y sin duda están llamadas a demostrarnos la naturaleza tuberculosa o la coexistencia de un proceso tuberculoso, en muchos casos de asma, en los que no sospecharíamos esto. Recientemente, Sergent comunica un caso de enfermo asmático, de etiología no filiada, sin bacilos en el esputo, que dió una inoculación positiva (que él atribuye a formas filtrantes del bacilo, aunque el tipo de reacción hallado en el animal más bien parece debido a bacilos) y desarrolló pocos días después un proceso típicamente tuberculoso. Aunque en este caso la radiografía era ya típica de proceso tuberculoso, y aunque es posible que en el enfermo que refiere existiera alguna otra sensibilización que él no halló-no comunica haber hecho una investigación detenida de diferentes alergenos—, es sin duda probatorio del interés que reviste la inoculación en los casos de Koch negativos al examen directo para enjuiciar la frecuencia de un proceso tuberculoso injerto en el asma. Más importancia aún adquirirá el hemocultivo y el cultivo de esputo por los métodos de Löwenstein.

4.ª El resultado de la tuberculinoterapia.—Tanto en el asma como en el coriza y las bronquitis alérgicas, así como en ciertas dermopatías alérgicas, es nuestra experiencia muy elocuente, por obtenerse resultados muy superiores a los de cualquier otra terapéutica anespecífica de estas afecciones. Storm v. Leeuwen y Varekamp, principalmente, han hecho un estudio muy interesante de los resultados de la terapéutica tuberculínica en el asma, comunicando efectos muy buenos en casi todos los enfermos tratados, así como otros autores (Bouveyron, Ranke, Bacmeister, etc.); nuestra experiencia coincide en absoluto con la de ellos.

Como prueba de las afirmaciones anteriores, y como demostrativas de la importancia del examen reiterado de esputos, comunicamos a continuación los siguientes ejemplos:

Una enferma padece un asma inveterado desde hace unos quince años; al principio tenía solamente sus ataques de tarde en tarde, pero posteriormente éstos se hicieron diarios y aun de cuatro y cinco al día, llevando últimamente varios años recluída constantemente en casa. Numerosos análisis de esputos anteriormente hechos fueron negativos. En un primer análisis hecho por nosotros tras homogeneización, hallamos dos bácilos en varios campos observados.

La enferma, tratada por tuberculina, mejoró algo, pero poco; luego hacemos muchos análisis, siempre negativos, menos en uno, con resultado semejante al primero, después de unos días de estado asmático más intenso. Es una enferma sensibilizada al polvo, que ulteriormente ha quedado encerrada en un desesperante círculo vicioso de asma; sólo con la radioterapia y las tuberculinas se logró mejorar algo a esta enferma.

Muchacha joven, que tuvo su primer ataque habiendo comido sardinas, y desde entonces quedó sensibilizada, hasta el punto de que aparecía sistemáticamente un ataque con absoluta seguridad, simplemente comiendo este pescado; no tomándolo se hallaba, en cambio, libre de ellos. Ulteriormente, siendo portera de una casa, se hacen sus ataques más frecuentes, llegando un momento en que tiene los accesos todos los días, muy principalmente por las mañanas; esta enferma, asistida durante bastante tiempo por nuestro amigo y colaborador doctor Carrasco, no tuvo jamás en los esputos, aparte de las cosas habituales de asmatica, nada de particular, desde luego nunca bacilos; pero con motivo de una agudización asmática ingresa en nuestra clínica del Hospital, y allí se consigue hallar en el examen de esputos, escasos bacilos; la cutirreacción es muy positiva, como también las anespecíficas, eosinofilia. En otros análisis posteriores no hemos vuelto a hallar bacilos. Los ataques le comienzan otra vez en la clínica, coligiendo por la hora de aparición y su coincidencia con el barrido de las salas la sensibilización al polvo. Esta enferma fué tratada con tuberculina, con reacción intensa en los primeros momentos; pronto se inició la mejoría, que marchó progresivamente, y actualmente, después de año y medio, la enferma no ha vuelto a tener más ataques, habiendo quellado de enfermera a nuestro lado. En este caso había dos sensibilizaciones injertas sobre un proceso tuberculoso.

Hace unos tres años vemos por primera vez a una enferma con unos catarros de aparición accesional, con tos fuerte y escasa expectoración. En un examen de esputos, hecho por el doctor *Mouriz*, se halló "un bacilo de *Koch* entre varios campos observados". Hallamos una febrícula de 37,1 a 37,2, que desaparece con el reposo; neurodistonia vegetativa. Reacción hipertiroidea; complejo de hilio derecho con pequeñas lesiones de vértice. Reacciones de tuberculina antigua muy fuertes y anespecíficas igualmente intensas. Mejora notable con tuberculinas y clima de altura. Después de una permanencia en El Escorial, acentua-

ción de todos los fenómenos en la primavera. A la auscultación compruebo que se trata de fenómenos asmáticos. Aparecen típicos accesos de asma, y después de paciente busca y numerosas cutirreacciones, hallamos una reacción fuerte y estrictamente específica al polen de bromus matritensis; entonces se le hace una desensibilización a este polen, habiéndose logrado un resultado notable. Este caso es asimismo muy demostrativo. En ulteriores análisis de esputos hechos por nosotros, no hemos vuelto a encontrar ningún bacilo.

B) Asma y tuberculosis progresa.

En lo tocante a las relaciones entre el asma y las tuberculosis con lesiones más manifiestas encontramos una frecuencia muy escasa de asociación, sobre todo en lo que respecta a los casos de evolución maligna y formas exudativas cavernosas, etcétera. Influyen, sobre todo, en ellos los cambios de reacción general en semejantes casos. Pottenger mismo ha observado que enfermos con una fase de pequeñas lesiones tienen un predominio en la acción vagal, se convierten en simpáticotónicos al empeorar en su lesión; asimismo sabemos que en esta situación desaparece la eosinofilia y desaparecen las reacciones cutáneas. En una palabra: todos aquellos síntomas de la personalidad alérgica. La inversión de efectos al aumentar el tóxico (Ley de Arndt-Schultz). La desensibilización masiva que puede suponer la gran intoxicación, e incluso, como ha mantenido Grossfeld, un antagonismo entre la alergia y la reacción antitóxica del organismo tuberculoso, son otros tantos factores que pueden explicarnos esos hechos. Lo positivo es que, clínicamente, un asmático en el que se acentúan sus manifestaciones tuberculosas y éstas toman una marcha más activa y progresiva, se queda sin ataques, aunque puedan reaparecer pasada la época de hiperactividad.

Por nuestra parte, ya hemos visto acontecer esto varias veces.

Hace cinco años me consultó un asmático que desde hacía varios tenía ataques sin que hubiera ninguna relación externa evidente. Yo no encontré entonces ninguna sensibilización, aparte de la reacción intensa a tuberculina antigua, lo cual, unido a un complejo hiliar con opacidad de vértice derecho, me inclinó al diagnóstico de asma tuberculínico. Mejoró notablemente este enfermo con tratamiento de reposo y calcio en vena. Unos meses después nos escribía diciendo que no había vuelto a tener síntomas de asma, a pesar de que llevaba más de un mes con una gripe y fiebre alta, con expectoración abundante. Poco después le vimos nuevamente: tenía un complejo infraclavicular que ocupaba el lóbulo entero y una gran cavidad central.

No quiero, con todo, dejar de señalar la existencia de algunos casos en los cuales hemos encontrado lesiones tuberculosas intensa coincidiendo con asma, por más que esto sea una emergencia poco frecuente. Elijo, entre otros casos, éstos como ejemplos muy ilustrativos.

Un enfermo de veintiún años, de excelente aspecto, me manifiesta un día que tiene accesos de asma por los veranos, que le dan siempre que se pone en contacto con polvo de la paja o del grano; fuera de esos momentos se encuentra bien, y solamente con algo de tos, que atribuye al tabaco; al ir a explorarlo nos encontramos con la gran sorpresa de una infiltración masiva de todo el lóbulo superior izquierdo y dos grandes cavidades en el mismo. La reacción de tuberculina era intensamente positiva. Ulteriormente este enfermo no volvió a tener asma, pero su tuberculosis siguió evolucionando.

Recientemente una enferma nuestra, hospitalizada en nuestro servicio de San Carlos, se nos muestra como un típico caso de alergia. Tiene accesos de evidente asma bronquial y coriza espasmódico, alternando, y además cólicos mixorreicos intestinales, que interpretamos como alergia abdominal; refiere, además, algún esputo sanguinolento y una fiebre hasta 38 grados. En la exploración física y radiológica comprobamos la existencia de dos grandes cavidades en el pulmón derecho. En el esputo existen numerosos bacilos.

Un estudiante de Medicina nos consulta por unos ataques de asma que ha tenido ya en varias ocasiones y han solido pasársele marchando de Madrid; en cambio, le repiten siempre cuando vuelve. En este entermo logramos demostrar una sensibilización intensa al polvo de su casa. desapareciéndole los ataques al mudar de residencia; pero al mismo tiempo comprobamos una intensa sensibilidad a la tuberculina antigua y una lesión infiltrativa del lóbulo superior izquierdo bastante notable, aunque sin febrícula ni otras manifestaciones generales que las de alergia y la desnutrición. Este enfermo, en un análisis ulterior, resultó ser sensible a un perro que tiene en su casa; es posible que la sensibilidad al polvo estuviera condicionada por la existencia en el mismo de productos del perro, o bien que las mismas substancias del polvo las contuviera también el perro entre su piel.

Existe, pues, más bien un antagonismo entre estas formas más avanzadas de tuberculosis y el asma; pero, como vemos, la asociación en algunos casos; es de notar, sin embargo, que estos casos en los que se encuentra la asociación de asma y tuberculosis manifiestas, son, en general, sujetos en los que la actividad infecciosa y tóxica es menor, y, en cambio, domina los fenómenos de alergia.

Se ha señalado por Sézary la existencia de un asma sifilitico. De ordinario no se trata de verdadero asma, sino accesos de disnea en enfermos con una lues pulmonar esclerogomosa difusa. Sin embargo, cabe que la lesión favorezca sensibilizaciones ulteriores o que, por disposición constitucional, los bronquios enfermos afecten reacciones espásticas, como pasa en general a los bronquíticos. Con todo, hay un caso en mi serie muy interesante, porque se trata de un asmático al parecer puro, con lesiones de lues pulmonar, que quedó sin accesos fuertes en seguida que emprendimos el tratamiento específico.

Sujeto de treinta y siete años, de la provincia de Huelva, que tiene desde hace dos accesos de asma, sobre todo nocturnos, que alcanzan a menudo gran intensidad. Ultimamente se repiten varios al día. Fuera del ataque tiene también algo de tos y escasa expectoración, alguna vez algo hemoptoica. A la exploración, aortitis discreta y fenómenos exudativos, así como una cavidad. La disposición de lesiones y la asociación con aortitis y bazo palpable nos hace pensar en lues; en el esputo con fibras elásticas y células alveolares, numerosos leucocitos y flora mixta, no hay Koch; la reacción de tuberculina es negativa. Tiene, en cambio, un Wassermann fuertemente positivo. Desde los primeros momentos del tratamiento (iodo, mercurio y bismuto, luego neo) mejora notablemente. Posteriormente su proceso pulmonar ha tenido alternativas, pero no se han vuelto a presentar los accesos.

Es, pues, algo que debe tenerse en cuenta; pero difícilmente hacemos un diagnóstico de asma sifilítico propiamente dicho; de ordinario las lesiones luéticas broncopulmonares bastan para explicar la disnea, y, en todo caso, aunque hubiera verdaderos accesos de asma, buscaremos si hay una sensibilización aparte que los explique. En este caso no bastará atender (aunque sea primordial) a la sífilis, sino a las causas de sensibilización secundaria también, casi siempre bacterianas.

CAPITULO XIV

Otros endoalergenos.—Sensibilizaciones a productos propios.— Sensibilización interhumana.—La alergia física.—Concepto. Fenómenos locales y generales.—Sensibilidades a la luz, al calor, al frío, al esfuerzo, etc.—Interpretación de estas alergias.—Alergia mecánica

Aparte de la posibilidad de que procesos orgánicos diferentes actúen de sensibilizantes, según hemos hecho constar en las páginas anteriores, cabe pensar si es posible que el hombre quede sensibilizado a productos de su propio organismo que, por una u otra razón, en determinados momentos tomaran el carácter de verdaderos alergenos.

En este sentido ofrece un interés especial el caso que hemos publicado hace dos años Sánchez Cuenca y yo, de autosensibilización a las escamas de su propio psoriasis en un sujeto cuya historia resumida es la siguiente:

Enfermo que viene teniendo desde hace unos años ataques de asma muy intensos, que últimamente son casi continuos, llegando a situarse el enfermo a veces varios días en verdadero status; saliendo de su residencia habitual y yendo a otros sitios sigue exactamente lo mismo; no se influye tampoco por el tiempo, etc.; estudiado detenidamente, no hallamos en el interrogatorio nada que nos ponga sobre la pista de la causa de su afección; las cutirreacciones a diferentes substancias son también negativas. Tenía el enfermo un psoriasis antiguo muy intenso y eczemas seborreicos; se prepara un extracto de las escamas de su psoriasis y nos da una reacción fuertemente positiva, provocándose esc día un fuerte ataque de asma que dura varios días; a raíz de esto el

enfermo mejora mucho; pocos días después se repite la prueba: aparece otro intenso ataque y la mejoría de su psoriasis es tal, que casi llega a desaparecer. En los días siguientes se le sigue tratando con un extracto muy diluído que le provoca siempre un acceso al principio y luego simplemente algunos estornudos y ligera opresión; a los dos meses aproximadamente de tratamiento, el enfermo no tiene más ataques de asma y está casi bien de su psoriasis; durante tres años sigue completamente bien, aunque después está empleado en una fábrica de harinas y tiene allí algunos ataques que prontamente ceden.

En este caso la demostración de la autosensibilización está hecha no solamente por la negatividad de otra reacción y toda otra influencia, sino además por la fuerte reacción a la caspa de su psoriasis; podría argüirse que ésta tuviera una significación anespecífica ni más ni menos que una reacción hecha con caspa según propone v. Leeuwen; pero aparte de que la reacción de caspa era positiva, pero mucho menos intensa, y que con el mismo extracto en otros dos alérgicos de control obtuvimos una reacción mucho más débil, está el hecho de la aparición de un acceso con cada inyección que seguía tan paralelamente a ella que resultaba indudable ser debida a su influencia.

Posteriormente no hemos tenido ocasión de observar casos semejantes, aunque hemos probado a otros enfermos cutáneos con el extracto de la caspa tomada del sitio de la lesión; pero es lo más probable que lleguemos ulteriormente a encontrar otros casos semejantes a éste. Los estudios de S. v. Leeuwen ya referidos sobre la autosensibilización a las proteínas dérmicas son muy interesantes a este respecto.

No a los productos de la piel solamente puede atribuirse el papel de autoalergenos, sino que es posible también que otras substancias del propio cuerpo actúen en este sentido. Las propias proteínas podrían perder su carácter específico en ciertas condiciones y adquirir el papel de substancias extrañas. V. Noorden, para explicar ciertas albuminurias que él llama discrásicas, supone que las proteínas propias descaracterizadas serían las eliminadas como materia extraña por el riñón. Después de los referidos estudios de Landsteiner, cabe la posibilidad de que esto ocurra fácilmente, pues ya hemos visto cómo la simple combi-

nación de una albúmina con un determinado radical la hace perder su anterior especialidad de clase y adquirir una nueva. Withfield ha probado casos de esta autosensibilización en los eczemas.

Curchsmann ha supuesto que ciertos asmas endocrinos podrían explicarse por el paso de substancias proteicas desintegradas del foco endocrino a las cuales respondería el sujeto alérgicamente. Sabiéndose que en determinadas enfermedades orgánicas aparecen en la sangre fermentos específicos defensivos contra sus proteínas revelables por los diferentes métodos, cabe, por la misma razón, pensar frente a ellas en una alergia del organismo. Ya explicamos antes cómo en nuestro concepto la aparición premenstrual de las alergias se explicaría por el cambio de situación neurovegetativa y metabólica de esos momentos; pero sería probable también que la menstruación ocasione el paso intermitente al círculo de substancias a las que la enferma se habría sensibilizado. Así piensa Duke para semejantes casos.

Se ha discutido la existencia de una sensibilización interhumana, es decir, de una persona a otra. Duke ha referido el caso de un joven que era afecto de un ataque de asma cuando entraba en relación íntima con una determinada muchacha, y el de un niño que tenía síntomas asmoides cuando su madre estaba menstruando. Para el primer caso es posible que existiera una sensibilización o algún producto—perfumes, polvos de la cara, etc.—que llevaba la muchacha, o quizá se tratara de un complejo psíquico repelido; en el segundo caso tampoco es nada probatorio, y también los factores psíquicos subconscientes del tipo posiblemente del complejo de Edipo darían una explicación más certera que la de una pretendida sensibilización.

Es más interesante el hecho, por todos observado, de la sensibilización que ciertos alérgicos presentan para las atmósferas confinadas, apareciendo el paroxismo en algunos simplemente por esta influencia. Ante tales casos, siempre tiende a pensarse que, o bien sea también una reacción psicógena, de angustia, por el local confinado, o se trate de una sensibilización para el calor. En efecto, dado el especial psiquismo de la mayoría de los alérgicos, es explicable que muchos de ellos vayan a los loca-

les donde hay mucha gente y atmósfera cargada (por ejemplo, teatros, iglesias, etc.) con el temor de no poder respirar, el cual se bastaría por sí solo para desencadenar los ataques de otra etiología. Asimismo es cierto que los alérgicos para el calor tienen, con frecuencia, un paroxismo cutáneo (por ejemplo, una urticaria) con motivo de permanecer en sitios semejantes. Pero he visto yo algún caso en el que podían descontarse ambas cosas y, sin embargo, no toleraba esos lugares, y no por estar cerrados ni calientes, sino por el número de gente que hubiera en ellos; entre ellos, este caso es especialmente interesante:

Es un enfermo con asma y coriza espástico por sensibilización a los climas marítimos y al polen de chenopodium, con antecedentes familiares de alergia. Este muchacho viene percibiendo que, cuando acude a un sitio cerrado donde hay muchas personas, tiene constantemente un acceso, teniendo que marcharse. Tolera perfectamente el calor, por ejemplo, una calefacción alta, el verano, etc.; tolera muy bien el esfuerzo, puede estar en un lugar cerrado sin inconveniente; pero cuando en este sitio hay mucha gente, ya no lo resiste. Ultimamente que ha mejorado de sus otras alergias, ha comenzado a tolerar el cine, pero yendo a cines poco concurridos y a la sección de la tarde; si en ésta hay mucha gente o va a la sección de la noche, como si hubiera en la atmósfera más substancia exhalada por el hombre, entonces tiene el acceso.

En ste caso tengo la seguridad, por el estudio del enfermo, de que no se trata de una reacción psíquica. Así como, en cambio, otro enfermo que nos consultó por semejante achaque, aparición de ahogo en toda atmósfera cargada por la presencia de muchas personas, por los caracteres del acceso pensamos que se trataba de una cosa puramente psiconeurótica: reacción de angustia.

¿Cómo explicar estos casos de sensibilidad a los sitios cerrados y muy concurridos? Actualmente existen las experiencias en cobayas de Sewall y Gutstein en apoyo de una posible sensibilización al aire respirado. Estudiando estos autores las causas de las molestias que aparecen a los sujetos que permanecen en una atmósfera cargada por la presencia simultánea de mucha gente, y descontando en estos casos el efecto del enrarecimiento en oxígeno, de la acumulación de carbónico y del calentamiento, piensan en la posibilidad de que existan en el

aire respirado substancias exhaladas con él en abundancia a las cuales cabría una sensibilización; encerrando cobayas en atmósferas poco ventiladas y conteniendo numerosos individuos de su especie, y después de observar que lo soportan bien, suspendiendo las pruebas unos quince días, al ponerlos en semejante atmósfera de nuevo tienen fenómenos asmoides, disnea, etcétera, indicadores de una reacción de sensibilización. Es preciso estudiar más este problema, que es muy interesante, del que actualmente nos ocupamos nosotros. Se debería no sólo averiguar la naturaleza de esa substancia, sino además la posibilidad de que recogida y concentrada en el polvo de las habitaciones, condicionara, al menos en parte de los casos, las reacciones al mismo.

Sánchez Cuenca y yo hemos hecho un extracto del aire del teatro Pavón después de la última sección de un domingo, pasando por nuestro aparato de ventilación el aire. Con dicho extracto hemos probado muchos asmáticos, habiendo obtenido una sola reacción intensa en un señor que tenía accesos siempre que iba al teatro; en otros casos, sólo alguna reacción débil poco demostrativa.

Cabe también otra explicación aquí, y es la del éxtasis calórico como causa del disconfort en tales sitios. Pottenger ha insistido mucho en eso, en la falta de movimiento del aire y su sobrecarga calórica y de humedad; por lo demás, los alérgicos parecen más sensibles a estas influencias de los cambios en las constantes físicas del medio, por lo cual podrían entrar en el capítulo de las alergias físicas.

Significación del término "alergia física".

Este término ha sido propuesto por *Duke* para designar los casos en los que aparece una reacción clínica de tipo alérgico: el mismo cuadro que otras veces vemos desencadenarse por motivos alergénicos, pero simplemente como consecuencia de la acción de variaciones físicas del ambiente o en una región del paciente. Comprenderíanse, por tanto, los casos de hipersusceptibilidad para el calor, el frío, la humedad, la presión, etc.

Todo cambio a estas constantes del medio repercute eviden-

temente sobre el ser humano, por estar sus características en cierto independizadas de las del cosmos; el ejemplo de los cambios de temperatura es el más elocuente. El animal homeotermo exige la puesta en juego de una serie de mecanismos reguladores en los momentos en que la temperatura ambiente se eleva o desciende, cuyos mecanismos se agrupan en esencia en dos principales capítulos: de un lado, el de la producción, y de otro, el del escape de calor. Si las temperaturas ascienden por encima de las posibilidades de regulación o se hacen más bajas de las que el organismo está capacitado para contrapesar, aparecen una serie de trastornos que, en general, pueden llamarse "efectos morbosos de las temperaturas extremas". Pero, en cambio, existen personas que podemos llamar sensibilizadas para el calor o el frío, en las cuales, aumentos o descensos respectivamente de la temperatura que no son seguidos de ningún fenómeno en el sujeto sano, no se toleran, apareciendo una serie de síntomas variables, pero principalmente cutáneos (urticaria, edema angioneurótico, etc.).

De todas formas, comencemos por hacer constar que los trastornos que en estos sujetos despierta el agente físico en cuestión no tiene solamente una anormalidad cuantitativa, de aparición para temperaturas tolerables por el hombre normal, sino además cualitativas, porque no se trata de los mismos fenómenos acentuados, sino de otros nuevos. El sujeto hipercalentado o sometido a un frío intenso no responde, en efecto, por una urticaria ni por el edema monstruoso de las regiones expuestas. La anormalidad de la respuesta y la facilidad para determinarse por influjos mínimos es lo que pone en primer término en relación estos fenómenos con los estados alérgicos para una substancia, y en este sentido estaría autorizado el término "alergias físicas". Por otra parte, existen trastornos generales en estos casos por la acción de la variación física de orden general que evocan perfectamente los similares de las alergias químicas: leucopenia (reacción hemoclásica), eosinofilia, variaciones del tono vegetativo, hipotensión, etc. También muy frecuentemente tales pacientes no son sensibles solamente a la variación física, sino a un alergeno bien filiado, existiendo la misma respuesta bien desencadenable por la una o la otra influencia. Y, por último, en la historia de estos enfermos de alergia física se hallan con notable frecuencia antecedentes de una alergia de otra naturaleza (polinosis, asmas, susceptibilidades medicamentosas o alimenticias, etc.) en la familia.

Hipersensibilidad lumínica.

Tratamos de comienzo este caso particular por tener una evidente individualidad, en nuestro concepto, dentro de las alergias físicas. Unos sujetos son más sensibles y otros menos, dentro de lo que aun se puede reputar normal, a la acción de los rayos solares, correspondiendo estas diferencias a condiciones de raza, de constitución (rubios y morenos), abundancia de pigmento, etc. La aparición del eritema solar (por la acción de las radiaciones terminales, químicas, del espectro), o la vesiculación, y de los trastornos generales, malestar, decaimiento, hipotensión, náuseas, etc., exige en unos sujetos más y en otros menos espacio de tiempo para producirse; pero estas diferencias son, en términos finales, explicables por la aclimatación, la riqueza en pigmentos, su movilización, etc.

En los sujetos que podemos llamar alérgicos para la luz solar, los fenómenos que aparecen son principalmente urticarias, dermatitis, edema angioneurótico (verdadera urticaria gigante) o hidroas. La influencia solar se conoce algunas veces solamente por aparecer estos fenómenos principalmente en los sitios de mayor actividad solar (sitios despejados y de altura), y en el verano preferentemente; pero otras veces, y son éstos en los que las cosas están más claras, en todo tiempo, y rápidamente en cuanto se expone a la luz del sol una determinada región de la piel.

La sensibilidad de la piel a la luz depende, además, verosímilmente, de la riqueza en substancias fotoaceptoras del organismo. Neuberg ha estudiado muy fundamentalmente las acciones de estas substancias que aun en pequeñas cantidades circularían por la sangre. En la química fotográfica tienen una notable importancia activadora, y en el organismo, igual; la experiencia fundamental de Schläpfer, probando que la sangre ex-

puesta al sol es capaz de impresionar la placa fotográfica, aunque sea débilmente, y las de Engelmann, probando las mismas alteraciones en la retina de las ranas cuya cabeza estuvo sumida en la obscuridad, exponiendo en cambio al sol alguna de sus extremidades, que en aquellas cuyos ojos fueron expuestos a la acción lumínica, prueban la existencia normal de fotoaceptores en la sangre circulante; no se sabe si éstos son solamente los pigmentos o hay también otras substancias (Abderhalden, aminoácidos) rapaces de actuar en el mismo sentido. Perutz, Betz. etcétera, han insistido en el papel principal de las porfirinas en este sentido. La invección de eosina o de porfirina produce semejantes efectos, debido a su común propiedad, y Pincussen declaró haber podido influenciar las combustiones de los hidrocarbonados por la invección previa de eosina en vena y la aplicación posterior de radiaciones ultravioladas. Actualmente, la hidroa vacciniforme, hidroa estivalis y ciertas eritrodermias de hipersensibilidad solar suelen ponerse en cuenta de un estado de hiperporfirinemia atenuada, habiendo estudiado numerosos autores (Gunther, Borst, etc.) las graves consecuencias que se siguen de una hiperporfirinemia intensa. Betz se inyectó a sí mismo 0,20 gramos de porfirina y quedó sensibilizado para la acción del sol, teniendo al ponerse bajo su acción una reacción edematosa vesiculosa, y en el brazo, por la radiación ultravioleta, una úlcera y escara bastante profunda y de muy tórpida cicatrización. La sensibilización duró varios meses, a pesar de que la porfirina había desaparecido de la sangre y de la orina poco tiempo después de la invección.

Los casos de urticaria solar son, por lo demás, extraordinariamente raros, y no creemos que corresponda en realidad su estudio al de las alergias físicas, aceptando, como lo hacemos por ahora, que su génesis debe orientarse en el sentido de la existencia de substancias fotodinámicas en la sangre y en los tejidos de estos enfermos. En cuanto a los casos que cita *Much*, de sensibilidad especial o idiosincrasia para la luz de luna, corresponden al terreno de lo anecdótico.

Hiperestesia al frío y sus modalidades clínicas.

La hipersensibilidad existente para el frío en algunos sujetos en los que fácilmente éste es capaz de producir reacciones anómalas, es la más extendida en mi experiencia de las alergias físicas. Distingamos el caso de los sujetos que por la acción de un enfriamiento fácilmente responden a él con una bronquitis febril, coriza infeccioso, etc.; este tipo de sensibilidad no nos corresponde aquí estudiarle (véase la obra de Sticker, que trata fundamentalmente este problema), porque no nos referimos sino a las modalidades francamente alérgicas de la acción del frío, y no creemos que lo sean esas manifestaciones. Duke establece una relación entre todas estas cosas, afirmando que se trata de reacciones del mismo tipo que no sólo se exhiben en la piel, sino en todos los órganos, que pueden llamarse "del enfriamiento" por ser los lugares de expulsión del calor, mucosa respiratoria y piel, siendo la infección una cosa secundaria. Nosotros no pensamos lo mismo; aunque indique una cierta labilidad vegetativa y una tendencia a responder vivamente en la mucosa respiratoria, en esos enfermos no se hallan los caracteres de la respuesta alérgica ni en lo general (falta de eosinofilia, etc.) ni en lo local. Además, en los enfermos de alergia al frío puede no verse, como en efecto pasa casi siempre, la menor tendencia a los catarros bronquiales. Existen, eso sí, en enfermos alérgicos para el frío asmas desencadenados a frigore, e incluso podemos, experimentalmente en alguno de ellos, simplemente enfriando sus extremidades, desarrollar fenómenos respiratorios, pero de otro carácter; son paroxísticos, espásticos y fuertemente exudativos (coriza espásticohidrorreico, asma).

Con todo, la manifestación más importante de esta hipersensibilidad es en la piel, en forma de urticaria (urticaria hiemalis). De la urticaria por el frío tenemos numerosas observaciones, refiriendo aquí como ejemplo algunas:

Un estudiante de Medicina, en nuestro anterior servicio de la Faultad de Sevilla, tenía todas las mañanas durante el invierno una urticuia que se le pasaba al entrar en clase, para reaparecerle cuando salim al patio y pasársele nuevamente al entrar en otra clase; pasada la mañana, a menos que hiciera mucho frío, no volvía a tener manifestación alguna; la urticaria era limitada a la cara y a las manos, marcándole en su acmé el límite del sombrero, es decir, no aparecía sino en las regiones expuestas al frío. En este sujeto pudimos, viéndole en plena urticaria al llegar de la calle, hacerle desaparecer la erupción instantáneamente al colocar las manos sobre un mechero de Bunsen a cierta distancia; una vez desaparecida toda señal, la sumisión de las manos a la corriente del grifo determinaba instantáneamente una urticaria que limitaba exactamente el sitio mojado. La numeración de leucocitos daba un descenso notable bajo la acción del frío, con eosinofilia. La restante exploración no daba nada positivo.

Un caso muy curioso es el de una enferma de nuestra policlínica que refería la aparición de una urticaria durante los días fríos de invierno al levantarse por la mañana; en el momento de echarse fuera de la cama, dicha urticaria limitábase exactamente al nivel de la camisa, en las piernas, no afectando las manos ni la cara; sometidas sus manos a la acción del frío, no logramos producir la urticaria; en las mismas piernas, la urticaria se desvanecía a partir del momento que se ponía las medias, y en el resto del día ya no aparecía; esto hacía pensar que en esta enferma la acción del frío no se marcaba por una determinada temperatura, sino por el cambio brusco; así se explicaba que en la cara, no abrigada en la cama, ni en las manos, apareciera nada, sino solamente en las piernas; ahora bien: haciéndola meter las manos en agua muy caliente e inmediatamente trasladándolas al agua fría, pudimos, en el curso de una lección, demostrar la aparición de una fuerte urticaria.

Este hecho de ser más bien que una determinada temperatura el cambio desde un régimen cálido a otro frío el proceso activo, explica el siguiente caso, que en un principio me pareció muy desconcertante:

Un señor de anterior buena salud, que desde hace unos dos años no puede ir al teatro ni al café en los inviernos, porque al salir siente fuertes picores y le aparece una fuerte urticaria, que le dura hasta que se acuesta; es tanto más extraño esto cuanto que, siendo cazador, va en pleno invierno, por las mañanas temprano, al campo, de caza, y no le pasa, aunque esté expuesto al frío, la menor molestia. La prueba de provocación con hielo es negativa; pero, en cambio, es fuertemente positiva, dando paso a una fuerte erupción urticarial, cuando le ponemos previamente al calor. Así se explica que solamente cuando había un cambio brusco de la atmósfera cálida del café o del teatro a la calle fría, tuviera la urticaria.

Difíciles son de marcar las diferencias entre la urticaria y el edema angioneurótico; Piness propone diferenciar entre el edema de Quincke, en la forma clásica, con cierta lentitud de aparición y más delimitada localización, y el edema angioneurótico como fenómeno múltiple de edema rojo, de aparición brusca, que puede considerarse simplemente como placas urticariales de gran tamaño. De este tipo eran las manifestaciones en dos de nuestros casos:

Una enferma que vive en Madrid y que desde hace un año tiene todas las mañanas, al salir de la cama, un abultamiento en la frente, grande y voluminoso, que, comenzando como una placa roja, se acentúa hasta el punto de llenar casi toda la frente, soliéndole desaparecer pronto. No aparece todas las mañanas, pareciendo que hay alguna relación entre su aparición y la temperatura exterior. A la exploración le hallamos eosinofilia, sensibilidad para el frío fácilmente desencadenable, pero con la curiosidad de no necesitarse hacer la aplicación para que aparezca la respuesta siempre en ese sitio; así se explica por qué suele ser al salir de la cama cuando aparece el proceso. Además, hallamos una sensibilidad para el pan de trigo en esta enferma.

En forma de grandes verdugones por todo el cuerpo era la reacción de otro enfermo observado por nosotros, sin más particularidad.

El eritema nudoso, acerca de cuya naturaleza tanto se ha discutido, puede aparecer también como consecuencia de este tipo de sensibilizaciones:

Una señora, de Palma de Mallorca, que suele pasar los inviernos en Barcelona, donde tiene todos los años una afección molestísima, consistente en la aparición de nódulos duros, con enrojecimiento de la piel, muy dolorosos a la palpación, pero también espontáneamente, dificultándole los movimientos; desaparecen y salen otros nuevos, y se multiplica este fenómeno hasta la llegada de la primavera, en cuya época desaparecen totalmente hasta el año siguiente. Fué diagnosticada por Azúa de eritema nudoso, y sometida a tratamientos que no le han mejorado nada; bien explorada esta enferma, no ha dado ninguna cosa anormal, ni a exámenes de sangre, ni de metabolismo, ni de nada. Dedujimos, por el interrogatorio, que es un caso de alergia física; tenía eosinofilia; aparecían positivas las pruebas farmacológicas de la piel, sin hallar, en cambio, sensibilización a ningún alimento; a la prueba de provocación por el hielo no respondió; pero no la pudimos seguir ex plorando a esta interesante enferma porque se ausentó.

Manifestación muy clara de la alergia por el frío, que debe por eso mismo ser incluída aquí, es el reumatismo muscular agudo miogelósico.

En otro trabajo anterior hemos expuesto ya nuestro criterio acerca de esta curiosa enfermedad; allí comunicábamos algunos ejemplos muy típicos, en los que la naturaleza alérgica estaba abonada por la aparición brusca, brusquísima en uno de los casos, de la eosinofilia y la leucopenia determinable por el frío y la aparición crítica de los nódulos palpables. La eosinofilia de estos enfermos por la acción del frío (señalada también por los discípulos de *Curchsmann*) tiene un valor considerable. Son demostrativos, por ejemplo, estos dos casos elegidos entre otras numerosas observaciones:

Sujeto de fondo alérgico que ha tenido en dos ocasiones manifestaciones angioneuróticas, al cual se le recomiendan duchas frías por un padecimiento nervioso; al recibir la primera, en el mismo momento de caer el agua fría, intenso dolor en todo el cuerpo, que le deja la musculatura fija en esa misma posición; en la misma actitud en la que le inmovilizaban los dolores musculares fué visto por nosotros, palpándosele los nódulos musculares grandes y dolorosos; eosinofilia; en otra ecasión permanecía un rato la espalda a la acción del frío: dolores intensos en la espalda al mover el brazo derecho; se le palpan en las masas musculares nódulos gordos.

El siguiente caso es más probatorio aún, porque en él aparecían al tiempo el edema angioneurótico y la miogelosis:

Sujeto cuya historia ya publicamos anteriormente en otro sitio, en el cual, a partir de una mojadura, tiene una sensibilidad grande para el frío; ésta se manifiesta, de un lado, sobre su estado general, y de otro, por la aparición de dolores intensos en los sitios expuestos, acompañados de la aparición de verdugones muy intensos y transitorios; en este enfermo pudimos demostrar también la hiperestesia al frío.

El nódulo formado en estos casos en el músculo llamado por Schade de miogelosis es equivalente a una precipitación, floculación coloidal por el frío, indicando una labilidad de su equilibrio coloidal, acerca de cuya naturaleza alérgica tenemos suficientes pruebas.

No se precisa en estos casos de sensibilidad al frío que la

sintomatología aparezca en el invierno; hay, por el contrario, casos en los que solamente aparece en el verano, conforme ha señalado *Duke*, explicándose esta aparente paradoja porque es en esta época cuando, sometidos los pacientes a un régimen de mayor calor, están desentrenados para defenderse contra el frío, y un descenso eventual de la temperatura origina los fenómenos.

Acerca de una temperatura de tendencia alta en estos casos, como ha supuesto *Duke*, no la hemos visto, no convenciendo tampoco los ejemplos que el ilustre autor norteamericano aporta.

Sensibilidad al calor.

En realidad, todo cuanto anteriormente se ha expuesto acerca de la sensibilidad para el frío podría, invertidas las condiciones de aparición, decirse aquí con respecto a la sensibilidad al calor, haciendo también notar que es, más que la temperatura alta, el cambio de régimen térmico, en el sentido de elevación brusca, lo que a estos enfermos perjudica; es ocioso también decir que el calor les es más perjudicial cuando se trata de calor húmedo que cuando es calor seco, porque ya se comprende que en la regulación de la temperatura, la pérdida de calor es más difícil cuanto más húmeda sea la atmósfera. Algunos de estos enfermos manifiestan sus síntomas por el verano, pero es más frecuente que lo hagan en primavera y en otoño; atribuíble esto, según Duke, a la aclimatación durante el verano, explicación que parece muy razonable.

Ahora bien, *Duke* propone identificar la sensibilización para el calor a la

Sensibilización para el esfuerzo.

Existen enfermos en los cuales una determinada manifestación alérgica hace su aparición constantemente con motivo del esfuerzo; la mayor parte de las veces se trata de una urticaria que aparece, por ejemplo, en trabajadores cuando llevan un rato esforzándose. Es cierto que estos accidentes suelen ser comunes a la sensibilización calórica, y entonces podría pensarse en que el aumento local de temperatura creado por el esfuerzo es el que

despierta el accidente; pero, sin embargo, nosotros hemos visto casos de sensibilidad al esfuerzo que no tenían sensibilidad al calor; en un caso nuestro que más adelante referimos, por el contrario, la sensibilidad al esfuerzo iba acompañada de una sensibilidad al frío, desapareciendo, en cambio, sus manifestaciones por la acción del calor.

Duke ha interpretado recientemente estas alergias físicas de un modo muy amplio, no limitándolas a los signos paroxísticos de tipo alérgico de la piel, sino ampliándolas en realidad para una serie de manifestaciones orgánicas. Según él, estas sensibilidades pueden dividirse en dos grandes grupos: por una parte, la sensibilidad al calor y al esfuerzo, y por otra, la sensibilidad al frío y reposo; en los primeros, tanto la elevación de temperatura como el trabajo, sobre todo si éste se efectúa en atmósfera cálida, y más todavía si es además húmeda, origina los más variados trastornos; en tanto que otras alteraciones locales y generales se dejan ver en otros sujetos tanto por la acción del frío como por el excesivo reposo. Siendo antagonistas ambos tipos de manifestaciones, las unas se frenarían por las condiciones de las otras. Así, un enfermo sensible al frío mejoraría inmediatamente por la actividad o el calor, y al contrario. El concepto fundamental establecido por Duke es con respecto a la patogenia de estos estados.

Significación de estos estados, según Duke.

Para él, en realidad, éstos son enfermos de la regulación térmica; del mismo modo que la fiebre puede considerarse como una regulación térmica establecida para una temperatura más alta, como cuando nosotros ponemos alto el graduador de una estufa de cultivos, así en las convalecencias existiría muchas veces un estado de hipotermia, verdadera regulación a temperaturas bajas; para el primero, vivir en la temperatura ambiente es equivalente para un sujeto normal a estar sometido a la acción del frío; para el segundo, la temperatura habitual es ya una temperatura elevada; de aquí que los unos sean susceptibles al calor y los otros al frío. Esta disregulación, que es para él fenómeno fundamental, da lugar a los fenómenos clínicos prin-

cipalmente manifiestos en la esfera de los órganos del enfriamiento (piel y mucosa respiratoria), y al mismo tiempo a fenómenos generales. El síndrome de esfuerzo, tan bien estudiado durante la guerra europea, sería simplemente expresión de una sensibilidad al calor o al esfuerzo. Numerosos estados de enfermedad general, considerados habitualmente neurasténicos, obedecerían simplemente a estas sensibilidades por disregulación térmica primitiva.

Las ideas de Duke no nos parecen aceptables. En primer término, las temperaturas en estos casos no están alteradas como sería preciso suponer; las gráficas que él reproduce de temperaturas algo subnormales en los sensibles al calor están bien dentro de los límites normales, y por otro lado, existen otras personas (nosotros, como todo el mundo, hemos visto muchas personas así) que teniendo temperatura baja habitual, y más baja que el caso reproducido por Duke, no tienen ninguna normalidad de reacción al calor ni al esfuerzo; la sensibilidad al frío tampoco corresponde con temperaturas altas; en sus casos las temperaturas eran normales aproximadamente como en los nuestros; pero la comparación tampoco es exacta: jamás aparecen alteraciones semejantes en enfermos aun altamente febriles por el enfriamiento; en la balneoterapia de los tíficos tendríamos un ejemplo. ¿Por qué estos enfermos no habían de exhibir síntomas semejantes? Por otro lado no da prueba ninguna de la afirmación.

Para interpretar la génesis de estos estados es preciso un estudio más prolongado del problema, siéndonos muy importantes los trabajos de *Lewis* y sus colaboradores, resumidos en la interesante obra recientemente publicada por este autor. Ellos estudiaron sobre todo

El dermografismo y la urticaria mecánica.

Las relaciones de ciertos estados de fácil urticariación al roce y los estados alérgicos fué establecida ya por *Strumpell*, que hablaba de la frecuente coincidencia de asma y urticaria factitia. El dermografismo intenso es un atributo muy frecuente de los estados alérgicos, como veremos al estudiar la fisiopato-

logía de la piel en los alérgicos. Existe en general una hiperexcitabilidad capilar en estos casos, con una respuesta fácil a diferentes agentes en el sentido de una intensa dilatación y exudación; la hiperemia de un lado y la exudación de otro constituyen estadios sucesivos del efecto de estos excitantes. Ya en el sujeto normal podemos determinar una raya roja sobre el punto de la piel excitado, que corresponde a la dilatación capilar; pero esta raya roja tiene una limitación y una duración determinada; en cambio, en ciertos sujetos el enrojecimiento en los puntos de presión es más intenso y se extiende más: hablamos entonces de dermografismo positivo intenso; numerosos estados ofrecen esta peculiaridad colateralmente en general, siendo todos aquellos que se acompañan de una labilidad especial vegetativa, así en los hipertiroideos, en los disovarismos, etcétera. Muchas veces, como manifestación local de la enfermedad de un órgano, se establece comparable en absoluto a las zonas de Head esta hiperestesia cutánea delimitada; Marañón ha señalado la importancia de la mancha roja tiroidea, y nosotros hemos visto en los tuberculosos o en los enfermos aórticos muchas veces un dermografismo más exagerado en la zona correspondiente; a otras pruebas funcionales de la vascularidad cutánea responden semejantes enfermos con igual viveza que a la exploración mecánica; por ejemplo, a las pruebas de la pápula con agua, morfina, adrenalina, etc. En general, en los alérgicos, según nuestras investigaciones, se da esta manera viva, erética, de responder la piel, como se da también en los hipertiroideos, en los tuberculosos, con otros síntomas de la alergia fímica, etc. (Véase también Curchsmann, Groer, Hecht, Muller, Moog, etc.)

Puede, pues, hablarse de un "eretismo cutáneo" en ciertos enfermos, en los que la traza dermográfica es más intensa o duradera de lo normal. Pero cuando este eretismo es más intenso, aun aparecen los fenómenos exudativos concomitantes con mayor intensidad, dominando entonces el carácter papuloso de la reacción, que puede constituir incluso pápula muy grande, y en último extremo, una vesícula. Para la rar esto es preciso, o una intensidad y preexistencia notable del excitante, o una hipersusceptibilidad a la acción mecánica.

Un hecho interesante, señalado ya por Ebbecke, es la fatigabilidad del fenómeno; en efecto: una vez obtenida la reacción intensa y desaparecida ésta, si repetimos el mismo excitante, la reacción que se obtiene es menor, hasta llegar a no obtener ninguna; lo mismo ha señalado Lewis con sus colaboradores. La hipersensibilidad cutánea al trauma mecánico puede tener diferentes intensidades, desde un simple dermografismo intenso hasta la aparición de pápulas de diferente tamaño, por la presión, aunque no sea intensa. Hay en estos casos verdaderas urticarias y edemas angioneuróticos por presión; algunos pacientes se quejan de la aparición de una urticaria en todo sitio donde aprietan; por ejemplo, en la cintura, en el cuello, etc., que, sobre todo en las mujeres, es muy molesto; entre éstas tenemos un interesante caso de urticaria y edema angioneurótico que no renunciamos a describir:

Una señora de un pueblo de la provincia de Toledo tuvo en un embarazo una urticaria intensa, continuando dicha urticaria durante todo el embarazo para desaparecerle una vez dado a luz; en los embarazos siguientes se ha repetido el fenómeno, viéndola nosotros en este último y hallando a la exploración una sensibilización para las acciones mecánicas. Pero lo más interesante es que la mínima presión sobre su cuerpo desarrolla en esta enferma un enrojecimiento pruriginoso primero y un abultamiento después, que llega a tener notables proporciones; su urticaria aparece, desde luego, en los sitios de presión; pero este edema angioneurótico se amolda tan bien a la presión, que la primera vez que la vimos llevaba en los muslos la marca de haber traído en el coche sentado a su hijo en su regazo. Es interesante hacer notar aquí que, habiéndola inyectado recientemente suero antidiftérico, tuvo un típico choque anafiláctico que puso en grave situación su vida, del cual salió por un tratamiento enérgico y oportuno.

La rapidez de aparición y desaparición de estos fenómenos era muy clara en otra enferma de nuestra observación:

Una señora de cincuenta y dos años, de Madrid, que está en climaterio desde estos dos últimos, y coincidiendo con ellos tiene unas urticarias intensísimas, que al principio creyó en relación con la toma de mariscos, porque se repetían constantemente con ellos, pero que actualmente aparecen haga la alimentación que haga; es muy interesante también que en todo sitio donde se aprieta le salen, hasta el extremo de marcarse con urticaria el brazo cuando la cogen de él, la cintura, etcétera; a la exploración, encontramos una respuesta muy intensa con ex-

tracto de pan de trigo y a las pruebas farmacológicas anespecíficas de la piel. Todos los demás alimentos son negativos. Pero por la presión en los brazos, o por el rascado de intensidad media, determinamos la aparición de típicas pápulas de urticaria rodeadas de un gran halo rojo que rápidamente desaparecen.

El mecanismo de producción de estos fenómenos ha sido interpretado por Lewis y los suyos del siguiente modo: la excitación traumática liberaría en las células de la piel una substancia que, actuando sobre los capilares, determinaría la dilatación capilar y la exudación. Esta substancia sería semejante a la histamina, con la cual, según sabemos desde los trabajos fundamentales de Eustis y de Eppinger, se puede determinar urticaria en la piel de los sujetos normales. La acción de la histamina, bien estudiada sobre todo por Dale y su escuela, se acomodaría muy bien a la índole de los fenómenos. Por no poder probar sin embargo que sea en efecto histamina lo que se libera, Lewis llama substancia H a este producto; la secreción del mismo correría a cargo, no del endotelio capilar, sino de las células epidérmicas no cornificadas. Lewis y Grant no han podido determinar con el líquido exudado de una de estas vesículas reacciones iguales en otros puntos, ni han podido demostrar allí esta substancia presumida, sin duda por su pequeña concentración. En cambio, determinando el fenómeno en una zona amplia, han producido efectos histaminoides en todo el organismo (hipotensión, enrojecimiento de la cara, y aun hipersecreción gástrica, según Kalk).

La importancia de estos estudios es considerable, sobre todo por ser un paso más hacia la confirmación de que estas alergias físicas sean la consecuencia de la liberación de ciertas substancias por la acción del trauma sobre los tejidos; idea ya expuesta anteriormente por numerosos autores, entre otros, por Bayliss, Duval y el mismo Duke en trabajos anteriores.

Aplicación de estas ideas a las otras alergias físicas.

De la misma manera que para el caso particular de la pápula mecánica cabe pensar, con *Lewis*, que se trate de la liberación de substancias que originan el fenómeno, podría pensarse algo semejante en las otras alergias físicas. En lo respectante a la

acción del frío, recientemente Hornton y Brown han estudiado seis casos de alergia para el frío, atendiendo a las modificaciones del estado general. Sobre la piel apareció palidez durante la aplicación, y luego, enrojecimiento y edema, con aumento de calor local en las manos sometidas al enfriamiento; pero todo esto acompañado de caída de la presión sanguínea, aumento brusco en la frecuencia del pulso, enrojecimiento de la cara y tendencia al síncope, pasando todo esto entre quince y treinta minutos. Toda esta reacción, que los autores llaman acertadamente "histaminoide", sería una prueba de que por la acción del frío en estos sujetos alérgicos se determina la aparición de substancias histamínicas o similares, que producen localmente los efectos de hiperemia y exudación, y desde un punto de vista general, los mismos efectos de la histamina, o sea, por tanto, resultados muy similares a los del choque anafiláctico.

En un caso de urticaria de esfuerzo, Pasteur, Vallery-Radot, Blamoutier, Carrie y Laudat observaron que el esfuerzo no solamente se acompañaba de urticaria, sino de un verdadero choque intenso, teniendo este hallazgo una semejante significación. En el capítulo de urticaria estudiamos estos hechos con mayor detalle.

Si esto es así, debemos pensar en que los productos todos de la fatiga muscular tienen una acción secundaria sobre el resto del organismo, cuyos detalles, no por poco conocidos actualmente, son menos interesantes; entre ellos se encontrarían quizá las substancias histaminoides; pero es muy verosímil que no sean las únicas; por nuestra parte, hemos prestado Sánchez Cuenca y yo atención al ácido láctico. En sujetos poco aptos para esfuerzos musculares, con fatigabilidad fácil y fenómenos generales intensos como consecuencia del esfuerzo, hemos hallado un defecto en la resíntesis del ácido láctico, verdadera "miastenia minor", que describíamos en otro trabajo. Pero en un enfermo que antes hemos mencionado, sensible al frío y al esfuerzo, pudimos hacer observaciones interesantes a este respecto:

Sujeto E. C. que estuvo en una charca una tarde y después tuvo algún acceso febril de tipo francamente palúdico, que desapareció todo con quinina, y aunque no ha vuelto a tener ningún acceso febril, le ha sa-

lido un bulto en el hipocondrio izquierdo; desde entonces todas las mañanas este invierno tiene, al sacar los brazos de la cama, urticaria intensísima, limitada a la porción expuesta; tiene a la exploración una esplenomegalia palúdica sin fiebre ni por provocación. Desde el punto de vista de su urticaria, que es lo que interesa ahora, ésta se le puede determinar siempre teniéndole los brazos abrigados y exponiéndoselos al aire ambiente; también se le desarrolla si se le hace efectuar un esfuerzo en el ergógrafo, y esto aunque tenga los brazos abrigados, no limitándose entonces a éstos, sino siendo más general. Por el enfriamiento en hielo, hacemos aparecer la urticaria, que, en cambio, no le desaparece por la aplicación de calor; si la exposición de los brazos, en lugar de hacerla con éstos hacia abajo, se efectúa poniéndolos en alto, la urticaria no aparece; no hallamos en la exploración ningún otro dato; las cutirreacciones a diferentes alergenos son negativas, incluso a un extracto de bazo; con la urticaria aparece eosinofilia constantemente, y por capilaroscopia, una gran dilatación de los capilares. Para establecer la relación entre el efecto del esfuerzo y la utilización del láctico, se hacen las determinaciones según nuestra costumbre, encontrando estas cifras: 13-39-22, lo cual supone una hiperlactacidemia de esfuerzo y un retardo de recuperación; la acción del frío eleva la lactacidemia desde 14 a 25; entonces observamos que basta la ligadura del antebrazo para determinarle una urticaria intensa al tiempo que se eleva la cifra del láctico en la sangre. La inyección de una solución de lactato sódico produce una intensísima urticaria acompañada de intensas molestias de estado general.

Este caso interesantísimo demuestra que el ácido láctico resultante de la actividad muscular puede dar lugar a estos fenómenos de alergia para el esfuerzo.

En resumen, el mecanismo de las alergias físicas deja aún mucho por conocer; pero deben tenerse presentes las siguientes posibilidades de génesis:

- a) La acción del agente físico es más intensa que en el normal, por la existencia en el alérgico de substancias que sensibilizan al organismo: tal es el caso de sensibilidad para la luz solar, donde las substancias fotoaceptoras, aumentadas en la sangre y tejidos de estos sujetos, producen su hiperestesia.
- b) El trauma físico determina la producción de substancias histaminoides por ciertas células del organismo que originan los fenómenos locales y generales: caso del dermografismo intenso (urticaria factitia), de la sensibilidad a la presión, y en parte de la sensibilidad al frío y al esfuerzo.

c) Según nosotros hemos visto en el citado caso, entre las otras substancias de la fatiga muscular, el ácido láctico podría explicar los fenómenos; la sensibilidad al esfuerzo, y en ocasiones a los cambios de temperatura, no sería sino sensibilidad a las substancias de fatiga, como lo demuestra el hecho de poderse reproducir por el éxtasis simplemente.

Queda aún una posibilidad sobre la que hemos insistido: en los animales sensibilizados el desencadenamiento del choque, una vez facilitada esta vía de efección, puede lograrse no solamente con el sensibilizante específico, sino también por otras vías, v entre ellas, por vía física. Esta misma suposición sustentó Widal con sus colaboradores, pudiendo desencadenar por el frío el schock originado por sensibilización a otras substancias; así hemos visto en algunos de los casos citados por nosotros una sensibilización a un alimento, etc., sobre cuya base acaeció la sensibilidad al frío. Rowe ha sostenido recientemente que explorando finamente a algunos de estos enfermos sensibles al frío, con sus dietas de exclusión, halló una sensibilización alimenticia. La negatividad en semejantes casos de las cutirreacciones no es demostrativa en absoluto, pues con las dietas de exclusión ha demostrado este autor, según se dijo, que muchas sensibilizaciones que pasan desconocidas por no dar cutirreacción positiva, se demuestran con estas dietas. La importancia de tener presente esta sensibilización química primitiva, que prepara la ulterior alergia para un agente físico en el sentido que defendíamos nosotros en anteriores publicaciones, es notable, porque es la vía única de mejorar a estos enfermos.

No olvidemos tampoco que en éste como en todo estado alérgico tiene una importancia fundamental el estado del sistema vegetativo; muchas veces la irritabilidad cutánea no es otra cosa que expresión de un disturbio endocrino (hipertiroidismo, estado disovárico, etc.).

Ante un caso de alergia física deberemos, por tanto, investigar, primero, las circunstancias de aparición; en seguida, si hay alguna sensibilización alimenticia o algún alergeno de otra naturaleza, y atender a la total personalidad del enfermo en el sentido endocrino-vegetativo. En cuanto al tratamiento de estas alergias, no corresponde ahora su estudio.

Alergias mecánicas que imitan alergias químicas.

Para terminar este capítulo vamos a referirnos a las recientes investigaciones de Urbach y Steiner, acerca de la sensibilidad cutánea para los granos de cebada. A raíz de un caso con una dermatosis, que se repetía siempre cuando tenía que manejar este cereal, para desaparecer al dejar su contacto, y que habría podido tomarse como una sensibilización a substancias del grano, estos autores han propuesto una interpretación interesante. Estos enfermos, que no dan reacción de sensibilidad a los extractos del grano, no serían sensibles en realidad a las substancias químicas contenidas; la sensibilidad sería simplemente para la acción mecánica de los finos pelitos (tricomas) existentes en el mismo y no contenidos, en cambio, en otros granos. Con productos artificiales que imitan estos tricomas desarrollan estos autores fenómenos semejantes a los del grano. Lo que sería preciso demostrar en estos casos es si, en efecto, la reacción tiene un tipo alérgico o no. Pero es un asunto interesante que precisa ulterior atención.

B) CLINICA GENERAL Y DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS

CAPITULO XV

Sintomatología general de los estados alérgicos.—Estigmas característicos de las alergias.—Condiciones de aparición.—La eosinofilia y otros signos hemáticos.—Alteraciones químicas de la sangre y metabolismo en la alergia.—El equilibrio ácidobase.—Las pruebas vegetativas.—El psiquismo.—Importancia diagnóstica de estos estigmas.

Los estados alérgicos, cuya significación y cuya génesis ha sido estudiada en los capítulos anteriores, tienen una diversa modalidad clínica, según la localización principal de la tendencia (respiratoria, cutánea, digestiva, etc.); pero aparte de estas diferencias fundamentales de uno a otro caso, por ejemplo entre el asma y la urticaria, hay una serie de rasgos generales que se manifiestan en clínica como síntomas comunes a estos estados, cuya comunidad es justamente uno de los hechos que ha permitido su agrupación y conocer la misma patogenia de unos y otros. Por esto, antes de estudiar la sintomatología de cada una de las enfermedades alérgicas, parece necesario hacer un estudio de dichos síntomas comunes.

Por otra parte, muchas de las enfermedades que agrupamos en este libro como alérgicas, aunque sean tales en un gran número de casos, pueden a veces obedecer a otros mecanismos de producción, y es preciso ante semejantes casos no solamente hacer el diagnóstico de la enfermedad, sino también reconocer su naturaleza alérgica, y para ello es necesario que sepamos diagnosticar la alergia por sí, lo cual sólo haremos conocidos que sean una serie de estigmas clínicos que caracterizan a todo enfermo alérgico. En lo respectante a modalidad reaccional en general, ya hemos dicho que estos estados tienen de común, cualquiera que sea su localización, o sea el "órgano de choque", la aparición paroxística del trastorno y la existencia de fenómenos vasculares con hiperpermeabilidad capilar (edema), y la respuesta de las fibras musculares lisas con reacción espástica. Por esto, cuando Bolten propone llamar "paroxismos exudativos" a todas estas afecciones, reconoce dos características principales que los ligan; un coriza espástico, un edema angioneurótico, una urticaria, tienen ambos caracteres de común. Con todo, es necesario señalar que el carácter paroxístico de tales estados no siempre aparece en clínica igualmente claro. El coriza, el asma, la urticaria, el edema de Quincke, la jaqueca, pueden tener este carácter, y de hecho lo tienen casi siempre; pero últimamente se ha averiguado que muchos fenómenos que son desde luego alérgicos, pierden este carácter de paroxismos y alcanzan una situación de torpidez en su curso clínico, que ha hecho durante mucho tiempo mirarles fuera de la alergia; así es el caso, por ejemplo, de muchos eczemas de naturaleza claramente alérgica, y que clínicamente no se diferencian de otros tipos de eczema; así ocurre con las enteritis anafilácticas o alérgicas, que no siempre tienen ese curso agudo con pronta desaparición en relación con el ingreso del alergeno, sino que muthas veces adoptan el tipo de una enteritis o colitis cualquiera. sin que haya otro medio que una exploración profunda y detenida del caso para averiguar el mecanismo alérgico que las engendra.

En cuanto al fenómeno exudativo, realmente es un carácter que no falta en los estados alérgicos, si bien su intensidad sea variable; para Coca es el edema local en el órgano de choque el carácter fundamental de estos estados. Si esto es cierto, lo que no se puede aceptar es que todos los demás fenómenos de los alérgicos sean derivados de éste; ya dimos anteriormente razones por las cuales se comprende que el espasmo muscular liso

es un carácter esencial de la respuesta cuando el órgano de choque es uno que contiene esta musculatura, y allí vimos que existían pruebas indudables de la independencia de esta respuesta, y su constancia no solamente en el asma, sino también, por ejemplo, en las respuestas alérgicas del aparato digestivo, etcétera. In vitro como in vivo existen numerosas pruebas de ello.

A estos fenómenos fisiopatológicos esenciales de las enfermedades alérgicas se unen, desde un punto de vista clínico, síntomas que las caracterizan. Es verdad que tanto el edema local como el espasmo, no solamente por vía alérgica pueden determinarse; lo demuestra el caso de una colitis no alérgica que también comprende ambos elementos, o de una urticaria por intoxicación por los pescados que, aun no siendo alérgica, es paroxística y exudativa; de aquí que si los mencionados son indicios de la posible naturaleza alérgica de un trastorno clínico, antes de afirmarlo exceptuando otras posibles causas, es necesario revisar si el sujeto es o no un alérgico, es decir, si tiene lo que podemos llamar

Estigmas de la alergia.

Rackemann, en un reciente trabajo de conjunto, establece como caracteres comunes de las alergias los siguientes:

- 1) El tipo de la enfermedad.—En efecto, sospechamos desde el primer momento la alergia, cuando el sujeto viene a consultarnos por un asma, una urticaria, etc., y no lo sospechamos cuando se queja de trastornos que no suelen ser de origen alérgico.
- 2) La coincidencia con otro estado alérgico.—Ante un sujeto con urticaria, v. gr., que simultáneamente tiene un coriza espástico o un asma, es más verosímil, desde el primer momento, que aquella urticaria sea alérgica.
- 3) La historia familiar.—Ya hemos dicho anteriormente la gran importancia que tiene la existencia de antecedentes hereditarios de alguna de estas enfermedades; de todas formas, asimismo dejamos sentado entonces que esto no es indispensable.
- 4) Los datos de las cutirreacciones.—Su alto valor es innegable: es necesario hacer el examen funcional de la piel en lo respectante tanto a la sensibilidad específica para los alergenos diferentes como en vivacidad, en general, de respuestas, por existir interesantes estigmas

cutáneos de la alergia, como veremos. Pero también veremos que no bastan a veces las cutirreacciones, sino que es preciso emplear los métodos de exclusión en algunos casos.

5) Eosinofilia.—A continuación la estudiamos. La eosinofilia, si falta, no tiene valor patognomónico; en los estados alérgicos hay épocas en las que la cifra de eosinófilos puede ser normal; ahora bien, en un estado posiblemente alérgico, la existencia de eosinofilia decide mucho en sentido positivo.

En el esquema de Rackemann estaban incluídas las condiciones principales de la alergia; pero existen otros datos que complementan el diagnóstico; a continuación vamos nosotros a estudiar sucesivamente éstos, entre los que, según nosotros, debe separarse: 1) las condiciones etiológicas de aparición; 2) la eosinofilia; 3) otras alteraciones de la química de la sangre y metabolismo; 4) el estado del sistema nervioso vegetativo; 5) el psiquismo; 6) el estado funcional de la piel y sus pruebas diagnósticas, específicas y anespecíficas; 7) los restantes medios diagnósticos que podemos llamar de eliminación.

1.—Condiciones etiológicas de aparición de las alergias.

Los estados alérgicos en general, ofrecen poca diferencia de frecuencia con respecto al sexo, puede decirse que a ambos afectan con semejante frecuencia; sin embargo, dado el papel favoreciente de ciertos disturbios endocrinos para la aparición de estos estados, o la revelación clínica de su estado larvado, es lógico que en la mujer se hallen algo más a menudo, sobre todo ciertos de ellos, las manifestaciones cutáneas principalmente. En lo tocante a la edad de aparición, ésta es dependiente de muchas circunstancias. Estados alérgicos de todas formas pueden aparecer en cualquier edad; pero es evidente que en las edades avanzadas se hacen con menor frecuencia; la máxima frecuencia parece estar en primer término en las edades entre los diez y los veinticinco años y en los primeros años de la vida; su frecuencia va disminuyendo sucesivamente a medida que el sujeto envejece, experimentando un pequeño ascenso temporal en la mujer en las edades de climaterio. La causa es lógica: en primer término, ya sabemos que la herencia tiene

una importancia notable en la disposición alérgica, y es lo más natural que esta tendencia hereditaria halle ocasión de revelarse antes en vez de seguir larvada para aparecer en épocas más avanzadas; la probabilidad va, pues, por este lado a la aparición precoz; Cooke y Spain han averiguado, además, que hay en la herencia un factor de transmisión de la época de aparición, punto sustentado por Coca también, siendo la mayor confluencia de factores positivos, mayor carga hereditaria, el principal determinante de la aparición precoz; entre los casos estudiados por dichos autores, aquellos que tenían herencia bilateral aparecían casi todos antes de los diez años, siendo mayor el procento de los que sólo más tardíamente manifiestan su diátesis, entre los que sólo tienen herencia monolateral. Otra causa determinante de la edad de aparición es la profesión y género de vida del sujeto, porque según ambas cosas la exposición será mayor o menor; supongamos, en efecto, dos sujetos predispuestos, de ellos uno trabajando en un molino o teniendo constante contacto con ganados, cuadras, etc., y en cambio el otro haciendo una vida intelectual, menos expuesto a medios con abundantes alergenos; es natural que aparezca en el primero más precozmente. Por esto mismo es lógico que la frecuencia siga siendo mayor en las edades en que se decide el género de vida del sujeto que en aquellas en que la actividad va disminuyendo. Piness y Miller han estudiado la época de aparición de las polinosis en una comunidad minera, que han podido estudiar en conjunto, demostrándose siempre que el mayor procento es de aparición precoz, siendo pocos los que sólo después de mucho tiempo de estar en contacto con la fuente de alergenos, comienzan a tener síntomas. Esta misma conclusión en lo respectante a edades de aparición se deduce de mis alérgicos. Aunque no pudiendo afirmar nada por lo que respecta a la infancia, en cambio entre los enfermos nuestros hay una máxima frecuencia como hemos dicho, entre quince y veinticinco años.

En lo tocante a diferencia de raza importan poco; en realidad, todos los de la raza blanca parecen igualmente predispuestos; en cambio, Coca, Duebert y Menger han señalado su gran rareza entre los indios, como Rackemann entre los negros.

Por lo que respecta a la frecuencia con que en clínica se dan

en estos estados familiarmente como consecuencia de influjos hereditarios, y a la mayor frecuencia en determinadas profesiones y lugares, se deduce del estudio que hicimos de los diferentes alergenos en las páginas anteriores, y no es preciso insistir sobre ello, bastando tenerlo presente porque acentúan la sospecha en cada caso particular de la génesis alérgica; un padecimiento respiratorio, por ejemplo, en un molinero, o un coriza periódico en persona que vive en el campo en una zona rica en polen, o una urticaria en un hijo de asmático, etc., hacen presumir el origen alérgico de los trastornos.

2.—La eosinofilia.

Uno de los síntomas comunes a todos los estados alérgicos que más importancia práctica revisten es éste. La eosinofilia es una reacción hemática común a la penetración de proteínas extrañas en el organismo y aparece en los estados alérgicos en general, como también en la anafilaxia experimental.

Los fundamentales trabajos de numerosos autores (Schlecht y Schittenhelm, Staubli, etc.) así lo probaron desde el primer momento. Desde un punto de vista clínico nos ha orientado sobre su importancia la demostración por Muller de su frecuencia en el asma, de Schittenhelm y Schlecht en numerosos estados afines, de Neubauer y Staubli en las llamadas enteritis anafilácticas, Strubell y Steigert en las conjuntivitis primaverales, y la demostración de estados constitucionales con reacciones peculiares, comprendiendo enfermedades semejantes a las que estudiamos como alérgicas, teniendo todas el síntoma común de la eosinofilia a veces muy elevada, y comprendidas con el dictado común de "diátesis eosinófila" (Staubli, Klinkert, Czerny, etc.). Los ulteriores trabajos han permitido hacer nueva luz sobre su importancia, su génesis, sus oscilaciones, etc., reconociéndose hoy la importancia de este síntoma por todos los que se han ocupado del asunto (Gansslen, Rackemann, Besancon y De Jong, Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier, Jiménez Díaz, Claude y Giroud, Naegeli, Más y Magro, Jiménez Asúa, Tyler Brown, Kammerer, Mayr y Moncorps, Schwenckebecher, etcéte-

ra, etc.). Huber y Koessler afirman su constancia hasta el extremo de considerar que sirven para definir la naturaleza alérgica o no de un determinado proceso clínico, y Besancon y Bernard creen que deben incluirse los casos con eosinofilia y los que no la presenten aunque sus caracteres clínicos sean semejantes. Por nuestra parte, en un trabajo publicado hace ya varios años, dábamos una notable importancia a la eosinofilia en estos estados, considerando esto como un carácter común fundamental a todas las enfermedades que actualmente llamamos alérgicas; a pesar de esto, como veremos a continuación, las oscilaciones que su cuantía sufre en la práctica, hace necesario un estudio detallado, porque simplemente por la falta accidental de eosinofilia no puede dejar de considerarse alérgico un proceso clínico. Exponiendo, en resumen, ya de primera intención el resultado de nuestra experiencia en un total muy alto de enfermos alérgicos, y siendo constante en nuestra exploración de estos enfermos la fórmula leucocitaria, encontramos en general una tendencia a cifras altas de eosinófilos en la sangre, cuya eosinofilia existe siempre si observamos al enfermo en plenas manifestaciones clínicas, pero pudiendo desaparecer en absoluto fuera de sus momentos agudos, cuando no están en contacto con el alergeno; los casos de procesos ciertamente alérgicos, con su alergeno averiguado, en los que no hallamos eosinofilia, son múltiples; ahora bien, cuando estos enfermos son estudiados ulteriormente, se ve constantemente la eosinofilia aparecer al encontrarse en pleno paroxismo. Semejante es también la opinión de otros autores (Storm v. Leeuwen y Noekerk, Pasteur, Vallery-Radot, Claude, Blamoutier y Giroud, Tyler Brown, etc., etc.).

¿Cuál es el mecanismo de producción de la eosinofilia? Ya hemos dicho antes que es un carácter del estado anafiláctico, y más en general de la penetración parenteral de albúminas extrañas; sin embargo, algunos autores han supuesto que no sea directamente ésta, sino la hipertonía vagal que suele acompañarlas, la causa de la elevación de la cifra de leucocitos eosinófilos. En el cuadro de la vagotonía, descrito por Eppinger y Hess, la esosinofilia entra como uno de los síntomas principales; y ha sido principalmente Falta el que ha sostenido que es directamente el hipertono vagal el que la determinaría, fundado

en que la inyección de pilocarpina aumentaría la cifra de eosinófilos, en tanto que la adrenalina la haría descender (Bertelli y
Falta, Higier, etc.). Las investigaciones de Schlecht y Schwenkker, dirigidas en el mismo sentido, dieron, sin embargo, diferentes resultados; la inyección de pilocarpina no produciría eosinofilia alguna, y lo mismo expone como resultado de las suyas
Blok en su tesis doctoral.

Existen, en cambio, numerosos datos demostrativos de que la anafilaxia provoca una reacción eosinófila local y general. Las investigaciones sistemáticas de Schittenhelm y de Schlecht así lo han probado. En el cobaya sensibilizado la inyección desencadenante produce un aumento de la eosinofilia sanguínea, y además en la autopsia se halla un acúmulo peribronquial intenso de células eosinófilas. En el exudado peritoneal obtenido en animales a los que se les sensibilizó primero y se les desencadenó el choque se hallan también eosinófilos en abundancia (Mosckowitz, Kahn, etc.). Más y Magro ha efectuado una serie de investigaciones muy notables y numerosas acerca de este problema, confirmando los hallazgos anteriores y demostrando la estrecha relación entre la eosinofilia y la penetración de las albúminas heterólogas.

Una prueba es, por último, el hecho de hallarse un infiltrado eosinófilo también en las autopsias de los sujetos muertos de asma bronquial, como luego veremos; la reacción eosinófila de la enfermedad del suero, y la provocación de eosinofilia en la proteinterapia, según nosotros hemos visto y Spangler señala constantemente, al extremo de dar el índice eosinófilo como buena guía en el tratamiento proteinterápico anespecífico. La eosinofilia de las parasitosis sería simplemente un indicio de la penetración de sus albúminas. Es dudoso si a los eosinófilos cabe directamente una función defensiva frente a la proteína extraña como, por ejemplo, quiere Mosckowitz, o más bien se trata simplemente de un tactismo especial de los productos resultantes de su acción. De uno u otro modo, lo esencial es que la eosinofilia es un síntoma de dicha penetración y, por consiguiente, de los estados alérgicos.

Frente a algunos autores que hallan la eosinofilia constantemente en estos estados, como, por ejemplo, Besancon y Ber-

nard que dicen que fué superior a 4 por 100 en todos los casos explorados, Rackemann, etc., debe sostenerse que esta cifra sufre oscilaciones en relación con el momento de observación. En pleno choque es constante su existencia (así en el estado asmático en los enfermos de polinosis en la época de contacto en el sensible al polvo de su casa viviendo en ella, en un caso de urticaria en pleno brote, etc.) y tiene un valor fundamental; pero la intensidad de ella no es un exponente de la del proceso alérgico; puede en un caso de alergia respiratoria poco intensa exhibir, en efecto, una notable eosinofilia, y al contrario.

Se ha investigado por diferentes autores si el comportamiento en pleno choque es constante, y se ha estudiado en tiempos poco distantes la evolución de la cuantía de eosinófilos en la sangre, puesto el sujeto en presencia del antígeno. Por nuestra parte hemos observado que la cifra de eosinófilos se eleva siempre en estas condiciones y desde el primer momento. Claude ha investigado también en este sentido, hallando igualmente una elevación desde el primer momento, que va cediendo ulteriormente. Nosotros ésta la hemos apreciado, tanto en los casos de alergia química como en los de sensibilidad física, por ejemplo, al frío; en tales personas hemos visto, como también señala Curchsmann, una elevación desde el primer momento acompañando a la leucopenia. El choque se acompaña de una reacción local en el órgano de respuesta; por ejemplo, en los asmáticos puestos en contacto con el alergeno, la eosinofilia sanguínea va unida a un acúmulo eosinófilo peribronquial y a la exudación de líquido que contiene eosinófilos en abundancia a la luz bronquial; de aquí que la demostración de la eosinofilia de los exudados tenga un notable valor; en el caso del asma, la eosinofilia del esputo veremos que es un dato muy interesante, al que hace ya muchos años dedicaron pacientes estudios Besancon y De Jong. Sin embargo, este acúmulo de eosinófilos en el órgano de choque no es debido a una fijación de estas células en aquel sitio, sino de una movilización de las existentes en la medula ósea. Se ha hablado por varios autores de una eosinopenia sanguínea en los primeros momentos del choque, que sería atribuíble a la fijación de estas células en el foco de respuesta. Neubauer y Staubli la señalaron en el caso de la enteritis anafiláctica, y

Heinicke y Deutschmann para el asma (Kammerer, etc.). Nosotros no la hemos visto (1) y otros autores tampoco la señalan (Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier, Claude, Girod). De todas formas, aunque exista a veces esa breve fase previa, lo esencial es que en estado de actividad de la alergia la eosinofilia es un carácter existente, salvo raras excepciones.

Fuera del acceso, en cambio, muchos autores niegan su frecuencia (Burrage, v. Leeuwen y Niekerk, etc.). Pasteur Vallery-Radot y sus colaboradores vieron en cincuenta y un casos estudiados un 78 por 100 con eosinofilia solamente en el estado de choque, y un 22 por 100 nada más que fuera del mismo conservaban la elevación eosinófila. S. s. Leeuwen y Niekerk ven desaparecer la eosinofilia en los enfermos separados del alergeno para reaparecer con el contacto. Nosotros hemos visto algo semejante, pero existiendo, sin embargo, muchos casos en que fuera del acceso la eosinofilia sanguínea es declaradamente superior a la normal (sobre 4 por 100) o de tendencia alta (3 a 4 por 100).

En resumen: la eosinofilia sanguínea es un dato muy importante en el diagnóstico de los estados alérgicos, debiéndose tener presente que es casi constante cuando el sujeto se halla en estado de actividad de sus manifestaciones, pero existiendo sólo en algunos casos fuera de la misma; un hallazgo positivo, aun en esta situación, tiene mucho valor; un hallazgo negativo, en cambio, nada dice, y observaciones posteriores pueden demostrarla. De todas formas, a seguida de una reacción positiva en las pruebas dérmicas, es lo más frecuente que exista eosinofilia en estos casos, por lo cual aconsejamos hacer la extracción a los quince o veinte minutos después de hacer las cutirreacciones.

Como hemos hecho sistemáticamente el estudio de la fórmula leucocitaria de los enfermos alérgicos, hemos podido observar que la eosinofilia es el único dato constante; en lo restante, lo más frecuente es una fórmula con linfo y monocitosis, como

⁽¹⁾ Coincidiendo con la corrección de estas pruebas hemos hallado un descenso de eosinófilos marcadísimo en una enferma sensible a las plumas parasitadas de su almohada al provocarla un acceso por inhalación.

también ha observado Henrion, pero sin absoluta constancia; la cifra total de leucocitos se diferencia poco de la normal, siendo en pleno estado de choque más frecuente baja. Widal y sus colaboradores, así como Lermoyez en su tesis confirma, daban gran valor a la reacción hemoclásica, y entre ésta fundamentalmente al dato de leucopenia, que bastaría, según ellos, para definirla. Por la escuela de Widal, antes de explorarse sistemáticamente las sensibilizaciones por la cutirreacción, se hacía la prueba hemoclásica enfrente del alergeno sospechado; el procedimiento es, desde luego, de más tiempo y menor fidelidad. siendo, además, de notar que no es absolutamente constante; para que pudiera evaluarse bien debería tenerse presente la existencia normal de variaciones en la cifra leucocitaria, variaciones constantes de bastante amplitud que demostraron Iiménez Díaz y Espejo y G. de Avellaneda con el nombre de "curva de las leucovariaciones", habiendo sido también señaladas después por F1. Sabin y por Glaser. En los sujetos alérgicos nosotros hemos hallado una acentuación de este descenso y ascenso, es decir, una mayor amplitud, siendo lo más frecuente que en presencia del antígeno la curva quede fija cierto tiempo en posición baja. Müller y Petersen han señalado el mismo efecto por la invección intradérmica de proteínas. Es, sin embargo, la investigación de las leucovariaciones y las modificaciones frente al antígeno (fijación baja o hemoclásica de Widal) un procedimiento poco práctico de exploración y un dato poco fiel.

Modificaciones químicas de la sangre.

De todas ellas, las que interesan en primer lugar son las que son exponente de alteraciones en el equilibrio metabólico potasio y calcio.

Por el hecho de ser estos iones antagonistas expresión del estado vegetativo del sujeto, según las investigaciones de *Kraus* y *Zondek*, confirmadas por numerosos investigadores posteriores en sus líneas esenciales, los estudios de química sanguínea en los alérgicos, y más especialmente en el caso particular del asma, se han dirigido especialmente en este sentido. Según el

esquema de los factores vegetativos de dichos autores, el efecto del calcio es superponible al de la excitación simpática, y el del potasio al de la vagal, correspondiéndose asimismo los cambios en el equilibrio ácido-base con el de ambos iones, de forma que un aumento de iones (acidificación actual) equivaldría a un aumento de calcio (Rona Takahashi) y, por tanto, de predominio simpático; en tanto que serían superponibles los efectos de la alcalosis, aumento de potasio o hipervagotonía. Los mismos excitantes provocan un resultado desigual, según el estado en cada caso de los restantes factores; la acción de un fármaco vegetatotropo puede invertirse cambiando la relación calcio: potasio de los tejidos (Sollmán), y lo mismo alterando el equilibrio ácido-base; un ejemplo que interesa aquí más inmediatamente es la observación de Tiefensee, que observa que el efecto broncoconstrictor de la excitación del vago no aparece en los animales acidificando previamente su medio interno.

Siendo un estado vagotónico el asma y procesos alérgicos en general, era de esperar un descenso de la cifra de calcio en la sangre, lo cual contribuiría además a explicar los buenos resultados en estos estados de la calciterapia. Numerosas investigaciones se han encargado de confirmarlo. En el choque anafiláctico experimental hallaron Zuntz y La Barre un descenso de la cifra de calcio, y Schittenhelm un descenso del calcio acompañado de una elevación del potasio contenido en la sangre. Estos datos fundamentales de investigación experimental se confirman en la clínica de los estados alérgicos, habiéndose explorado principalmente el asma, la fiebre de heno, la urticaria y algunas otras dermopatías, edema angioneurótico, etc.

En los estados alérgicos la impresión es casi constante en el sentido de un descenso de la calcemia (Rosembloom, Preiser, Kylin, Billigheimer, Leicher, Pottenger, Brown y Hunter, Novak y Hollender, Sonnenschein y Pearlmann, etc., etc.).

Solamente *Glaser* considera lo típico de estos estados la existencia de amplias oscilaciones, y *Brednow* halla algunos casos con cifras francamente bajas y en otros casos normales. Con el objeto de averiguar el mecanismo de esta hipocalcemia interesan los estudios metabólicos totales del calcio o las curvas de utilización.

Tanto Preiser como Rosembloom han hallado un aumento de la eliminación por la orina en estos estados, a la cual cabría achacar el defecto del mismo en la sangre. El estudio de las curvas de eliminación del calcio después de su administración por la boca o en inyección y haciendo extracciones de tiempo en tiempo, es muy interesante. Glaser se ha referido a oscilaciones más amplias de lo normal, correspondiendo a la labilidad vegetativa de estos casos. Kylin ha encontrado que la rapidez de eliminación del calcio administrado, a juzgar por las curvas, está muy acelerada en los asmáticos. Brednow, en una investigación en serie del problema, declara haber hallado comportamientos variables; en una serie de asmáticos la eliminación se hizo muy rápidamente, al paso que en otros la curva de la calcemia provocada tenía un aspecto normal próximamente.

La comparación de las cifras de calcio con las de potasio, que son, en realidad, lo más interesante, ha permitido averiguar constantemente un desequilibrio en el sentido de dominación potásica; la kalihemia estaría aumentada en tanto descendía la calcemia (Preiser, Genkin y Owtschinski, Kylin); este último autor halla por comparación a la cifra de 2, que viene a ser el cociente normal K/Ca, en los asmáticos, cifras de 2,47 por término medio.

La significación de estas alteraciones de los asmáticos es difícil de establecer actualmente con seguridad absoluta; parece, desde luego, haber una tendencia a la pérdida de calcio por la orina, según hemos visto, y la sangre se desprende rápidamente de la sobrecarga cálcica, el desequilibrio iónico es el que corresponde a un predominio del tono vagal; pero, ¿qué es lo primitivo en estos enfermos, la vagotonía o el desequilibrio iónico? Algunos (por ejemplo, Kylin, Bauer, etc.) han supuesto la existencia de un componente paratiroideo en estos estados; pero desde el momento que en el choque anafiláctico del cobaya, tanto la hipocalcemia (Zuntz y La Barre), como la desviación del cociente K/Ca, se ha observado, no hay necesidad de echar mano de otro componente. Es de presumir, por consiguiente, que el estado alérgico supone una desviación del equilibrio vegetativo en el sentido de predominio parasimpático,

marcándose éste en todos los factores de la batería vegetativa de Kraus y Zondek; representando en esquema estos dos sistemas antagonistas se equivalen de la siguiente forma:

| S | Sistema simpático. | | |
|---|--|----------------------------|--|
| | Sistema nervioso parasimpático Potasio | Idem simpático. Calcio. | |
| | OH (alcalosis) | | |

es, por tanto, de esperar una derivación de todo el sistema con predominio del tono neural, pero con las alteraciones iónicas equivalentes; la alteración del cociente K/Ca sería, pues, en los alérgicos una expresión del vagotono dominante, y, como él, debe tenerse como secundario a la sensibilización, sin que parezca preciso echar mano de otros factores. De todas formas, una alteración provocada por otra vía de este cociente debe repercutir sobre la intensidad de las manifestaciones. Si por algún modo aumentamos la calcemia, habremos modificado el estado humoral en el sentido de disminuir la labilidad de respuesta, aunque el sujeto persista sensible. Si por una causa cualquiera (trastorno endocrino sumado) la desviación del cociente se hace más intensa, las respuestas serán más manifiestas; así podría darse el caso de que un estado alérgico equilibrado se hiciera clínicamente patente.

De otros iones *Preiser* ha hablado de un aumento de eliminación del sodio, y *Veil* ha hecho un estudio muy interesante de las eliminaciones urinarias en los diferentes momentos de los asmáticos, que interpreta en el sentido de una alteración en el equilibrio ácido-base. Según este autor, en el momento del ataque de asma aparece un aumento en la eliminación de ácidos por la orina y un descenso notable de la eliminación de álcalis, siendo, por tanto, el fósforo de la orina más bajo (reacción actual más ácida). Esta acidificación urinaria va acompañada de una eliminación correspondiente de amoníaco, de un descenso en la eliminación de agua y de cloro. Después las cosas cambian y el asmático tiende, en general, a eliminar más álcali y menos ácido, soltando más cloro y agua para, cuando viene el próximo ataque, sufrir una brusca inversión todas esas eliminaciones.

Por comparación, pues, a lo que pasa con la epilepsia, los asmáticos tendrían una alteración paroxística de su equilibrio ácido-base con alcalosis intermitente con el ataque. Kylin ha confirmado los hallazgos de Veil, y otros autores desde diferentes puntos de vista vienen a converger en resultados semejantes. Salvo que en el choque anafiláctico experimental del cobaya Hirsch y Williams han hallado una disminución de la alcalinidad sanguínea, y algunos autores han hablado de una acidificación de los humores en estos estados (Mendeleef, Meijes), casi todos han hallado una desviación en el mismo sentido. Paul y Wiechmann han hallado motivos para afirmar que el ataque de asma es una alcalosis paroxística, explosiva, como acontece con la epilepsia, y Tiefensee ha hecho investigaciones recientes, crevendo hallar también un estado de débil alcalosis, a veces compensada en el ataque de asma. Fundado precisamente en sus hallazgos antes citados del fracaso de la broncoconstricción por excitación del vago cuando existe una acidosis, piensa que la aparición de esta alcalosis intermitente actúa bajo su base, haciendo efectivo el vagotono para provocar el espasmo bronquial; da, fundado en estas experiencias, mucho valor a la hipótesis.

De todas formas, es necesario averiguar bien si la desviación hallada en el equilibrio ácido-base de los asmáticos se extiende a otros paroxismos, alérgicos o no, y en qué momento se hizo la investigación, puesto que todos los estados de hiperventilación se acompañan de una alcalosis que pudiera ser también en el caso del asma simplemente secundaria; por lo pronto, no cabe duda que el ataque de asma debe provocar lógicamente una derivación alcalótica de la sangre. En este sentido, por lo demás de notable interés, son necesarias ulteriores investigaciones.

En nuestro laboratorio hemos encargado a *Franquelo* de investigar este problema. Los hallazgos obtenidos no favorecen el modo de pensar de *Tiefensee*. Es cierto que en el ataque hay una alcalosis, como lo prueban, por ejemplo, estos casos:

| NC | MERE | Sangre. | | Orinz. | | Observaciones. |
|---------|---------|---------|-------|--------|------|--------------------|
| | | PH. | R. A. | PH. | MN. | |
| 6 | Antes | 2,30 | 54 | 5,45 | ,, | Ocho boras antes. |
| | Después | 7,55 | 68,6 | 4,83 | 0.68 | A la media hora, |
| L,, | Después | 7,55 | 71,8 | 5,97 | 0,30 | Immediatamente. |
| 8 | Antes | 7,39 | 52,3 | 5,37 | 0,60 | Siete horas antes. |
| | Después | 7.70 | 88 | 4,50 | 0,25 | A las tres horas. |
| 8 | Después | 2.68 | 81.5 | 4,0 | 0,30 | Immediatamente |

Como se ve, la alcalosis no precede, sino que acompaña al acceso; además, no se pasa con el acceso, sino que persiste unas horas después. Por todo esto creemos que dicha alcalosis es un efecto de la hiperventilación.

Es también probatorio el resultado de la alcalinización que hicimos en varios asmáticos fuera de acceso sin provocárselos por ello; verbigracia:

| NOMBRE | Sangre. | | Orina. | | Observaciones. | Resultado. |
|------------|----------|-------|--------|-------------|--------------------------------|------------|
| | PH. | R. A. | NN: | PH. | | |
| C | 7,30 | 6C | ,, | 5, 9 | Régimen mixto. | Negative. |
| · | 7,39 | 77 | · | 6,0 | 120 grs CO:HNs en seis dias | |
| X 6 | 7,35 | 65 | 44 | 5.5 | Règimen mixto | Negative. |
| 3 0 | 7,38 | 186 | rr | 6,2 | Veinte dias de | |
| | . | | | | COSHNa | |

Ya nos referimos en anteriores páginas al hallazgo, por Meyer Bisch, de un estado de carbonuria desoxidativa en los asmáticos, y recientemente Kahn y Zugsmith, estribados en el aumento del azufre neutro eliminado y en el descenso en la eliminación de creatina, han hablado de un estado de suboxidaciones u oxidaciones imperfectas en estos estados.

Otras alteraciones químicas de la sangre, en realidad, no se han hallado; Rossembloom halló normal el metabolismo del azufre y el del nitrógeno; y de los estudios sobre el cloro, glucosa y nitrógeno restante de la sangre en los alérgicos, efectuado por Ramírez, George y Moses, no resultaron alteraciones estimables.

El metabolismo basal (prescindiendo de la crisis asmática que la modifica por otras razones) no parece experimentar alteraciones constantes; ha hallado un aumento en algunos asmáticos Galup, lo cual podría ser expresión de un factor tiroideo en su génesis, en tanto que Novak hallóle descendido en los casos estudiados de coriza espasmódico. Simpson halla aumentos, aunque no notables, y desde luego solamente en algunos enfermos. El comportamiento en nuestra experiencia ha sido variable; en un caso de asma al cual le medimos el metabolismo, no en pleno acceso, pero con molestias iniciadas, aunque sin disnea, hallamos una cifra altísima (de 68 por 100 de elevación) y, en cambio, este mismo enfermo, dos días después y ya tranquilizado, tenía 5 por 100. En otros casos he podido-aunque no fuera tan intenso—comprobar esta variabilidad del metabolismo basal, siendo también interesante otra enferma con urticaria y una cifra de 34 por 100 de aumento en pleno acceso; Duke, en los alérgicos de causa física que ha estudiado desde este punto de vista, señala algunos casos con oscilaciones realmente enormes. En éste como en otros puntos, el alérgico parece más bien caracterizarse por una variabilidad que le es peculiar. Exceptúanse los casos en los que existe un componente hipertiroideo en los cuales el metabolismo es alto en proporción a la hiperfunción del tiroides. Como demostrar este hipertiroidismo en un alérgico es tan interesante, para el tratamiento tendremos el siguiente criterio: ante un metabolismo alto (por encima de más de 15 por 100) no le daremos gran valor si le obtenemos en estado de sensibilización con síntomas clínicos; en cambio, si está en situación no activa, en aquellos días tendrá un valor evidente como en cualquier otro sujeto, mayor todavía si se repiten cifras semejantes en diferentes días de exploración.

No podemos afirmar si es por la frecuente existencia de un factor tiroideo en los alérgicos por lo que *Oehme* y colaboradores han encontrado una positividad muy frecuente de la reacción de *R. Hunt (resistencia al acetonitrilo);* ésta, que ha sido propuesta en clínica por v. *Bergmann*, a la que él concede un valor de síntoma de la "estigmatización vegetativa", no es de extrañar que ofrezca este resultado.

Son en este mismo orden de cosas, muy interesantes las inves-

tigaciones acerca del metabolismo purínico en los alérgicos, que tenderían a explicar las relaciones de estas enfermedades con la gota, que debe considerarse como una enfermdad alérgica más; pero esto lo trataremos más adelante, dejando aquí sentado que, en general, los alérgicos tienen una perturbación del metabolismo purínico. En 1922 publicamos nuestras observaciones de esta interrelación, haciendo allí constar que en nuestro sentir la sensibilización proteínica acentuaba la afinidad de los tejidos por el ácido úrico, la uratohistechia de Gudzent. En los animales sensibilizados la eliminación de una sal de ácido úrico invectada se hace más lentamente que en los sujetos normales. Storm v. Leeuwen y De Kleyn comunican haber observado una disminución de la uricemia en estos estados, descenso que nosotros, en cambio, no hemos visto. Heystek también le halló descendido con frecuencia; pero Tanhausser, Kylin y otros han encontrado, como nosotros, cifras normales; esto no infirma, sin embargo, las relaciones entre asma y gota. Los clásicos del siglo pasado, principalmente los franceses (Bouchard, Trousseau, etc.), habían insistido en estas interrelaciones con motivo de sus observaciones personales, y posteriormente muchos otros han analizado esta asociación, aceptándola (Lindemann, Kocher, Frenkel-Tissot, Storm v. Leeuwen, nosotros). El hecho de existir un retraso en la eliminación del ácido úrico contenido en una dieta de prueba en estos enfermos, así como la observación de dicho retardo en los animales sensibilizados, indica claramente la existencia de un trastorno metabólico semejante al que es fundamental en la gota (eliminación tarda por hiperuratohistechia, Gudzent, Umber y Retzlaf) y muestra, además, que en estas interrelaciones lo primitivo es el estado alérgico que aumenta dicha afinidad, y lo secundario es la retención. Hajos, en una serie de importantes investigaciones, ha probado este mismo retraso eliminatorio del úrico en estos enfermos, hecho asimismo comprobado por Lindberg. En las experiencias del último sobre un enfermo con urticaria y edema angioneurótico, estos fenómenos se acentuaron notablemente con la inyección de nucleínas. También Tanhausser y Weinsckenk han logrado provocar accesos en enfermos alérgicos invectados con urato sódico, siendo siempre el acceso del mismo tipo que el exhibido

por el enfermo frente al alergeno; por ejemplo, urticaria en un enfermo que padece de ella, o asma en el asmático, etc. La explicación que dan estos autores es la de que, colocado ese órgano en inferioridad funcional, cualquier sobrecarga con un producto metabólico supone una respuesta por el mismo. Para nosotros el dato de una eliminación retardada del úrico es fundamental, y creemos, por consiguiente, que una propiedad de los alérgicos es precipitar fácilmente el úrico retenido en los tejidos; siendo, por tanto, estrechas las relaciones entre la gota y los estados alérgicos en general.

Muy interesantes parecen las observaciones de S. v. Leeuwen y colaboradores acerca de la existencia en la sangre de ciertos alérgicos de una disminución de la capacidad de ligar el ácido salicílico, así como las de Gyorgi, Witebski y Moro acerca de la existencia en la sangre de los alérgicos de substancias que fijan el complemento en presencia del antígeno, inaugurando estas investigaciones nuevas vías muy interesantes en el conocimiento de la alergia.

El estado del tono nervioso vegetativo.

Apenas si es necesario insistir, después de lo que en capítulos anteriores se dijo, acerca de esta cuestión; la existencia de una distonia en el sentido de preferente hipertono del vago ha sido observada por todos los autores a partir de las investigaciones primeras de Eppinger y Hess, y ya se dejó dicho cómo han evolucionado nuestras ideas sucesivamente sobre la significación de esta distonia, desde considerarla el hecho fundamental, que permitía considerar todas estas afecciones como pertenecientes a una "diátesis vagotónica", hasta tenerla en realidad como una consecuencia de la sensibilización, ayudando a establecer este concepto, de un lado, la observación clínica, y de otro, la demostración experimental de corresponder la reacción anafiláctica en sus principales detalles a la excitación del sistema parasimpático. Desde un punto de vista, sin embargo, exclusivamente clínico, conviene evocar ahora que rara vez dejaremos de observar en los alérgicos ciertos estigmas vegetativos, si bien no corresponden éstos, como esquemáticamente se ha sostenido, a

una constante dominancia vagal. Lo fundamental es, en efecto, cómo R. Schmidt, v. Bergmann, Danielopoulo, etc., se han encargado de poner en relieve un estado de labilidad, de desequilibrio o anfotonía (Danielopoulo), con tendencia dominante a las reacciones hipervagotónicas. Los resultados de las pruebas farmacológicas vegetativas son, según sabemos, de un valor relativo, disminuído, desde luego, por el hecho de hallar frecuentemente en estos enfermos, al tiempo que una reacción fuerte a la pilocarpina, otra igualmente intensa a la adrenalina o atropina (J. Bauer).

Una reacción fuerte de pilocarpina ha sido señalada, por ejemplo, por los trabajos de Barker y Sladen, así como por los de Alexander y Paddock; la reacción a la atropina por inyección intravenosa (Danielopoulo) con averiguación del tono absoluto del vago da con la máxima frecuencia, si bien no constantemente, un tono vagal aumentado. Leicher observó solamente en algunos de los enfermos explorados con la prueba de adrenalina, siguiendo la curva de la presión arterial, una reacción vagotónica, así como Dresel y Kylin hallan por el mismo método con la mayor frecuencia una reacción francamente vagotónica, y también Csepai, con su conocido procedimiento. Contra hallazgos de Petren y Thorling, de Falta, de Wearn, etc., que hallarían disminuída la sensibilidad a la adrenalina, en estos casos Alexander y Paddock la hallan más bien acentuada. En resumen, las pruebas vegetativas indican la mencionada labilidad e hiperanfotonía, con dominio vagal en la mayor parte de los casos, pero con predominio del simpático en algunos.

Al lado de las pruebas farmacológicas se han utilizado otros medios para estudiar el tono vegetativo en estos casos; la observación clínica con el reflejo óculocardíaco y los otros reflejos similares han permitido hallar una dominante vagotonía (Lian, Sergent, Baldwin, etc.); Bolten también llega a los mismos resultados, pero pareciéndole que más bien que vagotonía lo que existe es una simpatoastenia, hipoexcitabilidad o, mejor aún, hipotono del sistema simpático; pero hoy sabemos perfectamente que la excitación del vago lleva consigo un descenso del tono simpático, y viceversa, por lo cual la vagotonía iría unida a la simpatoastenia, sin que pueda definirse qué es lo primitivo.

Muy recientemente, Wassermann ha estudiado la reacción a la compresión del sinus caroticum en el cuello, reflejo de Hering, habiendo visto enfermos en los cuales bastó la excitación por compresión a ese nivel para cortar un acceso de asma; como quiera que observa lo mismo en otros tipos de disnea, concluye que el efecto es contra la broncoconstricción, y que otros estados clínicos independientes del asma tendrían con él de común la broncoconstricción, que sería en último término la causa de la disnea, así el asma cardial, el asma tóxico urémico, etc., siendo en estos casos igual el resultado de comprimir el globus caroticus.

E. Bass ha estudiado en los asmáticos las modificaciones que experimenta la posición media del pulmón por la respiración con estenosis. En los sujetos normales, según es notorio, la provocación de una respiración obstaculada, de estenosis, origina un aumento de la posición media, en tanto que en los asmáticos ésta desciende, lo cual atribuye el autor a un fenómeno de disregulación vegetativa con hipertono del vago, que sería lo principal en los asmáticos.

Por uno u otro método siempre se llega a la conclusión de existir un estado de distonia vegetativa en los asmáticos, bilateral, pero con dominancia del vago. En esto los asmáticos parecen caer dentro del cuadro marcado por v. Bergmann de los "estigmatizados vegetativos", considerando como una prueba más los resultados positivos de Oehme con la reacción de R. Hunt.

No necesitamos decir que este estado de neurodistonia vegetativo de los alérgicos ha sido diferentemente interpretado; para unos es la consecuencia de trastornos endocrinos, para otros es una secuela del desequilibrio iónico de K/Ca o H/OH, que ya señalamos antes (Klewitz). Para nosotros, como dijimos en el lugar correspondiente, el estado alérgico crea por sí este desequilibrio exactamente del tipo que hallamos en los casos explorados clínicamente, de modo que tales modificaciones tienen el valor de un síntoma más del estado alérgico, del mismo modo que las alteraciones metabólicas y la eosinofilia. Ahora bien: también hemos dicho que toda causa que tiende a acentuar esta distonia independientemente (un trastorno endocrino, un desequilibrio iónico de otra causa, etc.) acentúa a su vez las manifestaciones alérgicas creando un círculo vicioso.

Una sintomatología metabólica o de disregulación de las constantes físicas fundamentales (temperatura, por ejemplo), podría tener la significación de una disfunción global vegetativa por afección de toda la personalidad profunda; Duke ha probado la frecuencia con la cual se hallan temperaturas subnormales en los alérgicos, en tanto que yo he visto más bien en estos casos curvas de gran amplitud, es decir, variabilidad intensa de las temperaturas, y una influenciabilidad notable por la posición, aumento al orto y descenso al clinostatatismo, como ha probado mi colaborador Blair Calleja en su tesis doctoral. Asimismo se ha discutido el estado de la presión arterial, hallando unos hipo y otros hipertensión (Kerppola, Martini, Kylin, etc.); nosotros hallamos en la medida sistemática de la presión arterial en nuestros casos, una variabilidad grande simplemente. Las variaciones leucocitarias amplias que hemos hallado nosotros en estos enfermos, así como los cambios intensos en las cifras de calcio de uno a otro momento que señala Glaser, etcétera, son, como las anteriores, síntomas de una intensa labilidad en todas las funciones vegetativas en los alérgicos. Esta misma labilidad se marca en las respuestas que se dan en la esfera vegetativa en estos casos a los diferentes influjos psíquicos, pero este estudio pertenece al siguiente párrafo.

Psiquis y estados alérgicos.

El interés de estas interrelaciones se comprende sin más cuando se recuerda que casi todas las enfermedades aquí incluídas han sido tenidas durante mucho tiempo como neurosis en el sentido de síndromes de génesis psíquica no correspondientes a lesión orgánica de ningún sitio del organismo. Actualmente aun son varios los autores que tienen como tales simplemente a estos casos. Ya se comprende, después de lo dicho en todo este libro, que no compartimos ni creemos que nadie pueda compartir esta impresión así de simplistamente sentada.

No podemos hacer jamás en una orientación clínica bien trazada una diferenciación de enfermedades psicógenas u orgánicas. Nuestro criterio debe obligadamente ser más comprensivo, y tener presente que en todo estado de padecimiento orgánico de la misma forma que un órgano no padece nunca solo, sino que en virtud del consensus unus esta afección repercute sobre los diferentes sistemas creando un nuevo estado de cosas para todas las funciones orgánicas, es la personalidad psicofísica la que padece toda. Kraus ha insistido en su patología personal, en la necesidad de tener siempre presente esta integración de lo orgánico y lo psíquico, al aceptar que es la "persona en total y como unidad constituída" lo que enferma. No puede concebirse que siendo activa sobre la psiguis de todo sujeto la variación que acontece en su medio, pase sin dejar su huella en el espíritu una modificación de las propias funciones y de la total reacción vegetativa, como acontece en los estados alérgicos; únase a ello el padecimiento subjetivo que muchos de estos síndromes engendran: dolor, picor, disnea, sensación de ahogo y de muerte próxima, a veces de notable intensidad y de gran persistencia, y se comprenderá que, fuere cualquiera la causa de estos estados, influyen sobre el psiquismo poderosamente, creando vivencias, reacciones de angustia o de miedo, etc. Hay, además, en toda enfermedad un componente dictado por la actitud psíquica que cada enfermo, según su constitución espiritual, presenta frente a la misma, y determinado según la importancia que la da, creando o no un cortejo de cosas sobreañadidas. En todos los estados alérgicos se dan estos fenómenos con una intensidad marcada.

Algunos (véase, por ejemplo, Reichmann) siguen considerando como psicógenas todas estas manifestaciones, fundándose para ello en el hallazgo de reacciones psíquicas anómalas, con la máxima frecuencia de tipo cíclico (también Schultz, Schubert, etc.), en la influenciabilidad psicoterápica de estos casos, y en la existencia de recuerdos temerosos, etc., en ellas. Uno de los hechos que se menciona siempre es el famoso caso de Mackenzie, de un enfermo sensible a las rosas, que tiene, cuando se le muestra un día una rosa de papel, ataques de asma como si fuera una flor natural. Igualmente se echa mano de la posibilidad de determinarse el estallido del paroxismo simplemente por evocación, en algunos enfermos, por impresiones, choques psíquicos, o más fácilmente por algún dato que despierte recuerdos relacionados con el origen de las crisis. Una

enferma con urticarias de repetición, en la que había yo descubierto una sensibilización al pan, tenía siempre que alguno de sus hijos, muchachos jóvenes, llegaba tarde a acostarse a casa, una urticaria, que desde la supresión del pan la había desaparecido; antes ya mencioné una señora asmática sensibilizada a Chenopodium, que cuando su marido se separaba de ella para venir a Madrid tenía un ataque, y así podríamos mencionar numerosos casos; pero, ¿quiere decir esto que la enferma no tuviera en uno y otro caso su sensibilización bien establecida? De ningún modo. En primer término, un hecho que no podemos olvidar es el de que en todos estos alérgicos la repetición del paroxismo crea a la larga una vía facilitada de respuesta (ausgefahrene Bahnen) que puede desencadenarse de diferentes modos, como un timbre demasiado flojo a fuerza de tocarle puede sonar por una trepidación de la pared sin llegar al botón. Glaser ha probado, por ejemplo, cómo la evocación de las crisis o el despertar indirectamente el recuerdo por la presencia de algo que coincida con ellas, puede en estos enfermos vegetativos originar un desequilibrio del tono neural y la composición iónica inmediatamente; el descenso del Ca con aumento del K puede demostrarse por esta vía. La evocación puede ser espontánea en muchos enfermos en los que exista una dominante reacción psíquica de temor, de angustia; para Goldscheider, la vivencia de los primeros ataques creando el "temor a ahogarse", es un factor tan importante como el proceso orgánico para la determinación de la crisis. Puede, sin embargo, hacerse la evocación por algún factor de los que coinciden con la crisis; por ejemplo, en enfermos de tendencia depresiva, en los cuales la reacción angustiosa tenga mayor intensidad, la permanencia en un sitio en el que piense que debe existir su alergeno es suficiente para determinar la crisis. Un enfermo nuestro, sensible al polvo de su casa, nos comunicó tener ataques cuando iba por una carretera con mucho polvo; después de manifestarle nuestra extrañeza y hacerle saber las diferencias entre el polvo de su casa y el de la carretera, dejó de tener este último ningún efecto sobre él. En el caso citado de Mackenzie, y en todos aquellos similares en los que la vista o la percepción en general de algo que tiene inmediata relación con su crisis

puede bastarse para hacer aparecer el acceso, la respuesta alérgica tiene la significación de un reflejo condicionado como en los perros de *Pavlow*.

Por otro lado, es natural que estos factores psicógenos creados en los alérgicos influyan el dintel de sensibilidad del enfermo para el alergeno; una cantidad de éste insuficiente normalmente para determinar el paroxismo que crearía solo ligeras molestias, sería en un enfermo dispuesto psíquicamente a responder en un determinado sentido, suficiente para hacer llegar el acceso a su acné (Hansen). Goldscheider considera que en todo acceso alérgico se suman ambos factores: la presencia de la causa directa y la reacción de angustia del enfermo.

En cuanto a los caracteres habituales del psiquismo de los alérgicos no puede responderse uniformemente; para ello sería preciso aceptar que la creación del estado alérgico supondría una influencia siempre igual sobre la psiquis, o todavía algo más absurdo: que la constitución psíquica del sujeto pudiera cambiarse totalmente por el hecho de la sensibilización. Duke ha referido algunas observaciones, en las que hace resaltar una modalidad anómala de respuestas psíquicas en estos enfermos, actitudes paradójicas o descabelladas, sin detallar en el examen psíquico, pero aceptando que constitucionalmente todos los alérgicos tendrían un estado psicopático genotípico como la alergia misma; también Reichmann supone lo mismo, explicando la herencia de la alergia simplemente por herencia de la disposición psíquica, y conceptuando incluso muchos casos como una "neurosis de imitación" por contagio psíquico de los padres; pero estos casos de asma puramente psicógenos son una imitación del asma fácilmente diferenciable en clínica.

Tuvimos en nuestra sala del Hospital de San Carlos una enferma de la provincia de Albacete, que nos vino recomendada por unos fortísimos ataques de asma que no obedecían a tratamiento alguno, y cuya causa escapaba al primer análisis; a nuestra exploración no hallamos nada anormal, salvo una ovaritis escleroquística con dolor en el ovario derecho; los ataques de esta enferma eran siempre nocturnos, poniendo en conmoción a toda la sala por su gran aparato; todas las cutirreacciones fueron negativas, y un paciente interrogatorio no orientaba nada; tenía solamente el antecedente de una tía suya, asmática, ya difunta.

Diciendo delante de la enferma lo que sentíamos que los ataques fueran por la noche, porque no podíamos verla y así curarla, a la mañana siguiente la dió el ataque justamente a la hora en que habitualmente yo entro en la sala; el ataque era muy aparatoso; tenía cianosis y taquipnea intensa, pero no la disnea espiratoria, y a la auscultación no se percibía absolutamente nada; rápidamente hicimos advertir el efecto que debía tener la presión sobre el ovario, y el ataque desapareció; conversaciones ulteriores con la enferma nos hicieron saber de su preocupación cuando vió enferma a su pariente y de la existencia de complejos psicosexuales en relación con la menstruación escasa y dolorosa; su psiquismo era el típico de una histérica.

Un examen psíquico detallado hecho por Suils en algunos asmáticos de nuestro servicio han probado esta diversidad de constitución psíquica en los asmáticos, siendo cierto que el factor psiconeurósico toma una mayor parte en los tendentes a las reacciones depresivas.

No existe, pues, un tipo especial de psiquis de los alérgicos, como tampoco existen en nuestro criterio síndromes alérgicos de origen psíquico, sino que existe un componente psíquico en todo estado alérgico que puede tener una gran importancia en determinados casos, llegando a tomar el aspecto de cosa fundamental. Ahora bien: la parte que los factores psicógenos tomen en cada caso de alergia está determinada en realidad por el tipo de alergia y por la constitución psíquica personal del enfermo. En general, el asma es una de las alergias que, por su aparato, por la intensa molestia y el temor natural al ahogo, repercuten más sobre el espíritu y, por tanto, crean vivencias más enérgicas, angustia más intensa, etc., ocasionando un más fácil desencadenamiento por evocación. Algo semejante acontece con el edema angioneurótico, sobre todo cuando prefiere las zonas de la cara o el cuello, como en uno de los enfermos que refiero en ese capítulo. Por parte de la constitución psíquica del sujeto, determinan la mayor o menor importancia de los factores psíquicos el tipo especial de su carácter. Desde luego, en los sujetos con carácter cíclico (Kreteschmer), con mayor tendencia a los estados de depresión, es más frecuente esta influenciación; de aquí los datos de Reichmann, por crearc: (1 mayor facilidad la reacción angustiosa. En los histéricos, además del desencadenamiento evocativo, aparecen la frecuentación de los accesos por

el deseo de llamar la atención sobre sí, o como respuesta a la creación de un conflicto, de complejos psicosexuales, etc.; en estos enfermos, aunque exista una sensibilización verdadera, puede, en ausencia del alergeno, despertarse ataques en determinados tiempos después de sugerirlo en la hipnosis (Petow).

En general, han probado ya, entre otros, los interesantes estudios de *Dennig*, *Fischer* y *Beringer*, que no corresponde un determinado tipo de respuesta vegetativa a cada estado de constitución psíquica; y aquí debemos afirmar lo mismo: en las alergias el psiquismo del enfermo sigue las normas de respuesta orientadas por su constitución genotípica, aunque se acentúen estas manifestaciones como consecuencia de la existencia de la enfermedad.

Que nunca sean verdaderamente neurosis estos estados alérgicos, no resta importancia en modo alguno al factor psíquico de estos estados, sino que le sitúa en su lugar; el factor psíquico es tan fundamental, que deberemos atenderle siempre al lado de los otros factores de la constelación causal, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En el diagnóstico, para descartar de la importancia que a primera vista parezca revestir el caso aquello que le sea prestado por el enfermo, y sobre todo, porque la sumación de los factores psicógenos al alergeno hacen muchas veces difícil discernir en el interrogatorio la posible causa, y aun después de averiguado el alergeno causal quedamos a veces sin explicarnos ciertos detalles de la historia: ocasiones paradójicas de aparición del acceso, etc. Será siempre necesario observar atentamente durante el interrogatorio, el temperamento del sujeto, la actitud que guarda frente al padecimiento, etc., y después profundizar en el factor psíquico por un interrogatorio especialmente dirigido en este sentido.

Desde el punto de vista terapéutico, podemos decir que muchos casos de asma bronquial duraderos se han curado (temporalmente, por lo menos) por psicoterapia. Marx, Jacobi, Lowenstein, Romer y Kleemann, y Pollnow, Petow y Wittkower han estudiado el problema de la psicoterapia del asma, llegando a resultados muy brillantes en un cierto número de enfermos (véase resumen en los últimos). Los métodos empleados han sido muy diversos: desde la simple sugestión o la persuasión, la su-

gestión hipnótica o la catarsis en hipnosis, hasta el análisis momentáneo de los conflictos o el psicoanálisis completo. El establecimiento del "transfert", corriente de simpatía y de confianza entre el enfermo y el médico, es aquí, como en todo caso, indispensable; al lado de ello la persuasión, el intento de borrar la mala impresión del padecimiento, el exponer ante el enfermo los poderosos recursos con que contamos actualmente contra estos padecimientos, la exposición de nuestra confianza en los resultados y, al mismo tiempo, la penetración cuidadosa en la psiquis del paciente con el intento de analizar sus posibles conflictos, etc., etc., son otros tantos cuidados indispensables en el tratamiento de los enfermos alérgicos.

CAPITULO XVI

Diagnóstico general de las alergias.—Importancia de la anamnesis detenida.—Los estigmas alérgicos y los restantes datos.—El diagnóstico por exploración de la piel.—La piel en los alérgicos.—Reactividad específica y anespecífica.—Reacciones funcionales e inflamatorias.—Pruebas anespecíficas (morfina, adrenalina, hitamina, caspa, etc.).—Pruebas dérmicas específicas: valor y objeciones hechas al método.—Técnica.—Marcha general.—Extractos empleados.—Pruebas de eliminación y provocación.—Pruebas ezcemógenas, asma provocado, diagnóstico en la cámara libre de alergenos.—Dietas de eliminación.—Transferencia pasiva de la alergia.

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas comprende diferentes puntos importantes. Casi todas las enfermedades que se estudian aquí como alérgicas pueden tener otros orígenes, aunque sea el más frecuente, y en algunas de ellas casi exclusivo, la sensibilización a una determinada substancia. De aquí que, una vez hecho el diagnóstico de la enfermedad, falta averiguar si es de origen alérgico; aun una vez averiguado que es así en efecto, falta saber cuál es la causa sensibilizante. Así, pues, deberemos distinguir diagnóstico del estado alérgico y en seguida diagnóstico específico del alergeno o alergenos causales.

El diagnóstico en general de "diátesis alérgica" o "naturaleza alérgica de un proceso", puede hacerse teniéndose presente todo lo que se dijo en el capítulo anterior acerca de los estigmas característicos de estos enfermos en general. Lo fundamental, como allí vimos, es la demostración de una anormalidad en las

respuestas por parte de los diferentes órganos, condicionada principalmente por el estado de desequilibrio neurovegetativo; los datos que en este sentido nos depare la sintomatología del enfermo, las pruebas clínicas y farmacológicas del tono vegetativo, etc., pueden sernos preciosas. Aun más interés tiene la cosinofilia, cuya significación ya hemos discutido, viendo que puede faltar cuando el enfermo está lejos de sus paroxismos y sin tener contacto con el alergeno, pero cuya existencia reviste un notable interés. La enfermedad misma de la cual el paciente se queja es un dato para sospechar la alergia, pues cuando viene a nosotros un asmático o un enfermo con edema angioneurótico, etc., casi siempre será un alérgico; si además demostramos en el mismo paciente diferentes enfermedades de estas que llamamos alérgicas (por ejemplo, asma y urticaria o un eczema, alteraciones digestivas de tipo alérgico con edema angioneurótico, etc.), el diagnóstico de "alergia", independientemente de toda otra exploración, se hace por sí solo. Prestaremos también una buena atención a los antecedentes familiares, ya que es sabida la frecuencia con la cual hay manifestaciones familiares de la misma índole. Y tendremos muy presente la profesión. Si ante nosotros tenemos a un enfermo que nos consulta por la existencia de accesos intensos de tos (tráqueobronquitis espástica), antes de otras pruebas, si tiene una profesión (por ejemplo, molinero, ganadero, etc.) que le pone en contacto con medios muy alergénicos, pensaremos en su posible origen alérgico. Del estudio que hicimos de cada alergeno se deducían ya las profesiones y géneros de vida, climas, etc., en los cuales estas afecciones son más frecuentes, y estos datos se tendrán siempre presentes. Entre las cosas que nos permiten hacer el diagnóstico en general de "alergia" están las alteraciones de función de la piel; en efecto, todos o casi todos los alérgicos, al tiempo que una sintomatología de otros órganos, adquieren una labilidad cutánea, una anormalidad de respuestas frente a las causas más variadas (anespecíficas), que tiene un notable interés diagnóstico.

Pero al lado de su significación para el diagnóstico previo, aun anespecífico, el examen funcional de la piel es fundamental para reconocer la causa específica: el alergeno determinante de todo el cuadro clínico. De aquí que debamos señalar ahora las relaciones entre la piel y los estados alérgicos, las alteraciones funcionales de la piel y sus modos de averiguarse (examen funcional de la piel), técnica e interpretación del dermodiagnóstico de las alergias.

Las funciones de la piel.

Acerca de las funciones de la piel y su participación en el resto del organismo nuestra información es muy rudimentaria, a pesar del enorme interés que sin duda alguna tienen estos problemas; solamente en los últimos tiempos comienza a atacarse la cuestión desde diferentes puntos de vista. La intervención que tienen en el metabolismo del agua (Lowy, Schwenckebecher) por la secreción sudoral y la "perspiratio insensibilis", así como en la distribución de los iones (CL, Na, K, etc.) y en el metabolismo de ciertas substancias (tirosina, azufre, etc.), nos son conocidos; pero, en cambio, se nos escapan las razones de su influencia en las mutaciones de otros productos (recambio hidrocarbonado, grasas, lipoides, etc.). Sabemos bien que la piel es uno de los principales órganos de la regulación físicoquímica; regula la ósmosis al intervenir en el equilibrio hidrosalino del organismo (eliminación, depósito, activación de la corriente sanguínea y linfática, etc., etc.), siendo un factor esencial en la regulación del volumen del cuerpo (Mc Lean). Interviene también como detoxicante, por la posibilidad bien conocida de eliminar numerosas substancias tóxicas. En una palabra, sabemos de cierto que la piel es un órgano muy importante en la defensa orgánica, para la cual echa mano por lo pronto de las funciones que hemos mencionado; pero no son éstas las únicas y quizá tampoco las más importantes.

En los últimos tiempos se ha hecho entrar la piel en la categoría de órgano principal en la inmunidad como productora de anticuerpos; *Hoffmann*, sobre todo, ha designado esta función cutánea con el nombre de exofilaxia y esofilaxia (defensa hacia el exterior y el interior). La existencia de infecciones, que cuando lesionan intensamente la piel permiten permanecer bien los órganos internos, la inmunidad conferida por infecciones prin-

cipalmente exantemáticas, el efecto de la vacuna, etc., etc., han sido otros tantos argumentos esgrimidos; sin embargo, todavía no está claro si en estos casos la piel es el principal órgano de la inmunidad o si se trata de localizaciones cutáneas de la infección por un especial tropismo que no tiene significación defensiva. Con *Groer* debemos concluir que son precisos nuevos estudios para saber a qué atenernos a este respecto.

La capacidad defensiva de la piel, donde aparece más clara a primera vista es en cuanto barrera orgánica, envolvente. En su virtud, constituye una línea de separación del organismo de las influencias ambientales para las acciones traumáticas, para los influjos físicoquímicos (impermeabilidad), para los factores físicos (de temperatura, humedad, etc.) y para las influencias químicas. Como avanzada establecida en la línea de combate, defiende y transmite al interior las impresiones de los agentes perjudiciales. Su exquisita sensibilidad para el tacto, presión, calor, frío, etc., constituye un amplio receptor, a partir del cual llegan las impresiones a los centros desde donde salen las efecciones a los diferentes órganos que se aprestan a la regulación defensiva. En gran parte, la respuesta defensiva está en la misma piel; los cambios en la irrigación sanguínea (vasodilatación y constricción) permiten aumentar o disminuir las pérdidas calóricas; la exudación inflamatoria defensiva, fijadora de los agentes vivos, etc., son otras tantas facetas de estas funciones. Al mismo tiempo, ya hemos visto que contrapesa los defectos de la función de otros órganos: una alteración en el metabolismo se sigue de una respuesta cutánea; un defecto eliminatorio por lesión renal, por ejemplo, se acompaña de una eliminación vicariante, etc., etc.

Para cumplir con todas estas funciones, reducidas a su expresión más simple, la piel cuenta principalmente con su inervación y con su vascularidad, aparte de su actividad secretora. Todas las pruebas funcionales de la piel, que luego vamos a estudiar, se fundan en la exploración de estos mecanismos. En cuanto a la función secretora, aparte de la secreción sudoral, que ahora nos interesa menos, debemos tener presente su capacidad para producir substancias que, a modo de hormonas, actúen sobre el resto del organismo, verdadera increción o secreción inter-

na. Audrain ha hablado ya de la piel como "glándula endocrina"; pero los trabajos de Lewis y de su escuela, probando la producción de substancias H, de carácter histaminoide, por la piel sometida a diferentes influjos, constituyen el primer paso seguro en este sentido. Dichas substancias son activas sobre los vasos cutáneos y segregadas por las porciones no cornificadas aún del epitelio.

Un impulso o una excitación breve, partiendo de la piel, es indudablemente multiplicada, exagerada de manera notable, por ésta, dando lugar a fenómenos generales a veces muy potentes. Esta "potenciación de los estímulos", así creo que podríamos llamarla, es una de las características fundamentales de la función cutánea. Las experiencias de E. F. Müller, provocando fenómenos de schock con la invección intradérmica de una pequeña cantidad de suero, o la potenciación de efecto de la insulina en la intradermoinyección (Müller y Petersen), son otras pruebas elocuentes. De lo anterior resulta que la reactividad de la piel es una parte importantísima de la defensa orgánica y de la interrelación, constituyendo un amplio campo de proyección de los reflejos vegetativos. Las variaciones de tono vegetativo repercuten intensamente sobre la piel en su virtud, y así como por el estado de la piel juzgamos de ciertas enfermedades (por ejemplo, suprarrenales en lo que respecta al pigmento; hipófisis y tiroides, propiedades del dermis y tejido subcutáneo; diabetes-estado de los vasos-, gota-depósitos anormales-, etcétera, etc.), la constitución personal—sobre todo, lo que podríamos llamar constitución vegetativa o persona vegetativa-se proyecta en las funciones de la piel. Las relaciones de ciertos estados constitucionales con la manera de responder y, por consiguiente, de enfermar de la piel, son bien conocidas y, producto de la observación de los clásicos, originaron los conceptos de "herpetismo", "dermopatías artríticas", etc. Hoy ya sabemos que muchas de las enfermedades de la piel son alérgicas (sobre todo aquellas que dominan los fenómenos circulatorios y exudativos; dermopatías circulatorias de la clasificación de Jores); pero además de eso, sobre lo que es necesario insistir es sobre el hecho de que en los alérgicos, aun sin manifestaciones cutáneas espontáneas, la reactividad de la piel como la del sistema vegetativo está alterada y que estas alteraciones tienen una extraordinaria importancia diagnóstica.

El examen funcional de la piel.

Un examen funcional de la piel para ser completo tendría que atender a las diferentes funciones de la piel, pero esto sería muy complejo; de una parte, ya hemos dicho que éstas nos son todavía desconocidas en gran parte; de otro lado, muchas de las actividades cutáneas forman parte de un sistema funcional integrado por otros órganos (riñón, hígado, etc.), y su exploración funcional, muy compleja, sería de difícil interpretación. Por esto, al hablar de examen funcional de la piel, lo hacemos por ahora solamente en el sentido de pruebas de su reactividad, de la modalidad de su respuesta local frente a diferentes agencias irritantes. En este sentido han elaborado sus métodos Groer, Lewis y Hecht y sus colaboradores, a quienes se deben nuestros conocimientos de la materia. Groer ha distinguido en las respuestas cutáneas dos tipos principales: de un lado, las dermorreacciones funcionales, y de otro, las dermorreacciones inflamatorias; las primeras se caracterizan por su aparición más rápida (período de latencia muy corto), alcanzar su acción también prontamente y desaparecer en poco tiempo, quedando nuevamente el trozo de piel normal; en cambio las dermorreacciones inflamatorias aparecen más tardíamente, tienen un desarrollo más lento, se acompañan de lesiones cuya desaparición es obra de más tiempo. Las primeras pueden ser provocadas por diferentes agentes, diferenciándose: a) por excitación mecánica no lesionante (dermografismo); b) por lesión traumática (escarificación de v. Pirquet); c) térmica; d) eléctrica; e) actínica, y f) por influjos químicos, físicoquímicos y biológicos (pruebas fármacodinámicas). En cuanto a las llamadas reacciones dérmicas inflamatorias, pueden desencadenarse a su vez por: a) excitaciones mecánicas; b) térmicas; c) actínicas; d) eléctricas, y e) por agentes flogógenos, físicoquímicos o biológicos. Quedan, por último, las llamadas reacciones de pigmentos, en parte funcionales y en parte acompañadas de lesiones morfológicas, como,

por ejemplo, la de las dopaoxidasas, que no nos interesa a nosotros ahora.

Entre las dermorreacciones inflamatorias interesan principalmente aquellas comprendidas en el grupo e), originadas por substancias diferentes que han recibido en conjunto el nombre de "flogógenos" por Groer; dentro de ellas propone el mismo autor distinguir aquellos flogógenos que tienen una acción nociva para el protoplasma en general (cáusticos, venenos necrotizantes, efectos osmógenos, etc.) y aquellos cuya actividad flogógena en la piel es electiva; estos últimos son los que más particularmente nos interesa estudiar.

Pero antes tengamos presente que entre la reacción que el autor llama funcional y la que califica de inflamatoria no hay diferencias profundas de cualidad, sino simplemente, en nuestro criterio, de cantidad. Los mismos agentes que desarrollan reacciones funcionales son capaces, aplicados en cantidades mayores, de dar una reacción inflamatoria y al contrario; véase que se mencionan en uno y otro grupo las mismas causas provocadoras. En cuanto a los flogógenos, todos ellos, empleados en menores concentraciones, desarrollan fenómenos funcionales rápidamente pasajeros. Supongamos ahora que la reactividad de la piel está notablemente aumentada; en este caso las mismas substancias que actúan a una determinada concentración en una piel sana provocando reacciones funcionales se tornan productoras de reacciones, de las que Groer llama inflamatorias. La reacción flogógena para substancias o para dosis que normalmente no la producen es, pues, un indicio seguro de la hiperexcitabilidad, de la vivacidad de las respuestas cutáneas. La división de los flogógenos electivos en primariamente tóxicos y secundariamente tóxicos hecha por Groer, corresponde en realidad a este mismo concepto. El define los primeros como substancias que son capaces siempre, empleadas a la dosis suficiente, de desarrollar sus efectos con una intensidad variable, según la constitución individual; los segundos, en cambio, no producen en la piel normal sino reacciones funcionales, y solamente cuando existe una sensibilidad especial del organismo para su acción es cuando sus efectos son inflamatorios. Entre éstas están la tuberculina, luetina, maleína, antígeno hidatídico y los alergenos en general.

Las substancias en cuestión (flogógenos secundariamente tóxicos de *Groer*) son, en realidad, los alergenos y son, aun en los sujetos normales, capaces de producir una cierta reacción funcional; en los sujetos de piel hiperestésica originarían ya efectos más intensos, y en los que tuvieran una sensibilidad electiva para aquella substancia, provocarían una reacción todavía más intensa y duradera.

Para nosotros es más útil, en vista de todo lo anterior, prescindir de un estudio de estas reacciones dentro de la sistemática de *Groer-Hecht*, y dividir las pruebas de la función cutánea en dos grandes grupos: pruebas físicas y pruebas químicas; entre las primeras (pruebas de frío, calor, presión, etc.), interesa principalmente la reacción dermográfica; entre las segundas, unas son específicas y otras anespecíficas; las anespecíficas son las pruebas farmacológicas, de las que nos interesan la prueba de adrenalina, la de morfina, la de histamina, la de cafeína, la de peptona y la de los extractos de caspa; entre las específicas se comprenden todas las que pueden hacerse con diferentes alergenos de los estudiados en los capítulos anteriores.

Nosotros podríamos limitarnos, para el diagnóstico de los estados alérgicos, a llevar a cabo las pruebas específicas con los diferentes alergenos, y esto es, en efecto, lo que suele hacerse por la mayoría de los autores; pero creemos, por nuestra parte, muy interesante no olvidar las pruebas no específicas. El objeto de hacer éstas al mismo tiempo es, por una parte, analizar el estado de reactividad de la piel y con ello tener un dato más en el diagnóstico anespecífico de la alergia; de otra parte, este conocimiento nos ahorra numerosas dudas en la interpretación de las pruebas específicas. Habitualmente suelen darse reglas absolutas para interpretar las reacciones, diciéndose: de éste a estotro límite la reacción es negativa; a partir de tal otro son ya positivas, y es probablemente ésta la causa de los casos erróneos en los que una reacción parece positiva y, sin embargo, el sujeto no está sensibilizado a ella, y aunque menos frecuentemente, también la otra posibilidad: reacción muy débil que se da como negativa cuando en realidad es positiva para aquel sujeto. Si en todos los casos tenemos que individualizar, en la interpretación de las cutirreacciones hay que hacerlo aún más; es por esto preciso explorar la reactividad anespecífica de la piel al tiempo que la específica, y una vez conocida la intensidad de las respuestas cutáneas en aquel determinado sujeto, es cuando podemos apreciar bien los resultados de las pruebas específicas. Tiene esto doble interés desde que se comprende que la reacción, en todo caso, es el resultado de los mismos factores funcionales, y las diferencias de aspecto no son sino diferencias de intensidad.

En efecto, la reacción cutánea es el producto de tres factores vasculares: vasoconstricción, vasodilatación y exudación (reacción linfagoga de Groer, Hecht, Ebbecke, etc.). En las pruebas anespecíficas hay algunas que directamente exploran cada uno de estos factores: la adrenalina, la intensidad de la respuesta vasoconstrictora; la cafeína, la de la misma en la vasodilatación, y la de la morfina, la reacción linfagoga. Otras comprenden la sumación de estos efectos (pruebas osmóticas—de la pápula con suero hipertónico, de la glucosa, etc.—; prueba de peptona, prueba de caspa, prueba de histamina, etc.). Tanto en éstas como en las específicas, cabe la posibilidad de una reacción puramente de las que Groer llama funcionales (transitoria y rápida), o bien más duradera e intensa (flogógena, dentro de ciertos límites). Es muy probable que todos estos influjos no actúen directamente sobre los vasos, provocando la vasoconstricción, vasodilatación y exudación inmediatamente, sino que supongan una excitación para la secreción por parte del dermis de esas substancias de Lewis (histaminoides); pero esto, todavía poco claro, no nos detendrá por ahora.

Marcha general en la exploración de la piel en los enfermos alérgicos.

Por todas las razones que hemos dejado anteriormente expuestas, haremos en estos enfermos la exploración específica y anespecífica simultáneamente. Salvo la prueba dermográfica, que se hace por excitación cutánea, pasando rápidamente la uña siempre con la misma fuerza sobre la piel, de preferencia en la

superficie de flexión del antebrazo, las restantes pueden todas ellas hacerse por uno de estos dos métodos principales: por cuti o por intradermo; en cada caso nos conviene emplear una u otra, y ya iremos diciendo cuál y por qué razones; pero describamos aquí su técnica en general.

Debe limpiarse con alcohol la piel del antebrazo y dejarlo evaporarse; para la cutirreacción se procederá de este modo: escarificación lineal poco profunda con un instrumento cortante: una lanceta, un bisturí, etc., siendo preferible no hacer sangre, cortar simplemente el epidermis; sobre la incisión colocar una gota de la substancia con la cual se prueba; si es una substancia pulverulenta (extractos en polvo, polen directamente colocado, etcétera), se pondrá una gota de solución decinormal de sosa, moviéndolo un poquito sobre la misma piel con la lanceta misma. La reacción suele comenzar a manifestarse en seguida; la acción traumática del corte se basta para enrojecer ligeramente la piel; casi todas las soluciones provocan al mismo tiempo un cierto engrosamiento del reborde de la incisión; estos efectos los debemos considerar como simplemente reacción al trauma; en los sujetos de piel muy sensible la incisión se acompaña además de un enrojecimiento alrededor (vasodilatación) más o menos intenso. La aplicación de una solución cualquiera puede tener semejantes efectos: una reacción de primer grado será aquella en la cual el enrojecimiento se extiende fuera del reborde de la incisión; una reacción de segundo grado es aquella en la que un halo rojo más extenso se acompaña de una cierta ingurgitación de los rebordes (pápula iniciada); una reacción de tercer grado es la en que la pápula tiene mayor tamaño, adoptando un aspecto irregular, como seudopodario o amiboide (véase fig. 60). Desde un punto de vista diagnóstico, una prueba es positiva o negativa, no porque sea de primero, segundo o tercer grado, sino según la substancia empleada, el sujeto y el resultado comparativo de otras pruebas.

La intradermorreacción se hace, una vez efectuada la limpieza del antebrazo, con una jeringuilla de las que se emplean habitualmente para tuberculina o para insulina y una aguja fina que pinche muy bien con bisel corto; se introduce ésta en el espesor del dermis y se inyecta 0,05 a 0,001 c. c., extrayendo des-

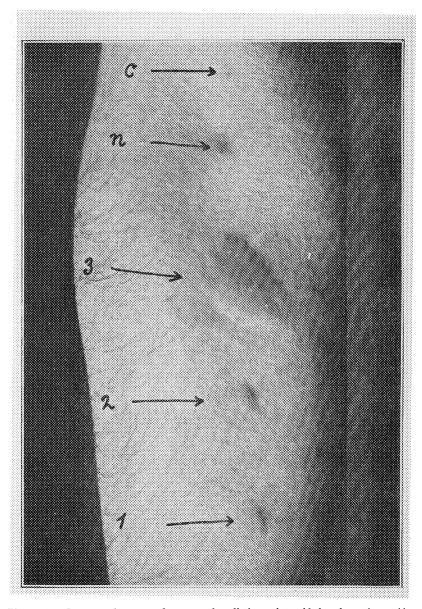


Figura 60.—Caso en el que pueden verse las distintas intensidades de cutirreacción. en C, control; en n, negativa (olivo); en 1, de I grado (poa, significación negativa); en 2, de II grado (phleum, positiva débil); en 3, de III grado (positiva fuerte, Loll:um) Caso de asma primaveral.

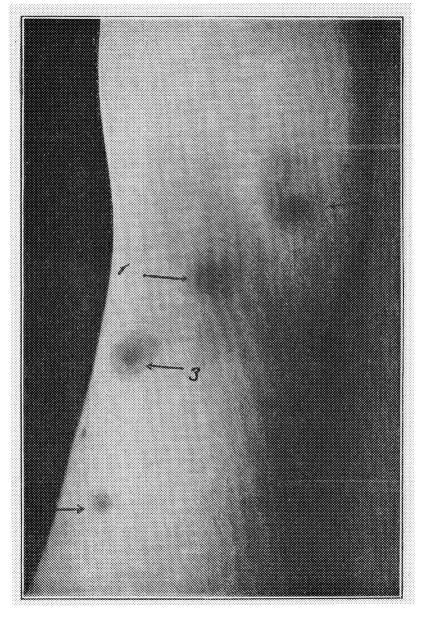


Figura 61.—Intradermorreacciones: 1, r. positiva fuerte $(+ \div + +)$; 2, r. positiva débil (+ + - -); 3, r. negativa (- - - -), y 4, control.

pués la aguja; el sitio inyectado queda en forma de pápula, rodeándose de un halo rojo pequeño. La reacción depende de la respuesta; grados más intensos de reacción que la simple traumática del pinchazo y de la solución se caracterizan por el aumento del halo rojo, que puede extender hasta 20 mm. y más alrededor, y por el aumento de la pápula, que puede medir hasta 20 mm. y más de diámetro, adoptando un aspecto amiboideo. Los grados de intensidad se marcan en la figura 61.

Cuando se hacen al tiempo numerosas pruebas en intradermo, sobre todo si éstas tienen de por sí una acción flogógena anespecífica, como acontece con las pruebas de bacterias, es conveniente hacerlas en espiral en lugar de en sentido vertical, para de aquel modo evitar la sumación de los halos que impida apreciar con claridad la separación de las reacciones. Las figuras 62 y 63 son una prueba de cómo deben hacerse.

Habitualmente en los enfermos alérgicos debemos efectuar estas pruebas:

- I. Anespecíficas. Dermografismo; pruebas de adrenalina, morfina, histamina, control proteosa o peptona y, eventualmente, la de cafeína y caspa humana.
- II. Específicas.—Con extractos y alergenos de los diferentes grupos estudiados en la forma que luego detallamos.

Pruebas anespecíficas y su interpretación.

A)—El dermografismo.

Conocidas desde muchos años las manifestaciones cutáneas de una irritación mecánica (raya meningítica de *Trousseau*, por ejemplo), sin embargo no se ha sometido a un detenido análisis el fenómeno hasta los últimos años, merced sobre todo a los trabajos de *Gunther*, *Groer*, *Ebbecke*, *L. R. Müller* y *Lewis*. Gracias a dichos autores conocemos el mecanismo e importancia de los fenómenos desarrollados.

La técnica de la exploración es, como antes dijimos, para los fines clínicos el paso del borde del dedo o de la uña por la piel con cierta presión, no excesiva, que debemos hacer siempre igual para todos los casos; puede determinarse de diferentes maneras:

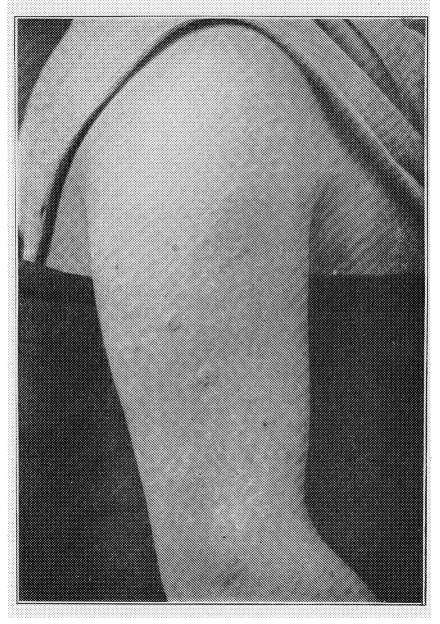


Figura 62.-Forma de hacer las intradermo.

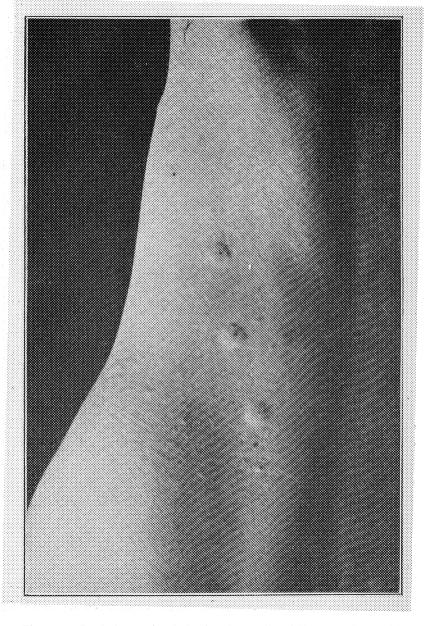


Figura 63.—Resultado negativo de las intradermo; disposición y tamaño que deben alcanzar las pápulas provocadas.

simplemente por presión fuerte sobre un punto de la piel, o bien por golpeteo con el martillo de reflejos, e incluso con aparatos especiales ideados con el objeto de medir el trauma (Ebbekke, Gunther, etc.); ninguna de estas cosas es preciso, sin embargo, para la práctica corriente. Puede y debe hacerse la exploración en diferentes sitios, pues es sabido que a veces se obtiene una reacción de diferente intensidad en cada territorio de piel explorado; Bauer, verbigracia, ha señalado casos en los que la reacción de la mitad superior del cuerpo era diferente de la otra mitad; yo observé un enfermo con hemihiperhidrosis que tenía en ese lado una reacción roja, en tanto que en el lado opuesto una reacción blanca principalmente; en las lesiones medulares, Müller ha señalado la falta del halo rojo en las regiones inervadas por el territorio afecto; en enfermedades de diferentes órganos aparece una predilección del dermografismo en su zona de proyección; Marañón ha señalado y estudiado la raya roja tiroidea como dermografismo de la piel que recubre la región anterior del cuello, y yo estudié en los tuberculosos la reacción dermográfica en todo el tórax, hallándola habitualmente más intensa roja en las zonas de piel de proyección de las regiones afectas del pulmón; en los aortíticos sifilíticos con plexitis, al tiempo que las zonas de hiperestesia señaladas por R. Schmidt, hemos hallado nosotros un dermografismo rojo, y aun papular, a veces muy intenso, etc. Por todas estas razones deben explorarse diferentes sitios (la piel del pecho, la del brazo, antebrazo, etc.), y es, en mi opinión, la más segura por estar menos sujeta a esas influencias la piel de la superficie de flexión del antehrazo.

La reacción dermográfica comprende una serie de fenómenos locales (reacción local) y otros fenómenos extendidos más allá del sitio donde justamente se hizo la excitación (reacción refleja). Los fenómenos locales corresponden a los tres factores vasculares que antes señalamos como partícipes de toda reacción cutánea: vasoconstricción, vasodilatación y exudación, y se suceden en diferentes estadios. Después de un breve tiempo de latencia (de tres a quince segundos), en el cual puede no manifestarse nada o aparecer la reacción tricomotora (horripilación local, marcada en pequeños movimientos de erección del vello), aparece la reacción propiamente dicha en estos cuatro estadios:

Primer estadio: palidecimiento previo.

Segundo estadio: enrojecimiento. Tercer estadio: palidecimiento final. Cuarto estadio: aparición de pápula.

La reacción puede ser completa, apareciendo todos los estadios marcados, o ser incompleta, quedándose detenida la reacción en uno u otro de ellos, y el aspecto será correspondientemente diferente. En casi todo sujeto (Ebbecke) puede determinarse hasta el cuarto estadio (la urticación), a condición de emplear un irritante suficiente; pero para la excitación que hemos antes señalado como tipo sólo aparece en los casos de piel muy irritable. Los tipos de reacción resultan, detallados, así:

- I. Palidecimiento previo.—Por el sitio donde trazamos la línea aparece un empalidecimiento inmediato, debido a la vasoconstricción; la rapidez de su aparición hace pensar en que sea debida a una irritación directa de los vasos (Ebbecke, Gunther). Pronto da paso a un enrojecimiento substitutivo: la vasoconstricción se cambia en vasodilatación; en algunos sujetos, sin embargo, no aparece este enrojecimiento; todo queda en el estadio pálido, para desaparecer después. Entonces se habla de dermografismo negativo, dermografismo blanco, raya blanca, reactio perversa.
- II. Enrojecimiento subsiguiente. Es lo normal, sin embargo, que siga un enrojecimiento por vasodilatación. ¿A qué es debido? Durante mucho tiempo se ha pensado que fuera una simple reacción postconstrictora, consecuencia de la excitación directa de los vasos, que provocó la constricción del primer estadio; Groer habla de una ritmicidad de los movimientos vasculares, marcada por un alterno enrojecimiento y palidez antes del enrojecimiento definitivo; este fenómeno se ve muy bien a veces en sujetos con distonia vegetativa, en los basedowianos, y en los aórticos lo hemos visto muchas veces, dando la impresión de verdadero latido (falso pulso capilar). Ebbecke ha sido, sin embargo, el primero que ha supuesto que en tanto la vasoconstricción del primer estadio es directa consecuencia de la excitación vascular, la dilatación subsiguiente es debida a la li-

beración de substancias segregadas por la piel misma; se funda sobre todo en la fatigabilidad del fenómeno cuando reiteradamente se quiere provocar en el mismo sitio, lo cual indicaría un agotamiento de esas substancias; ya se ha dicho en otro lugar de este libro que *Lewis* ha sustentado semejante opinión, y que de sus estudios se deduce la existencia de una substancia histaminoide procedente del epitelio no cornificado, que actúa sobre los vasos y sobre el resto del organismo incluso. Cuando la reacción roja es duradera y marcada se habla de *dermografismo positivo*, *dermografismo rojo*, *reactio rubra*, etc. La intensidad de la reacción está además marcada por la frecuente aparición del halo rojo o de la urticación.

- III. Palidecimiento final.—Normalmente, la fase roja, más o menos intensa, deja paso a un nuevo empalidecimiento reaccional, tras del cual la piel queda como si nada hubiera pasado; a veces, faltando la fase roja, se unen el empalidecimiento previo y el final, resultando un dermografismo albo persistente.
- IV. Reacción exudativa, linfagoga. La reacción exudativa solamente aparece en algunos sujetos, aunque con técnicas especiales pueda determinarse en todos, según v. Ebbecke; la zona roja adquiere un carácter papuloso lineal más o menos intenso, y comparable en su aspecto al lomo de tierra que queda entre dos surcos en una tierra arada; su aparición se hace más tardíamente; el tiempo de latencia es, en efecto, superior a un minuto casi siempre, y su duración, una vez formado, es variable, pudiendo extenderse a varias horas y hasta todo un día. La pápula está determinada por la exudación a nivel de los vasos capilares, y sigue siempre un trayecto lineal, correspondiendo no solamente a la forma de la excitación, pues tiene esta misma tendencia, aunque se haya determinado por presión en un punto; parece que su tendencia lineal está determinada en gran parte por la forma de los espacios lacunares de la piel. Cuando aparece esta forma de reacción se habla de dermografismo en relieve, dermografismo papular o urticaria factitia. En la piel irritable de los alérgicos es muy frecuente poder determinar esta forma de reacción dermográfica. Strumpell ya insistió por sus observaciones clínicas en la frecuencia con la cual la urticaria factitia apa-

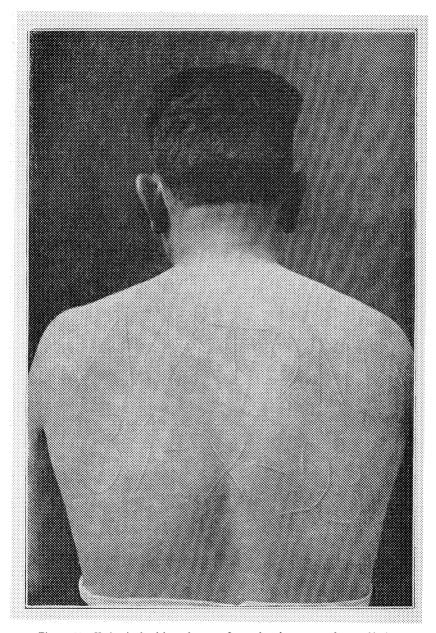


Figura 64.—Urticaria factitia o dermografismo elevado en un enfermo alérgico

rece en los asmáticos. Véase en la adjunta figura 64 un típico caso nuestro con intensísima reacción papulosa.

Entre las manifestaciones reflejas (reactio reflexiva de Gunther) del dermografismo debe contarse ante todo la mancha roja alrededor de la raya, tanto más intensa y propagada cuanto más irritable es la piel; no debemos aceptar con seguridad actualmente que se trate de una vasodilatación refleja transmitida por vía neural; más bien debe creerse, de acuerdo con los estudios de Lewis y sus colaboradores, que la producción de las substancias histaminoides sea más intensa en estos casos. Lo cierto es que la aparición de esta mancha roja extensa da un carácter de más acentuada positividad a las pruebas demográficas; muchos enfermos alérgicos refieren o dejan ver que simplemente el hecho de irse a desnudar deja señales rojas duraderas varios minutos en los sitios donde se tocaron.

La reacción dermográfica en los alérgicos no dice nada por sí; según nuestras observaciones, deducidas de la exploración sistemática en este sentido de todo alérgico, un 70 por 100, aproximadamente, manifiestan un dermografismo fuerte, del tipo papuloso en muchos de ellos, sobre todo si están en época de contacto con el alergeno, pero por lo menos de tipo rojo intenso; constituye un estigma más de su diátesis. Pero en aquellos alérgicos en los cuales hallemos un dermografismo negativo—detenido en la fase blanca—y poco duradero, demostrándonos esto una menor viveza de reacción de la piel, hallaremos casi siempre menos intensas las pruebas anespecíficas, y una reacción dudosa a un alergeno tendrá aquí más valor específico que en aquellos enfermos en los cuales con un dermografismo intensísimo hallemos una reacción simplemente positiva.

B)—Examen de la reactividad exudativa: La prueba de morfina.

La capacidad exudativa de la piel, es decir, de responder con una formación de linfa a los excitantes, tiene un enorme interés; existen sujetos cuya piel fácilmente responde con esta exudación aumentada (disposición linfagoga), al paso que otros son refractarios a la misma aun con el empleo de substancias fuertemente linfagogas. Los primeros no solamente exhiben esta exu-

dación intensa por la acción de los linfagogos, sino también por otras substancias que normalmente apenas tienen este efecto; en ellos el empleo de productos para los que no son "específicamente" sensibles origina reacciones intensas, que pueden conducir a error. En cambio, en los que constitucionalmente son refractarios a la exudación linfática, aun con el empleo de linfagogos intensos (morfina, histamina, peptona, etc.) apenas si se logra reacción; en estos sujetos aun las substancias para las que son específicamente sensibles producen más bien reacción vasomotora y no exudación, por lo que reacciones positivas pueden aparecer como dudosas. De todo esto se desprende la importancia fundamental de conocer, para juzgar las reacciones específicas, la disposición linfagoga de la piel en aquel determinado sujeto.

Esta reacción puede medirse con diferentes pruebas: según Heubner, el más intenso linfagogo cutáneo es la histamina; los estudios de Lewis resultarían confirmatorios de este punto de de vista, puesto que en todo caso en que un excitante físico (presión, temperatura) origina una intensa reacción linfagoga se trataría de una sobreproducción de substancias histaminoides, que son las que aumentan la permeabilidad capilar. Groer y Hecht, Jadassohn y Rathe, etc., consideran como el principal linfagogo la morfina. Después irían la peptona, la histamina y varios alcaloides. Groer y Hecht han instituído la prueba de la morfina como prueba de la reactividad linfagoga. Nosotros hemos empleado desde hace muchos años la reacción de morfina sistemáticamente en todas estas exploraciones de la piel (en los alérgicos, en general, y en el cutidiagnóstico de los tuberculosos, como también lo han hecho Curchsmann y sus discípulos, Gosset y Müller, Adam, etc.).

La prueba de la morfina se puede hacer de estas dos maneras: o en intradermo o en cutirreacción; la interpretación y la técnica son diferentes de uno a otro caso. La intradermorreacción a la morfina (método de Groer) se hace poniendo 0,1 c. c. en inyección intradérmica de modo que venga a resultar una pápula de 8 a 10 mm. El título de la solución debe ser al 1:10.000.000 (en suero fisiológico isotónico). La reacción comienza a marcarse muy pronto: alrededor de la pápula se produce una zona roja y hay prurito; la pápula crece después y toma un carácter

más amarillento al tiempo que rojizo, apareciendo una evidente exudación; su tamaño prosigue acreciéndose y adopta un aspecto irregular amiboide con un eje mayor en la misma dirección de los espacios lacunares de la piel. Lentamente, el tamaño de la urticaria disminuye, su consistencia se vuelve a hacer más dura, desciende en suculencia, el halo rojo se va reduciendo también, y queda al final una pápula simplemente que desaparece, quedando la piel normal; el tiempo de desaparición es variable: desde los veinte minutos a la media hora comienza a retroceder, y al cabo de dos o tres horas no queda residuo; pero esto es muy variable de uno a otro caso.

Se habla de una reacción fuertemente positiva ("disposición linfagoga" de la piel), cuando la urticaria es muy grande y muy suculenta y la zona roja periférica intensa y pruriginosa, persistiendo además mucho la reacción. Una reacción normal se caracteriza por ser más limitado el halo rojo y existir una pápula menos suculenta y más limitada; en cambio, si apenas ésta crece, es evidente que la piel tiene una disminuída tendencia exudativa. Pueden hacerse, si se quiere tener un método cuantitativo, para medir la reactividad linfagoga, intradermos con diluciones diferentes de la morfina. Sin embargo, esto no es preciso en la práctica, e incluso basta con hacer la prueba en cutirreacción (método de Hecht); habitualmente así la hacemos nosotros en los últimos tiempos, por ser más rápida la lectura de los resultados; basta para eso poner sobre la escarificación una gota de la solución de morfina al 1 por 100; cuando la reacción es normal, solamente aparece un cierto engrosamiento de los rebordes y un halo rojo poco extenso; todo ello tarda en desaparecer unos veinte minutos a media hora; en los casos de reacción intensa halíamos el halo rojo muy extenso, y la formación de pápula y exudación a veces muy intensa en poco tiempo; en los casos refractarios, la cutirreacción no produce apenas más enrojecimiento que el que originaría la simple escarificación. La reacción de morfina en esta forma no falla nunca en la exploración de los alérgicos, y sus datos, por las razones expuestas, son de un gran interés.

La prueba de histamina.—Según antes dijimos, la histamina es para Heubner el más potente linfagogo cutáneo; por ésta y

otras razones, en los dos últimos años he estudiado con Sánchez Cuenca la prueba de histamina en todos los alérgicos; ésta la hemos efectuado de diferentes maneras: en intradermo y en cutirreacción.

En intradermorreacción de 0.1 c. c., cuando se emplea la solución al 1: 1.000 se obtiene en todo sujeto una intensa reacción positiva con pápula, halo rojo y con prurito; al 1:2.000 y 1:3.000 sigue obteniéndose una reacción muy violenta aun en el sujeto normal, hasta el extremo de ser muy difícil establecer diferencias con respecto a los que reaccionarían más vivamente. Al 1:5.000 la reacción del sujeto normal es más débil y pueden ya apreciarse diferencias; si empleamos la dilución al 1:10.000 podemos diferenciar mejor: en el sujeto normal, el empleo de estas diluciones origina una pápula que crece poco a poco y un halo rojo limitado; en cambio, en el que tiene la "disposición linfagoga", la reacción es muy violenta, con las mismas características que antes hemos descrito para la reacción de morfina. La reacción hecha en cutirreacción se puede hacer con la solución al 1:1.000; a esta concentración, en el sujeto normal se obtiene un efecto ligeramente exudativo en los rebordes y un halo rojo limitado; su intensidad es fácilmente diferenciable en los sujetos con disposición linfagoga, y, en cambio, con los resistentes a la exudación, la reacción apenas si existe. Damos una significación semejante a la prueba de histamina y a la de morfina; pero ésta nos parece no ser tan especialmente de la capacidad exudativa como también de la excitabilidad vascular, por lo cual solemos hacer ambas.

Acerca de esta exploración con histamina en los alérgicos, se han elevado recientemente diversos pareceres. S. v. Leeuwen y v. Niekerk le han negado toda significación, fundados en que con la intradermo hallan las mismas intensidades de respuesta en los sujetos normales y en los alérgicos; pero esto es fácilmente explicable, porque ellos han empleado diluciones al 1:3.000, con las cuales también nosotros hemos visto reacciones intensas en los normales; estas concentraciones no son, desde luego, útiles. Hurwitz ha usado la dilución al 1:5.000 y ha encontrado diferencias marcadas entre los alérgicos y los no alér-

gicos; utiliza él por esto esta reacción para el diagnóstico anespecífico de la alergia. Pero expresada así en absoluto, no compartimos esa opinión; ya hemos dicho que un 70 por 100, aproximadamente, de los alérgicos tienen una reactividad cutánea aumentada, pero no todos; puede haber, por tanto, sujetos alérgicos que respondan con una reacción histamínica muy débil; por otra parte, no todo sujeto que tiene un aumento de la reacción linfagoga es forzosamente un alérgico; en los diabéticos, por ejemplo, Groer ha encontrado reacciones especialmente intensas; lo mismo hemos hallado nosotros en el Basedow, en los aórticos, en las hipertireosis, en las neurodistonias hipoováricas, en los tuberculosos en estado alérgico, etc. Mucho más razonable nos parece la actitud de Benson, que emplea solución al 1:1.000 en cutirreacción; según este autor, la positividad o negatividad indica la reactividad o no reactividad del alérgico y la emplea sólo con este objeto; un sujeto alérgico que esté poniéndose adrenalina puede, por ese hecho, estar en situación no reactiva y darnos negativas las cutirreacciones aun para el alergeno para el que es sensible; ahora bien: según Benson, si la reacción de histamina fué negativa, la negatividad de las pruebas con alergenos no tiene valor, porque es que su piel no es reactiva en general, debiendo esperarse el momento propicio o recurrir a otros métodos de averiguación.

Por nuestra parte, creemos preciosa la prueba de histamina en las formas que hemos dicho antes efectuada; y le damos el mismo valor que a todas las pruebas anespecíficas: nos da una impresión de la reactividad cutánea, y nos permite quitar lo anespecífico en las otras reacciones diagnósticas, así como, en cambio, no descartar los alergenos negativos cuando hallamos una falta de reacción, ya sea temporal, ya constitucional. Una intensa reacción linfagoga es un indicio, solamente esto, en favor de la alergia; pero su utilidad se acrecienta desde el punto de vista anterior.

Reacción de peptona.—En publicaciones anteriores hemos hablado de la reacción a la solución de somatose, que empleábamos nosotros anteriormente; tanto ésta como la de peptona—de significación semejante—las hemos suprimido después por

no ser precisas, haciendo las anteriores, cuyos resultados nos parecen mejor; solamente en algunos casos las hemos incorporado a otros controles.

C)—La prueba de la reacción vasoconstrictora: Prueba de adrenalina.

Según *Groer*, debe hacerse en intradermo, en la misma forforma acostumbrada y con soluciones al 1:10.000.000 y al 1:1.000.000.000. En el sitio de la inyección aparece una zona de isquemia intensa amarillenta, que va extendiéndose, adoptando el mismo tamaño y contornos que con las otras reacciones, rodeada también de una zona roja de hiperemia reactiva. La reacción suele durar unas dos horas, al cabo de las cuales queda desvanecida, substituyendo una hiperemia reaccional la zona anteriormente isquémica. Lo mismo que para la de morfina, nosotros hemos adoptado últimamente la cutirreacción con la adrenalina, empleando la solución al 1:1.000.

La reacción de caspa humana.—En el dintel entre las reacciones específicas y las anespecíficas está esta prueba, introducida por S. v. Leeuwen, acerca de la cual ya hemos discutido en los capítulos IX y XIV; en resumen, recordemos simplemente que no creemos que sea constantemente positiva en los alérgicos y sirva, por consiguiente, para el diagnóstico en lo absoluto de la "alergia"; en nuestro criterio, esta reacción es principalmente una reacción linfagoga, que es, como la de la morfina, más frecuentemente positiva en los alérgicos; la sensibilidad de un sujeto para su propia caspa puede estar simultáneamente condicionada por otras circunstancias (autosensibilización, transporte de alergenos del medio, etc.).

Las pruebas específicas: El diagnóstico de los alergenos por las dermorreacciones.

Bostock fué el primero que estudiando la fiebre del heno demostró que la aplicación sobre la piel escarificada del polen provocaba una reacción intensa, no existente, en cambio, en los su jetos sanos; esto permitió la demostración de su papel etiológico en tal enfermedad. Posteriormente, las pruebas cutáneas han adquirido un enorme valor diagnóstico, por las observaciones de los autores norteamericanos principalmente, que las han introducido en la práctica corriente (Wodehouse, Olmstead, Walker, Coca, Cooke, Longcope, Ramírez, Duke, Kahn, Gould, Caulfield, Rackemann, Alexander, etc., etc.).

Sin el empleo de las cutirreacciones, el diagnóstico del alergeno causal sería mucho más difícil; anteriormente podía fundarse solamente en las observaciones clínicas, en las medidas de eliminación (supresión de las causas sospechosas) o en la reacción hemoclásica de *Widal*. El número de enfermos alérgicos resultaba mucho menor, por ser menos asequibles a la exploración. Tal progreso ha supuesto el empleo de las cutirreacciones, que podemos decir que el progreso moderno en cuestiones de alergia es en su mayor parte debido a ello.

Su empleo se ha generalizado después, siendo en Europa empleadas también constantemente (De Besche, Baagoe, S. v. Leeuwen, Eskuchen, Hansen, Petow y Loeb, Rost, Pasteur Vallery-Radot, Frugoni, Jiménez Díaz, etc., etc.); sin embargo, no han faltado objeciones hechas a su fidelidad en vista de la existencia de enfermos sensibles a una substancia que no dan cutirreacción, y sujetos que dando una reacción positiva, sin embargo, no son sensibles a aquel alergeno. Ambas cosas ocurren desde luego, aunque más raramente la última; pero ambas son muy poco frecuentes, hasta el extremo de que, poniéndose al abrigo de todo error evitable, podemos fiarnos de sus resultados.

Las objeciones que se han hecho a este método diagnóstico son: sus peligros; la existencia de reacciones positivas múltiples en el mismo sujeto; la negatividad a substancias a las que un enfermo es sensible; la influenciabilidad del resultado por otras circunstancias; la positividad en personas no sensibilizadas. Analicemos estas principales objeciones:

a) Peligros de la exploración.—En enfermos muy sensibles se han registrado algunos casos de fenómenos graves, choque más o menos intenso, llegando a existir casos de muerte. Esto es, desde luego, cierto; como antes hemos dicho, nosotros hemos tenido un caso de muerte: en aquella época, el método no

estaba estandardizado como actualmente, precisamente por la observación de casos semejantes. Otros casos han sido comunica dos en la literatura, de muerte y de accidentes graves (Schloss. Walker y Adkinson, Joltrain, etc.), aun con el empleo de las do sis corrientes y en intradermorreacción; nosotros mismos hemos tenido varios, desde una sensación de desfallecimiento con angustia, sudores fríos e hipotensión, pasajero todo ello, hasta acceso violento asmático con cianosis muy marcada, gran taquicardia, desfallecimiento circulatorio, hipotensión intensa en un enfermo también sensible al huevo, que puso en grave peligro su vida, de cuyo trance salió con inyecciones de pituitrina, alcanfor, lobelina, etc. Pero la experiencia nos ha hecho ver que todos estos accidentes son evitables.

En primer lugar, en tanto que con la intradermo pueden ocurrir esos accidentes, con la cutirreacción no se presentan jamás ni en los sujetos hipersensibles en alto grado; por nuestra parte, no los hemos visto nunca. Esto nos aconseja emplear sistemáticamente la cutirreacción en las pruebas; con ello, además, disminuye muchísimo la frecuencia de reacciones anespecíficas, por ser el método menos sensible. En cambio, cabe preguntarse si adoptando la cutirreacción no resultarán reacciones negativas en casos sensibles. A ello debe contestarse que en cada caso es preciso individualizar. Existen alergenos "muy activos" (Berger); tal pasa, por ejemplo, con los alergenos del polvo, los alimentos, medicamentos, etc., y otros poco activos (bacterias, hongos, etc.). Si con los primeros convienen las cutirreacciones porque son más específicas y porque evitamos los accidentes que nos darían en intradermo, en cambio los segundos, jamás productores de choques intensos, deben emplearse en intradermo. Como veremos, pues, nosotros seguimos el criterio de emplear ciertos alergenos siempre en cuti, otros siempre en intradermo. Ahora bien: supongamos que nosotros sospechamos una sensibilización de un sujeto a determinado alimento que en cutirreacción nos da resultado negativo; si el sujeto responde intensamente a las pruebas de morfina, adrenalina, etc., damos la reacción como negativa definitivamente; en cambio, si esas reacciones fueron negativas o débiles, haciéndonos saber que la "reactividad cutánea" es baja en aquel enfermo, repetimos la prueba en intradermo, pudiéndola ya hacer con toda tranquilidad. Una reciente observación de *Duke* es posible que resulte de instructiva aplicación en la práctica de las reacciones intradérmicas. Por error, este autor inyecta a un enfermo sensible a un polen una cantidad extraordinaria del mismo, y ante el temor de un choque grave, le coloca el torniquete en el brazo para evitar su paso a la sangre; la reacción local es muy intensa, pero el enfermo no tiene síntomas generales; poco a poco afloja el torniquete, con lo cual el paso a la sangre se hace muy lentamente (equivalente a una desensibilización a lo *Besredka*), y no ocurre nada al enfermo, aparte del beneficio de una mayor desensibilización. Esto nos indica que es utilizable para aquellos casos en los que, hacíendo pruebas por intradermo, tuviéramos temor; basta hacer la ligadura del brazo, que después soltaremos muy lentamente para evitar todo accidente.

En resumen: no debe tenerse ningún temor en esta exploración, absolutamente inofensiva en cutirreacción; nos limitaremos a no usar la intradermo sino con ciertos alergenos poco activos, con los cuales no hay exposición ninguna a accidentes desagradables.

b) Reacciones positivas múltiples en el mismo sujeto.— Puede obedecer este resultado, bien a que se interpreten como positivas reacciones que no lo sean en realidad, por no tener en cuenta el componente anespecífico de las reacciones cutáneas (de ello nos ocupamos en d) y e), o bien puede tratarse de una reacción de grupo, o de una multisensibilización verdadera; sólo en el primer caso hay verdadero error, evitable, como decimos en el lugar oportuno; en los otros dos casos la reacción responde al estado real de la reactividad orgánica.

Las reacciones de grupo existen, en efecto, muchas veces; en los polen, por ejemplo, nosotros hemos observado que todos los sujetos sensibles a una gramínea primaveral, dan al tiempo una reacción de cierta intensidad a *phleum*, y también, aunque menor, a dactylis; Vaughan ha demostrado recientemente que una sensibilización a un alimento se acompaña a menudo de reacciones a alimentos del mismo grupo, etc. Samson ha propuesto, para explicar estas multirreacciones, que la causa de la reacción es un radical determinado al cual el sujeto es sensible,

aunque lo sea más electivamente para este radical unido a ciertos grupos químicos, por semejanza a lo que Landsteiner ha demostrado para las proteínas substituídas. Coca asevera la existencia en el polen de phleum de un compuesto químico común a otros polen de gramíneas. No cabe duda que la especificidad en materia de cutirreacciones como en serología, por ejemplo, es cierta, dentro de determinados límites; para acentuar esta especificidad conviene en ciertas circunstancias diluir más los extractos, y entonces aparecen más claras las diferencias. Esto ocurre lo mismo aun para las pruebas anespecíficas; con histamina al 1:2.000 ó 1:3.000, el sujeto sano y el alérgico responden igual; con la histamina al 1:10.000 se aprecian muy bien las diferencias. De aquí que se deban emplear extractos no excesivamente concentrados: la medida de esta actividad es difícil; los autores americanos proponen dosificarlos por su contenido en nitrógeno, pero no nos parece buen método porque no siempre van paralelas la actividad de un extracto y su contenido en proteínas (ya hemos visto que en algunos casos no son las proteínas las que desencadenan la reacción); el único criterio bueno es, en nuestra opinión, atenerse a los datos de la práctica, que ya han permitido establecer las concentraciones a que deben usarse (debiéndose individualizar para cada caso); pero, además, cuando fabricamos nosotros mismos nuestros extractos nunca los debemos hacer pasar a la exploración sin antes haberlos probado en varios sujetos sanos y alérgicos. Los extractos comerciales sin esa garantía no son utilizables. Teniendo extractos de la concentración adecuada nos libramos de las reacciones anespecíficas; cuando veamos una multisensibilidad será que, en realidad, el sujeto está sensible a varias cosas, y lo mismo que responde, responderá también el organismo. Las causas de la multisensibilidad han sido ya analizadas en diferentes páginas de este libro, para que debamos hacer hincapié ahora en ellas.

c) Influenciabilidad de los resultados por otras circunstancias.—Existen, desde luego, factores modificativos de las reacciones, que deberemos tener presentes. Entre éstos, el principal es el estado receptivo o no, de la piel. Ya hemos dicho anteriormente lo que comprendemos en este concepto; existen perso-

nas con disposición linfagoga (Groer), y en ellos pueden obtenerse falsas reacciones positivas; de la misma manera hay personas con una piel poco responsiva que pueden ocasionar falsas reacciones negativas. Después de estimular el dermografismo en un sitio es más difícil obtener una segunda respuesta; parece haber un tiempo "anérgico" secundario; igualmente, después de una intensa cutirreacción química (alergia y anergia linfagoga de Hecht); después del choque anafiláctico queda un cierto estado de inmunidad (Arthus, etc.); después de un ataque de asma el sujeto queda menos sensible en un cierto período de tiempo, etc., etc.; por las mismas razones la piel de un alérgico puede colocarse transitoriamente en situación de "hipoergia o anergia". Hay medicamentos que cambian la reactividad cutánea, por ejemplo, la adrenalina. Benson ha observado en alérgicos que daban reacciones positivas, hacerse negativas por el empleo de este fármaco. Anthony ha visto hacerse positivas las reacciones sobre la piel del brazo sometida a la acción de los rayos actínicos; Isserlin comunica haberse obtenido reacciones positivas por sugestión, etc.

Hay, pues, muchos factores que cambian, desde luego, la reactividad cutánea; pero todos ellos pueden excluirse desde el momento que se hacen las reacciones anespecíficas, como nosotros hacemos siempre; éstas nos revelan el estado de no reactividad o de hiperreacción cutánea; en el segundo caso, exigiremos mayor intensidad comparativa a las reacciones para llamarlas positivas; en el primero averiguaremos si hay causas para la hiporreactividad (adrenalina, etc.), y repetiremos las reacciones en intradermo, a mayores concentraciones, etc.

Es una regla que no debemos olvidar, que el enfermo no sepa nunca qué cosa es la que se le prueba, para evitar la influencia psíquica.

d) Reacciones negativas en sujetc ensibles.—Diferentes autores han señalado casos de enfermos sensibles que, sin embargo, no dieron una cutirreacción positiva. Esto, a pesar de no ser una cosa frecuente, ocurre desde luego algunas veces. Por nuestra parte hemos visto enfermos sensibles sin duda alguna al polvo de su casa, cuyos accesos desaparecieron privándoles de este contacto y, sin embargo, han dado reacción nega-

tiva al polvo de ella. La causa de esto debe buscarse en nuestra ignorancia respecto a cuál sea el producto que en el polvo produce la sensibilización. Ya dijimos anteriormente que, sin que se sepa por qué, preparando extractos del polvo de diferentes casas resultan unos más activos que otros, y un sujeto que nos ha dado una reacción negativa a un extracto del polvo de su vivienda nos da, en cambio, positiva con el polvo de otra casa de otro enfermo, porque en éste casualmente había más alergenos. Existen, pues, extractos pobres que dan lugar a estas reacciones negativas por una parte. De otro lado tendremos presente la posibilidad de una situación reactiva de la piel, lo cual eliminaremos por las pruebas anespecíficas simultáneas.

Pero, a pesar de todo, quedan algunos casos, que dan reacción negativa estando sensibilizados; esto se ve sobre todo en ciertos casos de sensibilidad a alimentos: no hace mucho tiempo hemos visto un niño con urticarias de mucho tiempo, que nos ha dado reacción negativa a todo, y, en cambio, pudo observarse que siempre que comía pescados era cuando se acentuaba su urticaria. Rowe ha sido el que más ha insistido en estos hechos, introduciendo por ello las llamadas dietas de eliminación en el diagnóstico, que luego estudiaremos; merced a ellas se averigua una sensibilización electiva en enfermos que dan negativas todas las reacciones; esto supondría un gran progreso en el descubrimiento de influencias alérgicas, no demostrables de otro modo en ciertas afecciones digestivas (colitis anafilácticas) o cutáneas (eczemas, pruritos, etc.). ¿Cómo debemos interpretar estos hechos? Caben dos posibilidades: o bien las influencias de los alimentos en estos enfermos no son propiamente alérgicas, o bien existe una posibilidad de alergia sin sensibilización cutánea.

En cuanto a lo primero, en el capítulo XI ya dijimos que los alimentos pueden actuar en los alérgicos por otras razones que por ser alergenos verdaderamente; por ejemplo, por su contenido en purinas, histamina, etc., el alimento actuaría en estos casos en que falta la cutirreacción como un desencadenante o entretenedor anespecífico de la enfermedad. Parece, desde luego, exagerado aceptar en todo caso, en el cual por las dietas de eliminación se observe un efecto dañino de un alimento, que

éste se haga por mecanismo alérgico. No puede, sin embargo, dejarse de aceptar que al lado de la sensibilización abierta y más violenta para una substancia que de por sí provoca rápidamente los fenómenos clínicos y en cuyo caso siempre encontraríamos la sensibilización por las cutirreacciones, pueda haber una alergia menos intensa y, por consiguiente, menos visible, que denotando su efecto morboso sobre la marcha, verbigracia, de un eczema, sin embargo, no se manifieste por otros fenómenos; y en este caso las cutirreacciones pudieran no informarnos. Como existen estas posibilidades, aunque sean poco frecuentes, deben ser señaladas, concluyendo, sin embargo, que por las pruebas anespecíficas y por el empleo de extractos previamente controlados puede casi suprimirse esta posibilidad de error, pero quedando siempre pendiente en todo caso en que por la observación clínica pueda sospecharse un alergeno y las cutirreacciones sean negativas, de tomar medidas de eliminación, tanto en lo que respecta a la dieta, como a género de vida, cambios de ropas, etc., etc.

- e) Positividad en personas no sensibles.—Casi todas las positividades en personas no sensibles corresponden a una técnica defectuosa. Cubriéndose contra causas de error podemos afirmar, en vista de nuestra experiencia muy dilatada, que no existen apenas casos que sin ser sensibles den una reacción positiva; lo mismo afirman otros autores (Baagoe, Eskuchen, Walker, etc.). Estas causas de error técnico son las siguientes:
- 1.ª No tener en cuenta una posible—y muy frecuente en los alérgicos—disposición linfagoga de la piel, con lo cual se toman por positivas reacciones que no lo son; haciendo siempre las pruebas anespecíficas al tiempo, nos evitamos esta posibilidad.
- 2.ª El empleo de extractos no controlados y que sean tan intensos para dar reacciones positivas en sujetos sanos o con piel irritable simplemente; trabajando con extractos bien hechos y garantizados nos evitamos también este error.
- 3.ª Impurezas de los extractos; sobre todo, contenido en histamina; hay, en efecto, extractos que por haberse preparado con material no fresco han entrado en cierto grado de putrefacción y contienen histamina suficiente para dar una reacción histamínica anespecífica. Esto puede pasar con los extractos de

carnes, de productos animales, etc.; pero con los que más fácilmente ocurre es, como se sabe, con los pescados; el extracto de pescados, por ejemplo, de *P. Davis*, contiene histamina y da una reacción positiva en casi todo el mundo, desde luego en todos los alérgicos; trabajando con un extracto así se comprende que se hable de reacciones anespecíficas. Los extractos controlados en sujetos no sensibles están libres de este error, porque rechazaremos los que den reacciones positivas inmotivadas; pero, además, partiendo de un material fresco, esterilizándolo en seguida y dializándolo en todo caso (Kammerer), se puede evitar esta causa de error.

- 4.ª El empleo en intradermorreacción, excepción hecha de ciertos alergenos débiles (bacterias, hongos), que deben emplearse así siempre, origina muchas reacciones anespecíficas; si hacemos siempre cutirreacción esto no pasa, en cambio.
- 5.^a A veces se cree uno, ante una reacción positiva inesperada a un alergeno, que ha habido un error de la prueba, y, sin embargo, nada más lejos de la verdad; sin que el sujeto lo sepa ni nosotros lo sospechemos, puede haber una sensibilización para aquello; *Walker* ha citado casos muy instructivos en este sentido (1).

Evitando todas estas causas de error—fácilmente evitables, por lo demás—nos libraremos de una posibilidad de reacción positiva errónea; por nuestra parte creemos que éstas prácticamente no existen; cuando aparezcan, son atribuíbles a mala técnica.

En resumen: como hemos ido extrayendo del análisis detenido, ninguno de los argumentos esgrimidos en contra de la validez del cutidiagnóstico específico de la alergia tiene validez. Debemos conservar la idea de que existen fuentes de error que son evitables; y de que hay la posibilidad, aunque rara, de que un sujeto sensible dé una reacción negativa aun con un buen extracto, por lo cual en los casos necesarios complementare-

⁽¹⁾ Ultimamente, en una enferma con nefrosis luética probada casualmente, sin ser alérgica, obtuvimos una intensa reacción positiva con un extracto de plumas de confianza. Sorprendidos, la interrogamos, y resultó haber tenido asma, que se le quitó al suprimir un edredón de plumas que le "daba mucho calor".

mos la observación con las medidas de eliminación, según luego explicamos. Para evitar los dichos errores tendremos siempre en cuenta:

- 1.º Que el enfermo no tome medicamentos que le coloquen en situación de no reactividad.
- 2.º Que actuemos con extractos probados, positivos en los sensibles y no positivos en los normales; estos extractos serán probados de vez en cuando y se deberán conservar en buenas condiciones (asepsia).
- 3.º Haremos siempre las reacciones anespecíficas como índice del estado reaccional de la piel, simultáneamente.
- 4.º Procederemos en cutirreacción, salvo en los casos que marcamos en intradermo.
- 5.° Completaremos la exploración con pruebas de eliminación y de provocación.

Marcha general de la exploración.

Habitualmente procedemos de esta manera: se limpia con alcohol la piel de un antebrazo, se deja secar, y se hacen con la lanceta tantas escarificaciones—en la forma dicha anteriormente—como reacciones vayamos a hacer; en cada una de ellas se va colocando sucesivamente una gota de morfina al 1 por 100, una gota de adrenalina al 1 por 1.000, una gota de histamina al 1 por 1.000 y una gota de cada extracto.

Para una exploración general de orientación bastan estos extractos:

- I. Productos dérmicos de animales.—Contienen pelo y caspa de caballo, conejo, gato, perro, cordero y vaca.
- II. Polen de primavera.—Contiene phleum, poa, agrostis, bromus, dactylis, lollium y olivo.
- III. Polen de verano-oto $\tilde{n}o$. Contiene amaranthus, chenopodium, plantago, maíz, xanthium.
- IV. Polvo de casa de asmático.—Poseemos un extracto rico en alergenos probado como positivo en enfermos de esta sensibilización; haremos la prueba con él, pero, en todo caso, conviene hacer un extracto con el polvo de la casa del enfermo, recogido con aspirador del suelo o de los muebles con relleno; cuando la anamnesis lo aconseje, se em-

plearán extractos de polvo de palomar, de establo, de pajar, de henil, de cuadra, etc.

- V. Polvo de cereales y legumbres parasitado.—Obtenido con diferentes muestras, demostradamente parasitadas por hongos o ácaros; el polvo de los sacos o del fondo de los cajones de algún almacén y el polvo de la limpia de fábricas de harinas es muy utilizable. Este extracto es más indispensable en casos de alergia en molineros, tenderos, agricultores, almacenistas o personas que vivan en las inmediaciones de semejantes establecimientos. También aquí, aparte del extracto tipo que tengamos, probaremos en cada caso un extracto hecho con ese polvo.
- VI. Extracto de material de la cama.—Utilizaremos extractos hechos con el relleno de almohadas o colchones de plumas, miraguano, crin y lana. En caso necesario, con un extracto especial.
- VII. Hongos (conteniendo todo el producto de siembras hechas en patata, del aire en diferentes sitios).—Puede individualizarse ulteriormente con extractos de mucor, penicillium, aspergillus, etc. Este se empleará en intradermo.
- VIII. Alimentos cárneos.—Comprendiendo carnes de vaca, cerdo, cordero, ternera, gallina, pichón y conejo.
- IX. Pescados. I.—Contiene los llamados pescados blancos (merluza, lenguado, pescadilla, pajeles, besugo).
- X. Pescados. II.—Contiene sardinas, boquerones, salmonetes, bacalao, bonito.
- XI. Mariscos.—Contiene percebes, gambas, quisquillas, langostinos, langosta.
- XII. Feculentos.—Patatas, diversas legumbres (guisantes, judías, lentejas, garbanzos, arroz).
- XIII. Verduras y frutas.—Conteniendo numerosas (acelgas, espinacas, coliflor, judías verdes, zanahorias, nabos; pera, manzana, fresa, melocotón, uvas).
- XIV. Bacteriano mixto (en intradermo).—Contiene estreptococos hemolíticos y anhemolíticos, catarralis, tetrágeno, enterococo, Pfeiffer y estafilococo.

Las pruebas con todos estos extractos no se harán sino en los casos de absoluta desorientación acerca de la causa; en otro caso, los comenzaremos según las sospechas que nos despierte la anamnesis (por ejemplo, de polen en los casos estrictamente estacionales; de polvo de la casa, en asmáticos de la casa o del clima, siendo en estos casos necesario también hacer pruebas con el polvo de relleno de almohadas, muebles, etc.; de fábrica o dependencias próximas: cuadra, pajar, etc., etc.). En todo caso, sin embargo, conviene, aun descubierto el alergeno, hacer las

investigaciones de alimentos y bacterias por la frecuencia con la cual existe una sensibilización secundaria a unos u otros en los alérgicos. Después de estas primeras reacciones de grupo viene la individualización, primeramente con extractos diferentes aislados, no ya en grupo, y en caso necesario obtenidos con el material mismo que está en contacto con el asmático. El número de extractos que pueden ser precisos para un estudio más profundo es variable; nosotros manejamos actualmente cerca de 300 extractos diferentes obtenidos por nosotros; pero para las necesidades del práctico, con los extractos elementales que he citado antes es habitualmente bastante, sobre todo si a ello se añade un interrogatorio detenido del caso y una comprobación ulterior de los resultados.

Haremos algunas observaciones sobre cada uno de esos grupos de extractos:

I. Productos dérmicos de animales.—En caso de reacción positiva, el interrogatorio puede ayudarnos mucho sabiendo cuál de esos animales es el que está en algún contacto con el enfermo, bien haciendo entonces una prueba confirmatoria con ese extracto solo, o bien observando el efecto que tiene el suprimir y el reanudar el contacto con él. Para pruebas individuales basta, en general, poseer extractos de: a) pelo y caspa de caballo; b) ídem de perro; c) ídem de gato; d) ídem de vaca; e) ídem de ovejas y cabras; f) ídem de conejo. Todos estos extractos se emplearán en cutirreacción.

II. Polen de primavera.—En realidad, para todo caso de asma primaveral en España bastaría con explorar a las gramíneas y a algunos árboles (olivo, fresnos, robles, encinas, acacias, chopos, etc.); sin embargo, por lo que hasta ahora hemos visto nosotros, interesa aquí principalmente el olivo y ciertas gramíneas (centeno, trigo, phleum, poa, bromus, dactylis, etc.), por lo cual poniendo todos estos polen en un extracto, como antes hemos dicho, se puede hacer un diagnóstico casi siempre por el práctico; queriéndose individualizar, o en caso de reacción negativa, a pesar de haber lugar clínicamente a sospechar en un polen primaveral, recurriremos a un extracto de polen de árboles, integrado por los que hemos citado antes, o a los extractos individuales; entre éstos importan, sobre todo, phleum, dactylis,

poa, festucas, agrostis, bromus, lollium, hordeum murinum y vulgare, secale, triticum, avena (sativa, flavescens, elatior), brizas, alopecurus, phalaris, arrenatherum, agropyrum, olivo, palmera, roble, encina, chopo, olmo, abedul, fresno, sauce, acacia, plátano y falso plátano, almez, nogal y castaño.

III. Polen de verano y otoño.—Puede igualmente bastar con este extracto; en caso negativo o cuando quisiéramos detallar más, recurriríamos a extractos especiales de: antoxanthum, cynodon, shorgum, cannabis, zea mays, phragmites, arundo, amaranthus, chenopodium, xanthium, rumex, plantago, etc., etc.

IV, V y VI. En los casos en los que hay lugar a sospechar una intervención principal de estos alergenos, que abarcan por sí cerca de un 50 por 100 de los asmáticos, las cutirreacciones con estos extractos suelen bastar, sin necesitar un extracto individual para aquel caso. Advirtamos, sin embargo, que es este grupo de alergenos el que con más frecuencia da reacciones negativas, aun existiendo una sensibilización; de aquí que, aunque el resultado sea negativo, si hay lugar clínicamente a sospechar este origen, y otros extractos no aclaran el problema, deberemos seguir pensando en esta posibilidad y recurrir a los métodos de eliminación. También es conveniente en estos casos hacer—si se puede—extractos con el propio material del enfermo, investigar éste directamente (siembras de las plumas o miraguano de la almohada, examen microscópico del polvo).

VII. Los extractos de hongos tienen una importancia genérica en enfermos sensibles al polvo, a las ropas, a las harinas o legumbres, al clima (sobre todo al clima marítimo); las propiedades alergénicas de todos estos factores pueden ser debidas única y exclusivamente, como ya dijimos, a su parasitación por hongos. Los extractos deben hacerse de los cultivos en patata, mucho mejor que directamente de las placas que contienen peptona; por eso nosotros resembramos de la placa directamente obtenida del aire, a patata, dejamos consumirse ésta mucho y entonces preparamos los extractos (Puig Leal). Basta con un extracto de hongos en conjunto de varias siembras del aire. Después de hacer numerosas siembras del aire de diferentes puntos, de nuestra costa y de Madrid, hemos visto que la má xima frecuencia, tanto en uno como en otro, es de Penicillium

Aspergillus, Alternaria y Mucor; para fines científicos conviene, sin embargo, utilizar extractos separados y seguir estudiando otros hongos del aire.

VIII, IX, X, XI, XII, XIII y XIV. Alimentos.-Aquí es muchas veces necesario individualizar más de lo que la exploración por grupos permite, sobre todo en ciertas alergias (jaqueca, dermopatías, prurito, eczemas, urticarias, colitis, etc.). La ordenación por grupos es siempre un poco caprichosa, y no se le puede privar inútilmente al enfermo de ciertos alimentos cuya influencia no conocemos bien; por otra parte, la sumación de extractos diluye cada uno de ellos, y pueden obtener reacciones dudosas en enfermos efectivamente sensibilizados. Vaughan ha sometido, en un trabajo que nos llega al corregir estas líneas, los alimentos a una agrupación para su exploración hecha con otros fundamentos de afinidad. Por lo que respecta a los vegetales (cereales, frutos, frutas, legumbres, verduras), adopta un agrupamiento botánico en 29 extractos; espera de esta forma reforzar la especificidad de las reacciones, que serían dentro de ciertos límites en los casos de multisensibilidad, más electivamente para las plantas próximas botánicamente. Aduce algunos casos clínicos demostrativos (por ejemplo, un caso sensible al melocotón y a las almendras de las drupáceas, a pesar de sus diferencias organolépticas); pruebas con tantos extractos pueden constituir una gran dificultad para el práctico, consiguiéndose entonces más con el método de dietas de eliminación de Rowe y una buena observación clínica. De todas formas debemos contar, por su gran utilidad, con los extractos de grupos mencionados que nos sirvan de orientación, sutilizando más luego con la exclusión de uno u otro de la dieta del enfermo observando los resultados. Nosotros probamos siempre primero con estes grupos y después con los extractos de cada uno de ellos en caso de una positividad.

XV. Bacterias.—Estos extractos, preparados según la técnica de Thomas, se emplearán siempre en intradermo, estando exenta esta prueba de todo peligro. Es muy útil, sobre todo en los asmáticos, su exploración, y también las pruebas con cada una de estas bacterias; así, la vacuna que hayamos de emplear estará constituída según los datos de positividad. Ante

un enfermo determinado, en el que un foco infeccioso nos resulta sospechoso de ser el origen de las sensibilizaciones, haremos cultivos y ulteriormente pruebas con extractos de los agentes cultivados; esto será, sin embargo, muy excepcionalmente necesario, y el práctico podrá prescindir de ello sin dificultad.

Una vez obtenidos resultados positivos por una u otra prueba, debemos considerar que no poseemos sino el cabo de la madeja que hay que desentrañar, por lo cual procederemos a la confirmación de los datos por una buena observación clínica complementaria; estos datos confirmatorios se obtienen, en suma, por dos métodos principales, que podemos llamar de provocación y de eliminación.

Las pruebas de provocación y eliminación en general.

Cuando por el interrogatorio o por las pruebas cutáneas hemos llegado a la conclusión de que la causa es tal alergeno, precisamos hacer una demostración de que estamos en lo cierto; ya la anamnesia misma lo confirma: un enfermo que hallamos sensible al pelo del perro, y nos dice entonces que, en efecto, allí donde tuvo sus ataques había un perro y en tal otro sitio donde no los tiene no existía tal animal, etc., esto equivale a una absoluta confirmación sin más. Otras veces la observación no se ha hecho antes, y entonces tendremos que recurrir a estas pruebas. A veces son muy sencillas de efectuar y suelen hacerse la provocación y la eliminación alternativamente. Por ejemplo, un asmático que vive en un puerto de mar, y nos da reacciones positivas a hongos, haciéndonos esto pensar que es sensible al clima de las costas. La permanencia en un sitio alto varios días sin ataques, y su reaparición al volver al mismo sitio, es muy demostrativa, De todas formas, aun en tal caso, necesitaríamos saber si hay en su caso algún depósito secundario de alergenos (por ejemplo, en la almohada, etc.) que siendo el mismo alergeno del aire adquiera especial importancia por su contacto estrecho con el enfermo; el estudio del efecto de estar en clima semejante, pero en otra casa, o el del cambio de ropas en la cama, supresión de muebles sospechosos, etc., son otros tantos datos preciosos. Para bien llevar a

cabo las pruebas de eliminación y provocación y no sentirse desconsolado al ver que suprimida la causa persiste el efecto, deben tenerse presentes algunos hechos que ya hemos expuesto en diferentes páginas, interesando recalcar de entre ellos éstos:

- Hay alergenos que son comunes a varios sitios; así pasa 1.0 con los alergenos de la vivienda; en un enfermo con asma al que diagnosticamos de sensible al polvo de su casa, y aun después de ordenarle que se mantenga fuera de ésta, sigue con ataques; no debemos desconfiar de nuestro diagnóstico; hay un alergeno común a diferentes viviendas, y un sensible al polvo de su casa da síntomas en cualquier otra casa cuyo polvo sea alergénico, por la misma razón que un sensible al clima de mar en Santander tiene ataques también en Alicante. La supresión para que nos inspire confianza debe ser bien vigilada en el ejemplo contado; si al cambiar de casa el sujeto sigue con ataques, debemos observarle en otro sitio-de preferencia en una clínica-o en una habitación casi desalergenizada (muy limpia, sin cortinones, poca ropa y de lana los colchones y almohadas, no barrer estando el enfermo), o de máxima preferencia en una cámara libre de alergenos. El alergeno del polvo de legumbres puede ser el mismo que el de una casa; el caso que antes cité del chico sensible al polvo de la biblioteca que tuvo ataques en una tienda de comestibles es muy demostrativo; si en apariencia esto pudo hacer pensar en un error, era en el fondo una brillante confirmación por ser el mismo parásito el de ambos lados.
- 2.º El efecto de la supresión puede no marcarse inmediatamente; en efecto, un asmático inveterado, por ejemplo, en el cual hay ya sumación de efectos psíquicos, facilitación de vías, etcétera, puede seguir teniendo al pronto ataques aun separado del medio alergénico. Por otra parte, en las ropas trasladadas, en el pelo, en la piel del enfermo, etc., puede transportarse el alergeno. Es necesario, pues, hacer la prueba varios días seguidos y evitar el traslado de alergeno por el enfermo; llevar pocas cosas consigo, sobre todo ropas sospechosas, etc.
- 3.º Las multisensibilizaciones; en este caso la supresión de un alergeno averiguado puede no mejorar al sujeto si sigue el contacto con los otros sensibilizantes; no quitaremos, pues, sin

más valor al dato de la cutirreacción, sino que fijaremos la atención, investigaremos más para averiguar las restantes sensibilizaciones.

Hay entre estas pruebas de provocación y eliminación algunas que adquieren especial relieve, y vamos por esto a mencionarlas aparte.

Las pruebas eczemógenas.

Jadassohn ha propuesto, y después ha sido usado ampliamente por otros dermatólogos (Bloch, Sánchez Covisa y Gay v Prieto, etc.), este método exploratorio. Jadassohn establece pruebas específicas y anespecíficas. El método en conjunto consiste en aplicar sobre la piel la substancia con la cual quiere probarse con una gasa y encima un apósito impermeable; después de un dia de aplicación se quita, observándose muchas veces la aparición de una dermatitis. Haciendo la prueba con formol, árnica, sublimado, iodoformo, etc., puede demostrarse por vía anespecífica simplemente la "disposición eczematosa", lo que Bloch ha llamado "eczematosos virtuales". Por la aplicación, en cambio, de diferentes alimentos u otros alergenos, puede probarse la reacción eczematosa específica; deberán siempre emplearse controles para descartar la parte no específica, y lo que es debido a la humedad, al efecto químico, etc. En el capítulo de alergias de la piel hacemos un estudio de este método en detalle.

Asma provocado.

En algunos casos hemos provocado el acceso de asma por la pulverización del alergeno; basta para ello un pulverizador cualquiera. Así lo hemos hecho con el polvo y con harinas o cereales parasitados. La reacción inmediata no suele ser, como decimos en otro sitio de esta obra, inmediata, sino más bien tardía. Es lo corriente que ya de momento aparezcan signos del choque (leucopenia y eosinofilia, hipotensión a veces, etc.), pero casi nunca falta una cierta inyección de las conjuntivas, o estornudos e hidrorrea nasal (coriza espástico). En una enferma

sensible a penicillium nos servimos de la pulverización en su almohada de un cultivo de penicillium, haciéndola dormir sobre ella; basta a veces, como en un caso nuestro, hacer respirar al paciente sobre la almohada parasitada causa de los accesos, para que éstos reaparezcan. Sin embargo, insistimos, algunas veces el ataque no aparece hasta aquella noche.

Eliminación de alergenos aéreos en la cámara libre de alergenos.

El diagnóstico por la introducción del enfermo en estas cámaras, que describimos más adelante, pero que no son sino habitaciones en las que por dispositivos especiales se han suprimido totalmente los alergenos, tiene la mayor importancia demostrativa. El asmático que introducido allí se queda sin ataques-aunque no sea desde el principio-, es evidentemente sensible a un alergeno aéreo, bien sea de la vivienda, del clima, de su profesión, etc. Pero una vez conseguida la eliminación, podemos intentar la provocación; ver si en la misma habitación, con los mismos muebles, etc., no tiene accesos aunque el aire no esté desalergenizado; en este caso hay que buscar la causa en las ropas de su cama, en el polvo de la casa, etc.; la adición sucesiva de causas posibles puede determinar bien el origen. Pero antes de meter al enfermo en la cámara ya habremos averiguado por las cutirreacciones la causa probable, y allí no tendremos que andar con más tanteos, sino directamente probar la "provocación" del ataque. La cámara libre de alergenos no es precisa, como se comprende, para hacer el diagnóstico, ni mucho menos; si lo mencionamos aquí es porque es una posibilidad confirmatoria más.

La eliminación de los alergenos alimenticios.

Constituye una prueba diagnóstica a veces de enorme valor; cuando hayamos hecho las cutirreacciones suprimiremos todos los alimentos de reacción positiva en absoluto. Entonces observaremos la marcha del proceso, y si conseguimos la eliminación de síntomas, añadiremos en determinados días algunos de ellos, ob-

servando las consecuencias (con mucho cuidado). Así podemos llegar a obtener el paradigma del o de los alimentos nocivos. Pero, según ya hemos dicho reiteradamente en algunos casos, a pesar de las reacciones negativas hay sensibilizaciones alimenticias que solamente por la eliminación y observación clínica simultánea podemos averiguar bien. Seguiremos para esto un determinado plan suprimiendo, por ejemplo, la leche, y si no mejora el sujeto, ya sabemos que la leche no es la causa; entonces le ponemos a leche sola y vamos lentamente añadiendo otros alimentos a la dieta. Rowe ha publicado una sistemática muy bien hecha para estas exploraciones, en forma de dietas sucesivas; estas "dietas de eliminación" y las modificaciones que nosotros hemos hecho a ellas son detalladas con las modificaciones expuestas, en el capítulo de alergias cutáneas, remitiendo allí al lector.

La transferencia pasiva de la alergia (método de Prausnitz y Kustner).

Ya hemos dicho en diferentes lugares la importancia que el método de *Prausnitz* y *Kustner* ha tenido desde un punto de vista científico; la transmisión se hace inyectando en intradermo en la piel del brazo de un sujeto sano 0,1 c. c. del suero del alérgico que exploramos; después de veinticuatro horas se hace en aquel mismo sitio, sensibilizado pasivamente, la cutirreacción.

Para la práctica la prueba pasiva no es necesaria; desde un punto de vista científico es indispensable cuando se estudia un nuevo alergeno y quiere demostrarse que la sensibilización era verdaderamente específica y no se trataba de una reacción no específica.

Más adelante estudiamos las variantes de este método (Königstein y Urbach, Lehner, Rajka, etc.).

Todos los métodos de diagnóstico que hemos estudiado aquí tienen una particular aplicación a cada uno de los estados alérgicos; por esto en cada capítulo, al hablar de diagnóstico, no haremos sino especializar, tomando como base lo que aquí se ha expuesto ahora.

PARTE II.--CLINICA ESPECIAL DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS

A).--Las alergias respiratorias (asma, coriza espasmódico, tráqueobronquitis alérgicas, etc.).

CAPITULO XVII

Equivalencia absoluta de ciertas enfermedades respiratorias (asma, catarro eosinófilo, bronquitis alérgicas, coriza espástico, etc.).—Su conceptuación de conjunto como una sola afección (alergia respiratoria) variablemente localizada. — Descripción clínica del coriza alérgico y sus formas.—Diagnóstico.—Crisis conjuntivales.—Pseudosinusitis alérgicas.—Alergia laríngea.

A medida que nuestros conocimientos acerca de las enfermedades alérgicas han ido progresando, sobre todo en lo que respecta a su diagnóstico, cada vez más facilitado por los métodos de exploración, se han ido filiando como alérgicas diferentes enfermedades del aparato respiratorio antes no tenidas como tales.

Según ya se dijo anteriormente, las manifestaciones todas que pueden producirse por la acción de los polen y reunidas en conjunto con el nombre de "fiebre del heno", han permanecido mucho tiempo individualizadas, si bien describiéndose diferentes formas clínicas según la localización dominante: formas oculares, óculonasales, tráqueobronquiales y francamente asmáticas; a pesar de su diferente sintomatología clínica, según su localización había una serie de circunstancias que obligaba a su conside ración conjunta. En primer término, la etiología siempre la mis ma (acción de polen); en segundo lugar, el carácter paroxístico similar, y, en tercer término, la frecuente alternancia o sucesión de una y otra localización en el mismo sujeto, hacían preciso

considerarlas como una sola enfermedad, aunque de diferente localización. El irse sucesivamente averiguando la existencia de otras formas de asma bronquial idiopático, producido por un mecanismo igualmente alérgico que el caso particular de los polen, ha hecho reconocer que existía un grupo muy amplio de "asmas anafilácticos, idiosincrásicos o alérgicos", todos de una misma significación patogénica, dentro de los cuales el "asma por polen" no es sino un caso particular. Posteriormente las pruebas que se han ido acumulando para poder hoy afirmar que "todo asma verdadero es la expresión respiratoria de un estado alérgico de sensibilización para alguna substancia", son suficientes para que no se dude más de ello. Y ya, a primera vista, no puede menos de pensarse que, del mismo modo que el alergeno polínico origina diferentes localizaciones de la respuesta con cuadros clínicos correspondientes (oculares, nasales, etc.), también otros alergenos del mismo modo que pueden originar asma den lugar a localizaciones en otros puntos del aparato respiratorio aparte de los bronquios. Como tales deberían considerarse, en efecto, ciertos grupos morbosos acerca de cuya naturaleza alérgica se ha venido discutiendo y averiguando en los últimos años.

El cuadro clínico del coriza espasmódico se había venido asimilando en mecanismo patogénico a las crisis óculonasales de la fiebre del heno, a partir de numerosos trabajos ya de los autores del siglo pasado (Guenau de Mussy, Garel Molinié, etc.), observando que un cuadro semejante al de los casos periódicos estacionales podía observarse en ciertos sujetos sin tener ese carácter periódico, sino dándose en cualquier época del año por determinadas influencias o por influencias no apreciables clínicamente (coriza irregular). Posteriores observaciones han venido probando que el mecanismo en unos y otros casos es el mismo hasta Lermoyez, que trata magistralmente el tema en su tesis doctoral, fundada en las observaciones hechas con Widal de la reacción hemoclásica frente a diferentes alergenos; Lermoyez separa simplemente, para comodidad descriptiva, dos tipos de esta afección que llama, respectivamente, coriza espasmódico periódico (se presentaría estacionalmente) y coriza espasmódico aperiódico (irregular de autores anteriores, para indicar su no relación con la estación). Los dictados de "rinitis espástica,

hidrorrea nasal paroxística, etc.", marcan el mismo cuadro clínico que, por sus caracteres de presentación brusca, desaparición crítica, abundante ingurgitación hiperémica de la mucosa y exudación intensa, queda individualizado y separado de la rinitis o coriza inflamatorio, de caracteres absolutamente diferentes. Las relaciones estrechas entre este cuadro clínico (que Bourgeois propone llamar "asma nasal") y el asma bronquial, eran bien claras; ya Trousseau, cuyo asma comenzaba a veces con crisis de estornudos, había reconocido el íntimo parentesco, reforzado por los observadores posteriores que ven este coriza espástico precediendo en unos casos a la crisis de asma, acompañándola más raramente, y muy a menudo presentándose en el mismo enfermo bajo el influjo de una misma causa, unas veces una crisis típica de asma, otras un acceso característico de rinitis espasmódica. Por otra parte, la similaridad de mecanismo demostrada, por ejemplo, con las reacciones hemoclásicas por Lermoyez y con las cutirreacciones por los autores americanos (Walker, Duke, Cooke, etc.), confirmaban este nexo. Si en el caso particular de la fiebre del heno todos los autores no han dudado en englobar en un solo cuadro las manifestaciones de coriza espástico periódico al asma periódico o de henos. es lógico que también en los otros tipos de asma y corizas, igualmente alérgicos, consideremos ambas cosas como iguales, siendo accidentalmente distintas localizaciones de un mismo proceso (Lermoyez, Walker, Cooke, Ramírez, Rackemann, Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier y Besancon, Henriques de Gouveia, Dehrs, nosotros, etc.).

Recientemente se ha descrito por *Proetz* la existencia de *opacificaciones intermitentes de los senos maxilares y frontales* que por su carácter clínico de aparición y desaparición pronta, en relación con determinadas circunstancias, juzgan como una localización de la alergia en los mismos, que sería de aproximar a las manifestaciones propiamente nasales; en efecto, como luego veremos, en la crisis nasal existe muchas veces una sensación dolorosa de tipo claramente sinusal, y se ha hablado de una infección sinusal secundaria que daría algunas veces lugar a sinusitis típicas reversibles; sin negar que tales sinusitis propiamente dichas puedan complicar un coriza espástico muy

reiterado, es posible que muchos de tales casos deban ser tenidos como una localización más de la respuesta alérgica de la misma significación que las anteriores.

El cuadro clínico estudiado por Hoffmann, y por Teichmüller después, con el nombre de "catarro eosinófilo", tiene el carácter espástico y paroxístico y la eosinofilia, que hacen ya sospechoso su parentesco con el asma bronquial clásico; pero, además, numerosas observaciones clínicas nuestras con demostración de un alergeno causal y cutirreacciones positivas, nos permiten afirmar que se trata de una afección genuinamente asmática; también aquí se da la misma sucesión de estados: enfermos que nosotros habíamos observado con un típico catarro eosinófilo, han venido ulteriormente a nosotros con un cuadro típico de asma; las observaciones de Percepied, Bernstein, y más recientemente de Besancon y colaboradores, acerca de la que el último llama "tráqueobronquitis espasmódica", y que es el catarro eosinófilo descrito por Hoffmann, son igualmente confirmatorias de esta absoluta similaridad.

Aparte de semejantes formas claramente asmáticas, el estudio de los problemas alérgicos ha demostrado que en numerosos enfermos en los que clínicamente se hablaba simplemente de bronquitis, considerando éstas de una naturaleza infecciosa, eran ulteriormente enfermos de asma bronquial, e incluso en lo sucesivo las crisis de bronquitis alternaban con las de asma bronquial; para tales casos se ha creado el dictado de "bronquitis asmáticas", cuando en realidad muchas veces no son bronquitis que secundariamente abren paso al asma, sino respuestas bronquiales de naturaleza alérgica que tienen una significación asmática desde su principio, aunque no se acompañen de la disnea y manifestaciones clásicas. Entre estas formas de bronquitis alérgicas, como las hemos llamado, existen algunas formas, que hemos descrito en otro trabajo, puramente exudativas, verdaderas broncorreas paroxísticas de causa alérgica. Las relaciones que ligan estos estados con el asma típico son intensamente estrechas, y bien puede decirse que se trata de una misma enfermedad (Jiménez Díaz, Waldbott, Schwenckebecher, etc.).

En resumen: como vemos, existen una serie de cuadros morbosos localizados también en el aparato respiratorio, aunque a

diferentes alturas, que alternan o se simultanean unas con otras, que tienen la misma etiología y el mismo mecanismo de producción y, por consiguiente, no hay motivo en el momento actual para describirlas como cosa distinta; los términos que algunos autores reservan para estas formas, de "equivalentes asmáticos", "asmas atípicos", "asmoides", etc., no los creemos necesarios; nos parece mejor considerarlas como una sola entidad morbosa, que podemos llamar en conjunto "alergia respiratoria", como propone Lintz, o, si se quiere, "asma", hablando de asma nasal, bronquial, tráqueobronquial, etc. Pero nos parece mejor decir que el "asma bronquial es un caso particular de localización de la alergia respiratoria" y definir ésta como "un conjunto de manifestaciones exudativas y espásticas, de presentación habitualmente paroxística, localizadas en cualquier tramo del aparato respiratorio o difusamente en un mayor trayecto del mismo, debidas a un estado general alérgico o de sensibilización frente a una o varias causas que actúan como agentes desencadenantes". Comprendido de este modo amplio, describamos ahora las formas clínicas aisladas por su localización diferente, si bien se guarda siempre la idea de que son formas de presentación de una sola enfermedad.

Formas óculonasales: El coriza espástico periódico y aperiódico.

Con variaciones de unos a otros casos, sin embargo todos ellos tienen algunos caracteres de común que son los que debemos describir primeramente. La sintomatología ofrece una presentación accesional, dejando entre una y otra crisis un espacio de tiempo variable durante el cual no existe a veces síntoma alguno o éstos son muy escasos. La crisis puede ser única, de una duración variable entre las más breves de algunos minutos o las más duraderas de varias horas; pero otras veces el estado de molestia es más duradero: diríase que las crisis son subintrantes, y durante un período de tiempo, a veces de muchos días, los síntomas sólo algunos momentos parecen ceder en intensidad para retornar con toda su fuerza; entonces se habla de una situación de "ataque de coriza", o mejor, para nosotros, de verdadero "status". Sin embargo, es mejor, para nosotros, de verdadero "status". Sin embargo, es mejor,

nos frecuente en éstas que en otras localizaciones de la alergia respiratoria la situación de "status de coriza" prolongado, dándose más habitualmente crisis separadas por muy poco tiempo que pueden repetirse en el día numerosas veces. La repetición y el estado interparoxístico dependen, según vamos a ver, de dos factores principalmente: del tiempo de duración que lleva el padecimiento y de la forma etiológica; en efecto, si se trata de un caso que lleva mucho tiempo de accesos reiterados, a la larga se establece una verdadera rinitis secundaria que no desaparece aun en los momentos en que el sujeto está libre del acceso, dando entonces la impresión de que el mal es continuo; y la continuidad no es la misma tampoco cuando se trata de un coriza espástico causado por un alergeno alimenticio (Dehrs, Eyermann, etc.), en cuyo caso es más transitorio y pasajero que cuando es, por ejemplo, debida a un polen en que en el período de polinación tiene unos caracteres de insistencia y continuidad mayor.

Existen a veces pródromos del ataque; puede el enfermo anunciar su crisis, como acontece en el asma propiamente dicho, con alguna anticipación por una verdadera aura de diferente tipo de uno a otro caso; algunas veces es una sensación de localización mismamente nasal la que sirve de introducción clínica a la crisis, un olor desagradable o la falta de olfato en absoluto, una sensación de taponamiento nasal con o sin cefalalgia, etc, A veces, sin pródromo alguno, la crisis se presenta bruscamente.

De uno u otro modo, sus caracteres son similares: sensación de picor nasal, en un principio incluso agradable, que da paso al estornudo; poco después nuevo estornudo, y en seguida una serie de ellos cada vez más cercanos, que llegan a no darse tiempo uno a otro hasta repetirse 30, 50 y más en poco tiempo; con el estornudo, en seguida una sensación congestiva óculonasal; los signos oculares son a veces muy intensos (edema de párpados en algún caso, congestión intensa, fuerte picor, lagrimeo insistente); otras se manifiestan con menor fuerza; pero aun en estos casos, el lagrimeo, la sensación congestiva molesta, no faltan. La respiración se hace más difícil por el hecho de la obstrucción nasal que en seguida se instala. La obstrucción, el lagrimeo, el estornudo constante y la fuerte sensación congestiva

son los caracteres de este primer momento de la crisis. Muy pronto, a veces con el comienzo de los estornudos, éstos se acompañan de la salida de un líquido claro no filante, acuoso, que caracteriza la fase exudativa de la crisis. El líquido sale con el estornudo, que a veces le proyecta, pero también fluye fuera del estornudo; el enfermo se limpia constantemente con el pañuelo, que no se mancha, sino simplemente se moja o, como dice Lermoyez típicamente, "se lava". Algunas veces todo ello dura breves instantes; los estornudos se espacian más, la secreción disminuye, y en pocos momentos el enfermo, fatigado de la intensidad del brusco ataque, se queda bien. Pero muchas veces los estornudos amainan en frecuencia y la secreción sigue fatigando al enfermo, que tiene constantemente que limpiarse, llenando varios pañuelos, y cuando todo parecía haberse desvanecido aparece una nueva serie de estornudos, que unidos al constante lagrimeo y a la secreción que perdura abundante, no le dejan reposo. Unas ocasiones, al cabo de cierto tiempo, a veces varias horas, en las que el sujeto no ve el fin de su molestia, disminuye paulatinamente la intensidad de sus molestias y queda bien hasta la próxima crisis, con una sensación, sin embargo, de obstrucción nasal y de congestión ocular en algún tiempo; pero hay casos en los que, para su desdicha, el paciente ve que las molestias de la crisis nasal no han sido sino el prólogo de lo que va a suceder; el estornudo se sigue entonces de picor de garganta, de una tos seca reiterada y sofocante, que recuerda la tos ferina, y aparecen algunas sibilancias, tras de las que una crisis de asma más o menos intensa completa el cuadro de una total respuesta respiratoria.

Estos accesos pueden aparecer a diferentes horas y en diferentes circunstancias, a veces las más inoportunas justamente. Ello depende del alergeno causal. Cuando se trata de un alergeno polínico los ataques revisten el carácter periódico; cuando es otra la causa, entonces tienen el aspecto irregular que le presta este nombre o el de aperiódicos.

El coriza periódico no es obligadamente polínico; aunque la presentación de los accesos exclusivamente en una época del año, coincidiendo con la floración de las plantas, que ya señalamos en el capítulo correspondiente, debe hacer pensar que la

causa es un polen, y esto será cierto en casi la totalidad de los casos. Pero no por eso deje de pensarse en otras posibilidades; un enfermo mío tenía los ataques desde julio a septiembre, y pudimos descubrir que era sensible al polvo de una casa donde pasaba los veranos; otros enfermos son, como ha señalado Frugoni, sensibles a un alimento—una fruta, por ejemplo—que solamente toma en aquella época del año; investiguemos, pues, cuando el coriza sea periódico, los polen antes que nada por medio de las cutirreacciones correspondientes a la época del ataque; pero en caso de negatividad, investiguemos otras causas: alimentos, vivienda en esa época, costumbres, incluso insectos de verano (moscas, etc.). En los casos polínicos los accesos suelen tomar el aspecto matinal, por ser ésta, según se dijo, la hora en que la polinación se hace más abundantemente: tienen además el carácter de acentuarse más saliendo al campo, y de disminuir de intensidad y desaparecer los días nublados y lluviosos respectivamente. Entre nosotros, la época en que más frecuentemente aparece el coriza periódico es en el mes de mayo hasta primeros de junio o durante todo junio, según la localidad, correspondiendo entonces a los polen de gramíneas (phleum, dactylis, poa, agrostis, bromus, etc.), en la misma época y antes (en abril), los que pertenecen a sensibilización para el olivo, y más precozmente aún algunos de los causados por otros árboles (palmera, sauces, fresnos). En el verano son sospechosas las plantas que ya se mencionaron en el capítulo correspondiente, pero principalmente el maíz, plantago, amarantus y chenopodium. Aunque también por las tardes manifiestan síntomas, son menos intensos que por las mañanas, y desde luego desde las siete de la tarde en adelante y toda la noche estos enfermos suelen permanecer casi bien, cesando la sensación de estorbo, obstrucción nasal y a veces cierto grado de congestión ocular solamente.

En lo que toca al coriza espástico aperiódico o irregular, las crisis tienen un aspecto semejante, pero la gran irregularidad en su presentación puede hacer algunas veces difícil sospechar el origen. Algunas veces, en cambio, las cosas estarán claras; el enfermo refiere que no se puede poner en presencia de un perro o un gato, un caballo u otro animal, porque una crisis de estornudos intensos y fuerte congestión ocular le anuncia el

peligro; el alejamiento de momento del animal causal suprime instantáneamente las molestias: otras veces es la permanencia en un determinado clima; un enfermo mío, al acercarse al mar, tenía inmediatamente una crisis furiosa de estornudos con gran hidrorrea nasal, que solamente desaparecía alejándose; habiendo en una ocasión tenido que hacer noche en un hotel en un puerto de mar, se pasó toda la noche en intensa crisis de estornudo y tos; ulteriormente se hizo asmático. En todos estos casos el problema es más claro. Pero muchas veces reviste una gran dificultad, no solamente hacer el diagnóstico del alergeno, sino el de la naturaleza alérgica del proceso. Entre todas las causas que dan esos tipos clínicos más difícilmente filiables hav dos principales: la sensibilización al polvo y la sensibilización bacteriana. La sensibilización al polvo constituye en mi experiencia la causa de un 50 por 100 de los casos. Son enfermos que tienen sus accesos preferentemente por las mañanas al levantarse; en cuanto despiertan, tienen una crisis de estornudos fuerte, acompañada de todo el cortejo sintomático descrito, y es lo más habitual que estas crisis se intensifiquen en los inviernos, por lo cual se piensa que es un coriza corriente, debido a una gran sensibilidad al cambio de temperatura, y aunque es cierto que secundariamente los cambios de temperatura pueden despertar los accesos de coriza espástico, es la verdad que casi siempre es ésta una cosa secundaria, siendo lo fundamental la sensibilidad al polvo. La aparición matinal y, en cambio, la no aparición aunque se coloquen bajo la acción de causas de enfriamiento, así como la falta de estas crisis cuando el enfermo no duerme en su casa, son muy típicas. Un médico estudiado por nosotros con crisis matinales de coriza espástico por sensibilización al polvo de su casa, cayó en la cuenta en el interrogatorio que, cuando tenía que dormir en otro sitio por su profesión, no tenía los accesos que en su casa no le faltaban. ¡Cuántas veces en el interrogatorio de mis asmáticos he hallado el dato de corizas, "constipados" repetidos y frecuentes tiempo antes de aparecer los ataques de asma! Al detallar, resultaba que tales "catarros nasales" eran típicamente corizas espásticos no diagnosticados; tiene importancia no olvidar estos datos por dos razones prácticas. En primer ter

mino, muchos de estos enfermos son enviados al especialista por su médico de cabecera sospechando la existencia de algo local que causa sus "constipados"; es raro que no se halle algo que deba ser intervenido, y se le somete o bien a operaciones plásticas, de corrección, extirpaciones de cornetes o cauterizaciones que, cuando más, producen un alivio transitorio; como luego se dirá, estos enfermos, sobre todo los sensibles al polvo de su casa, en los cuales las crisis son tan subintrantes, desarrollan a la larga fenómenos lesionales en la nariz, hipertrofias de la mucosa e incluso pólipos; el coriza espástico puede dar paso a un coriza inflamatorio en el que de vez en cuando aparecen todavía las crisis que permiten recordar cuál fué el comienzo de todo; esto permite hacer hallazgos anatómicos en la nariz, que requieren un tratamiento y hace más fácil todavía olvidar cuál fué la causa primitiva de todo, que, en tanto no sea atendida, no permitirá mejorar al enfermo. Es necesario que se piense con más frecuencia en el origen alérgico de estos corizas reiterados y se oriente por el médico y el especialista más la exploración de los enfermos en este sentido; entonces, ¡cómo se verían aumentar los casos de coriza espástico aperiódico diagnosticados!

En segundo término, no cabe duda que los procesos de alergia respiratoria que durante un cierto tiempo solamente se manifiesten como coriza espástico, darán paso ulteriormente a localizaciones más bajas, apareciendo tráqueobronquitis accesionales y, por último, asma; los casos de coriza ulteriormente transformados en asma son muy frecuentes; no se puede juzgar de esta frecuencia tan bien por la observación de casos en la primera situación que ulteriormente los veamos con asma como interrogando a los asmáticos por su historia anterior; entonces vemos muy a menudo figurar un coriza durante mucho tiempo con todos los caracteres de alérgico; no cabe duda que un diagnóstico hecho entonces hubiera permitido descubrir el alergeno y evitar seguramente el desarrollo del asma. Damos mucha importancia a este diagnóstico precoz de la alergia respiratoria por el diagnóstico del coriza espástico, y no nos cansaremos de insistir en ello.

En el coriza espástico, como en otras alergias respiratorias,

ocurre a veces que se imbrica de forma estrecha con el coriza inflamatorio, con la rinitis propiamente dicha. De esta integración sale un cuadro clínico de rinitis con accesos hidrorreicos que tiene una notable importancia práctica. Walker ha estudiado la alergia en los enfermos con "constipados invernales de repetición", hallando muy frecuentemente una sensibilización bacteriana. En nuestro criterio, hay aquí que separar dos posibilidades:

a) Coriza espástico que se transforma en una rinitis inflamatoria a la larga.—Ya hemos aludido antes a esta posibilidad; la reiteración de los accesos provoca, de una parte, engrosamiento de la mucosa, hipertrofia de cornetes, pólipos, etc.; de otro lado, favorece la infección, por colocar en mayor suculencia la mucosa y determinar un éxtasis vascular en la misma. Una vez establecido el estado inflamatorio secundario, las manifestaciones nasales son casi constantes, existe un moqueo con secreción espesa purulenta, concreta, y de vez en cuando una crisis de estornudos seguidos con hidrorrea, que el enfermo interpreta como el "momento en que coge sus constipados", y se asombra de que se "constipa por nada". En estos casos nosotros podremos por el interrogatorio descubrir el accidente espásticoexudativo de la crisis, que ya nos pone alerta sobre la existencia de un factor alérgico en aquellos constipados; deberemos, para saber si es secundario su componente inflamatorio, ahondar en la anamnesis, que nos demostrará muchas veces un estado previo de crisis intermitentes, y explorar los datos generales (eosinofilia, cutirreacciones) para averiguar el alergeno; estos enfermos pueden presentar una sensibilización única o múltiple; pueden darnos, y así será en el 50 por 100, una reacción positiva al polvo de casa, y aunque simultáneamente hallemos una reacción positiva a extractos bacterianos, pensaremos que la historia ha sido: una sensibilización al polvo de su casa, rico en alergenos; estadio previo de coriza alérgico, por consiguiente, a la larga, y en vista de la repetición de las crisis, producción de rinitis secundaria y sensibilización a la flora bacteriana allí existente. Esta es la evolución que constantemente he observado en los enfer mos de sensibilización al polvo de su casa, que se benefician, por tanto, de un tratamiento doble: supresión del alergeno primi

tivo y tratamiento con autovacunas hechas según los datos de las dermorreacciones. En otros enfermos la sensibilización puede ser a un determinado alimento. Dehrs, Eyermann y otros han estudiado la frecuencia con que éstos ocurren. Por nuestra parte tenemos la impresión de que rara vez una sensibilización alimenticia bien visible se limita a producir un coriza espástico; raro es el enfermo que puede decirnos que tiene sus estornudos cuando toma tal o cuál cosa; pero ya hemos dicho en el sitio correspondiente que al lado de esta forma de sensibilización a los alergenos digestivos existe otra más frecuente, en la que un determinado síndrome alérgico obedece a una sensibilización alimenticia larvada poco manifiesta, y a veces sólo demostrable por las dietas de exclusión; de aquí que cuando la sensibilización primitiva no aparezca clara deba someterse al enfermo a estas dietas en la forma expuesta en el capítulo XXVII para averiguar si existe o no alguna influencia alimenticia. A veces la mejor observación no permite demostrar ninguna sensibilización previa, y sólo encontramos las crisis paroxísticas y el estado crónico de rinitis, y a las dermorreacciones solamente una respuesta a las bacterias; entonces estamos en presencia del segundo tipo de esta combinación:

b) Una rinitis en un sujeto dispuesto puede originar por sensibilización a los productos bacterianos un estado de coriza espástico sobreañadido.—El aspecto clínico de estos casos es distinto: corizas de repetición, pero del tipo clásico inflamatorio desde un principio, debido a causas locales (defectos anatómicos, etc.), y últimamente las crisis espásticas. En estos casos el tratamiento local, como en toda rinitis, deberá acompañarse del estudio bacteriológico y del tratamiento por vacunas. Estas rinitis crónicas crean defectos de mecánica respiratoria, respiración bucal, bronquitis crónica secundaria, etc.; la respuesta alérgica dejará de localizarse en los primeros tramos y dará paso a uno de esos tipos de bronquitis con reacción asmática de que tratamos en páginas ulteriores.

En resumen: el diagnóstico del coriza espástico se hace principalmente por la anamnesia con el hallazgo de los accesos en la forma que describimos antes; por la demostración de un estado general alérgico (eosinofilia, distonia vegetativa, antece-

dentes alérgicos, otras alergias—urticarias, eczema crónico, etcétera—), y por los caracteres del mismo exudado nasal cuando podemos conservarle. Espeso, amarillo verdoso, purulento y mucoso, en las rinitis, con abundantes bacterias, leucocitos polinucleares, epitelios mucosos de descamación, etc. Transparente, francamente acuoso y no filante o con escaso moco, en el coriza espástico, demostrándonos además en éste al examen microscópico la existencia de células eosinófilas (poli o mononucleares), y muchas veces, del alergeno causal (polen, polvo, etc.). En algún caso, el hallazgo al examen microscópico del líquido del polen permite filiar sin más la causa del padecimiento (Scheppegrell); en algún caso de Parlatto se veían en el exudado los finos pelos y descamaciones del insecto (Caddis), etc.

Cuando el coriza es periódico, casi siempre será un polen que diagnosticaremos por las cutirreacciones y la época de aparición, teniendo presente los datos que dimos en el capítulo VIII; en caso negativo pensaríamos en alguna vivienda de verano, en animales en los que se tenga relación sólo en esa época, algún alimento del tiempo, etc. Si es aperiódico se averiguará entre otros alergenos, sobre todo productos animales, alergenos de clima, de la casa o sensibilización bacteriana. Y el tratamiento en cada caso será, aparte del local, el de toda alergia respiratoria, según describimos más adelante.

Las manifestaciones conjuntivales alérgicas que acompañan al coriza espasmódico en la descripción anterior, y cuya intensidad es tan variable, pueden presentarse separadamente o ligadas a otras manifestaciones alérgicas respiratorias (al asma, por ejemplo). Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier y Sthelin han estudiado recientemente las crisis conjuntivales de los asmáticos, a las que muy justamente atribuyen una naturaleza igualmente alérgica. Estas crisis pueden aparecer también independientemente ofreciendo una duración y caracteres clínicos variables. Hace ya muchos años que Strubell y Steigert probaron la eosinofilia en las conjuntivitis primaverales, lo que supone en cierto modo establecer su naturaleza alérgica. Aquí, como en el coriza espasmódico, podríamos hablar de conjuntivitis anafilácticas o alérgicas en general, distinguiendo las de presentación periódica, primaveral, forma ocular de las polinosis, de las que se

presentan en cualquier tiempo y en relación con un determinado alergeno; éste puede ser el polvo de la casa o de la fábrica,
almacén, etc., un alimento o emanaciones animales o vegetales.
En todo caso se trataría de una respuesta local al contacto con
la conjuntiva de minutas porciones del alergeno; es sabido que
la reactividad de ésta frente a un alergeno al que el sujeto sea
sensible es muy intensa, lo cual ha constituído la base de las
oftalmorreacciones en el diagnóstico; pues bien: la presencia de
los alergenos en pequeñas cantidades que no sean bastantes a
provocar otra manifestación alérgica, pueden en cambio serlo
para desencadenar una verdadera oftalmorreacción espontánea.
Es preciso un estudio seriado de las influencias alérgicas en los
estados de enfermedad conjuntival para poder bien averiguar
la frecuencia de esta etiología en casos englobados sin distinción
como inflamatorios.

Según antes hemos mencionado, Proetz ha probado recientemente cómo puede responder con una reacción alérgica también la membrana que tapiza los senos accesorios; su primera observación se hizo por la coincidencia de estar estudiando los senos con la inyección de lipiodol a una enferma asmática, no hallando nada anormal en absoluto; y al repetir el examen al día siguiente de una crisis asmática por haber dormido en una almohada rellena de plumas, a las que la enferma era sensible, encontró en cambio un engrosamiento enorme, con intensa obstrucción, de la mucosa antral. Posteriormente ha hecho otras observaciones semejantes; por todo lo cual concluye que, como manifestación de la respuesta alérgica, puede cambiar en absoluto el grosor de dicha membrana, haciendo por esto imprescindible en los enfermos alérgicos estudiar los senos en diferentes ocasiones antes de decidirse por una intervención en la que podría ocurrir que no se hallara nada.

Habiéndose aceptado la posibilidad de edemas alérgicos en las diferentes mucosas, apenas si cabe discutir la posibilidad de un semejante proceso localizado en la laringe. Algunos casos descritos, como el de Duke y otros publicados, no puede dudarse que eran verdaderos accidentes laríngeos de naturaleza alérgica.

En este caso se trataba de una sensación de obstáculo res-

piratorio aparecido bruscamente, con polipnea principalmente inspiratoria, y cornaje, cianosis, sensación creciente de ahogo, etcétera, que en algún caso obliga a una inmediata traqueotomía, cediendo todo ello al cabo de unas horas, sin dejar residuo alguno. El aspecto endoscópico sería simplemente el de un edema intenso con hiperemia activa. Pero en realidad estos casos no guardan relación con el asma o traqueobronquitis espasmódica si no es por ser igualmente alérgicos; pero no se trata de una crisis espástica, sino de un "edema alérgico localizado", es decir, una localización en la laringe de la enfermedad de Quincke, o edema angioneurótico. Entre los miembros de la familia estudiada por Crowder con edema angioneurótico, varios murieron de un edema agudo de laringe.

Pero es que simultáneamente se ha hablado de la existencia de sujetos sensibilizados a un determinado alergeno cuya única respuesta fuera un espasmo accesional de la glotis. Es posible que estos casos existan; parece lógico que pueda ser así, y además, en los asmáticos puestos bruscamente en contacto con el alergeno existe a veces un primer momento en el que domina la sensación de opresión laríngea, la disnea es inspiratoria y hay cornaje. En cambio, nunca he visto como cosa aislada crisis de espasmo de laringe por sensibilización.

Antes de hacer este diagnóstico hay que completar bien la exploración.

Un sujeto nos consultó por la existencia de semejante crisis de espasmo intermitente y por los más diferentes motivos; en algunas ocasiones, éstas habían sido muy reiteradas y alarmantes; a la exploración endoscópica no se le había hallado nada anormal; pensábase en la posibilidad de que aquello fuera asmático; pero al examen físico de tórax y al radiológico, se apreciaba la existencia de una dilatación de la porción recurrente del cayado por una lues antigua poco tratada últimamente. Por lo demás, no había ningún dato de alergia.

CAPITULO XVIII

El asma bronquial.—Caracteres generales.—Formas clínicas de la manifestación aguda.—La crisis o ataque de asma: Caracteres clínicos. Análisis de sus síntomas. Fisiopatología.—La mecánica respiratoria en el acceso.—El esputo.—Mecanismo del desencadenamiento de la crisis.—¿Por qué son tan frecuentemente nocturnas?—El estado asmático agudo.—Asma catarral agudo.—Formas puramente exudativas y formas disneicas.

Comencemos rememorando lo que se ha dicho en las páginas anteriores y se comprenderá que el asmático no es un enfermo accesional como podría creerse a primera vista; es un enfermo que tiene un estado constitucional especial logrado por la conjunción de los factores hereditarios que se explicaron y por otros factores añadidos, que todos en conjunto crean su especial "personalidad psicofísica"; todo cuanto se dijo acerca de la personalidad alérgica y sus estigmas metabólicos, hemáticos (químicos y citológicos), neurovegetativos y endocrinos podría repetirse aquí. De vez en cuando sobre estas características personales se viene a sumar un accidente alérgico de cualquier localización (eczemas, urticarias, pruritos, edemas angioneuróticos, colitis mucomembranosas, accesos de gota, etc.) tan constantemente observados desde las descripciones de los clásicos; combinaciones muy diferentes en apariencia, pero de semejante significación como ya sabemos, pueden ocurrir aquí. Y sobre este estado, de vez en cuando alguna manifestación respiratoria de

carácter variable y diversamente imbricada, coriza espasmódico, traqueítis, bronquitis accesionales y similares, cuya absoluta similaridad con el asma no se duda por nadie en el momento actual; y entre estas manifestaciones, las que clásicamente se consideran como "asmáticas", la crisis o el ataque de duración variable, para cuya descripción debemos comenzar por definirlas.

Se suele llamar "crisis de asma" al fenómeno agudo de duración variable, nunca superior a la de unas horas, que aparece de pronto con ciertos síntomas prodrómicos para desaparecer dejando al sujeto aparentemente bien, aunque pasado algún tiempo se repita. El ataque corresponde a un estado de manifestaciones asmáticas, agudas también, pero de varios días de duración, durante los cuales el enfermo se halla constantemente molesto, pero acentuándose este padecimiento por crisis sobreañadidas más intensas. Es así, por ejemplo, como Sergent denomina estos sucesos; pero en el lenguaje usual se suele hablar de ataque de asma o crisis asmática indistintamente para designar el momento agudo de la reacción asmática, y es ésta la razón de que nosotros empleemos indistintamente los términos de ataque y crisis en el mismo sentido, denominando, en cambio, "estado asmático" (o "status") a la situación de asma de varios días de prolongación.

La clínica de los asmáticos está constituída, por consiguiente, por el conjunto de los hechos citados: constitución determinada, accidentes alérgicos extrarrespiratorios (por algunos llamados equivalentes) y accidentes respiratorios alérgicos de otra localización; y por último, y como característica decisiva, las crisis y ataques en sus diferentes formas. Son éstas, pues, las que debemos describir ahora, comenzando por estudiar las formas típicas más corrientes y haciendo después una descripción aparte de otros aspectos clínicos que se dan a veces. En cada caso el síndrome varía según diferentes condiciones, de un lado personales: de constitución, de edad, etc.; de otra parte, por la índole del alergeno causal (polen, polvo, animales, etcétera). Tomemos como tipo los aspectos más corrientes en el adulto.

La crisis asmática del adulto.

Puede ofrecer una diferente intensidad de unos casos a otros y de una a otra crisis en el mismo sujeto. Es lo más habitual que se anuncie por pródromos cuando se trata de una crisis suelta que aparece de cuando en cuando; estos pródromos son muy diferentes, tan dispares, que por ellos no se podría pensar que viene tras de sí una crisis de asma, a no ser que la repetición de la misma aura dé al enfermo la experiencia de su significación. Es, en efecto, lo más frecuente que un mismo tipo de pródromos acompañe siempre a la crisis. Tal aura puede existir el día antes y localizarse en los diferentes aparatos; con mucha frecuencia es un aura digestiva anorexia, sequedad de boca, en alguna ocasión (como en un caso mío) sialorrea intensa, y, sobre todo, sensación de pesadez prandial, epigástrica, de distensión con deseo de eructar, y eructos a veces acompañados de regurgitaciones ácidas. Esta impresión de plenitud es muy frecuente, es la causa de que se hable tantas veces de un asma de origen reflejo, gástrico; algunos autores han hablado incluso de un asma por aerofagia, pero esto no tiene realidad clínica; hay enfermos con disnea subjetiva en las digestiones por causa refleja: de ella y su mecanismo nos hemos ocupado en otro trabajo: en los asmáticos esta aerofagia es transitoria y nunca muy intensa. Otras veces los pródromos son del mismo aparato respiratorio: sensaciones de obstrucción nasal, de pérdida del olfato, de picor nasal o de picor en el velo del paladar, de sensación opresiva trastorácica. En algunos enfermos existe una opresión paroxística durante cierto tiempo, sin más fenómenos, ni tos, ni expectoración, ni verdadera disnea, que es como crisis de asma larvadas, que dejarán paso ulteriormente al asma verdadero (Schmidt, Frugoni, etc.). En otros casos se halla una tendencia especial al bostezo o al suspiro, que R. Schmidt ha des crito, dando mucha importancia diagnóstica. Existirían incluso casos, según este autor, que durante cierto tiempo no tienen otro síntoma que estas crisis de bostezo, suspiro u opresión (fenómenos parapneicos), cuya naturaleza asmática se conoce por la evolución ulterior de los casos. Pero estas mismas sensaciones son en el asma ya constituído muchas veces los pródromos de una crisis. Otras veces las manifestaciones previas son más vagas e inexplicables, pero para el enfermo tienen una significación certera; ellos las acusan como un malestar general indefinible, nervosismo e irritabilidad en unos casos, y profunda astenia, desgana de todo, e incluso somnolencia, en otros. La gran variedad de estos pródromos y la frecuencia con que faltan les restan importancia.

La crisis comienza a diferentes horas; ello corresponde al tipo de alergeno causal, algunos de éstos tienden a producir crisis principalmente matinales, otros durante el día; un grupo notable de ellos, en fin, las originan nocturnas. Puede decirse que en sus comienzos y, sobre todo, en los enfermos sensibles al polvo, al clima, a elementos de la casa, etc., las crisis les sorprenden por la noche. Se ha hablado de un horario casi matemático. Trousseau se despertaba con su crisis y poco después oía dar las tres; pero esto es muy eventual; a semejantes causas y para el mismo sujeto no es extraño que la hora difiera poco de unos días a otros, aunque no sea tan matemática su exactitud. La sensación molesta puede preceder al momento de despertarse y generar un ensueño desagradable, en el cual despierta angustiado y ansioso el enfermo cuando las molestias son más intensas; otras veces ni eso; de pronto el sujeto se despierta hallándose mal, se incorpora en la cama angustiado, presa de un ansia irreprimible de aire, de una opresión torácica penosa desde el primer instante. Sólo algunas veces la sensación de ahogo es absolutamente brusca, como si le oprimieran la garganta, con cianosis y con cornaje como corresponde a un cierto grado de espasmo laríngeo transitorio. Se suelen describir clásicamente dos estadios en la crisis asmática: uno primero, seco, espástico, y otro segundo, húmedo o exudativo. En el primero el enfermo, inquieto, siente crecer progresivamente la intensidad de su disnea, lo cual le obliga a una más frecuente respiración, con inspiraciones bruscas y espiraciones también en el primer instante; el malestar general aumenta, la facies se hace más ansiosa y no suele dejar de tomar un cierto aspecto congestivo, vultuoso y aun cianótico, en tanto que la disnea va cambiando de carácter para tomar ya el de disnea espiratoria,

que va a caracterizar la respiración de toda la crisis: su frecuencia disminuve al tiempo que cada respiración se hace más duradera, y en lugar de polipnea hay más bien una batipnea, o respiración profunda. Pero hay una marcada desigualdad entre las dos fases: la inspiración brusca como por sacudida es seguida de una espiración difícil y muy prolongada que pronto se hace sonora; hay roncus y sibilancias muy difusas, que si en los primeros instantes sólo se los oye el propio enfermo, en cuanto la respiración es más costosa y el esfuerzo espiratorio, por tanto, más prolongado e intenso, se oye fuertemente a varios metros del enfermo, y aun en las habitaciones, como si aquel esfuerzo espiratorio sólo tuviera por objeto meter ruido. En estos momentos el estado del paciente es cada vez peor; fuera de la cama, sentado en algún momento, levantándose en otros, situándose donde perciba aire fresco del exterior, o apoyado en una silla o en los pies de la cama, su situación es bien penosa. La disnea es continua y creciente, sin haber pausa, el tórax insuflado, rígido, casi inmóvil, pareciendo al enfermo como si le tuviera atenazado; los músculos respiratorios complementarios, tensos como cuerdas, contraídos, dejándose ver en el cuello con buen resalte los escalenos y los esternocleidomastoideos, más intensamente en la breve y fuerte inspiración; la espiración muy larga y muy sonora; la facies ansiosa, un aleteo rítmico de las alas nasales, e incluso un movimiento que sigue el mismo ritmo de elevación de las cejas, con sudor abundante y frío por la cara. Unos ratos en que la disnea parece remitir algo, permanece sentado con la cabeza doblada hacia arriba, la boca entreabierta en un rictus de sufrimiento intenso. De pronto se levanta, aumenta el ruido y la rapidez respiratoria, apoya los brazos en algún punto, cogiéndose fuertemente a los pies de la cama o al respaldo de la silla para fijar la cintura escápulohumeral y acentuar la acción de los músculos complementarios, los hombros levantados en forma de V, cuyo vértice es el cuello, en el que se ve subir y bajar la laringe rápidamente con los movimientos respiratorios.

Difícil es poder examinar al enfermo en tal situación, que reclama, más que nada, un remedio a sus angustias. Pero si lo hacemos, aparte de los señalados datos de inspección, nos ex-

traña, sobre todo, la inmovilidad del tórax y la gran insuflación, la gran abertura inferior dilatada, el epigastrio hundido con tiro epigástrico y supraclavicular en cada movimiento inspiratorio. El pulso lleno, algo más frecuente; rara vez fiebre, pero existente algunas ocasiones. A la auscultación, una disminución intensa del murmullo, sobre todo en las bases y sibilancias difusas, muy intensas, prolongadas en toda la espiración sonora; la misma palpación permite, por lo demás, demostrarlas. Luego la tos comienza a molestar al enfermo v a contribuir a cargar más su ánimo. Es al principio seca, quintosa, insistente, sofocante, que se interrumpe para dar paso a más profundas y rápidas inspiraciones y a una intensificación de la disnea. Con todo, el enfermo, que siente ahogarse, ayuda el esfuerzo de tos en su deseo de liberarse de algo imaginario que le ahoga, pero no arroja nada. Luego sí, tras continuados esfuerzos y al cabo de un tiempo variable, arroja una pequeña cantidad de un esputo que es moco, opalino y concreto; es el esputo "perlado" de los clásicos, que sale en cantidad escasa. A partir de entonces el carácter de la crisis comienza a variar entrando en un segundo período: el exudativo. Las sibilancias se hacen más numerosas, pero pierden, en cambio, en rudeza; se hacen más húmedas; se oyen ya burbujeos espiratorios; el estado del enfermo es menos malo; la expectoración crece, y se expulsa ya en cada golpe de tos, menos penosa cada vez, una cierta cantidad, que de momento mejora al paciente. El color torna a ser más natural; la respiración pierde en fuerza y sonoridad, en algunos momentos deja descansar un instante al enfermo; reaparece la pausa respiratoria, y poco a poco o más rápidamente el enfermo, agotado, puede tenderse o quedar apoyado en sus brazos. Con los siguientes golpes de tos acaba por desvanecerse toda disnea; y entonces no raramente sucede una poliuria crítica y el enfermo puede volver a conciliar el sueño. A la mañana siguiente todo puede haber pasado, queda la molestia y el cansancio del que durmió poco, o de una paliza, el recuerdo del mal rato pasado y alguna sibilancia, pero no evita ello que el enfermo reanude sus ocupaciones como si nada hubiera ocurrido.

Todos los fenómenos anteriormente descritos como pertenecientes al ataque asmático hallan una perfecta explicación cuando se considera el

Mecanismo de la crisis del asma.

Los primeros intentos de aclarar el mecanismo del asma bronquial se limitaban a explicar cómo aparecía la crisis; es por esto por lo que quedó expuesto en el capítulo II todo lo concerniente a las ideas que se han sentado sobre el mismo, remitiendo allí al lector, por lo que toca a las discusiones habidas, a las experiencias efectuadas, etc., durante todo el siglo pasado, por las cuales se ha podido concluir con certeza que en el ataque de asma hay dos fenómenos primordiales, de los cuales deriva toda la sintomatología: el espasmo bronquial de los finos bronquios y la exudación y edema de la mucosa de los mismos. En cuanto al primero, el conocimiento de su existencia va unida primero a los nombres de Laennec, Romberg, Salter, etcétera, por observaciones clínicas y anatomopatológicas; a los de Longet y Elliams, que prueban el espasmo por la excitación del vago; a los de Volkmann, Bert, Guerlach, etcétera, que dan nuevos argumentos experimentales y prueban que el espasmo es localizado a los bronquios finos; al de Biermer, que explicó perfectamente por la acción combinada de ambos factores la mecánica y la sintomatología del ataque; y más posteriormente a los trabajos innúmeros que, ya por el lado experimental (Einthoven, Brodie y Dixon, etc.), ya por el anatomopatológico y farmacológico (Huber y Koessler) han probado el papel importante de este factor.

Más modernamente, cuando se ha podido establecer la naturaleza anafiláctica del ataque, y las semejanzas que unen a éste con la respuesta anafiláctica del cobaya, el papel del espasmo bronquial ha sido establecido de una manera irrebatible: la directa observación de los animales muertos en pleno ataque (Meltzer, Auer y Lewis), la provocación en animales sensibilizados de fenómenos asmáticos por pulverización del alergeno (S. v. Leeuwen) y los casos muertos en pleno ataque que pu

dieron ser estudiados en la autopsia (Huber y Koessler, nosotros), ponen fuera de duda su importancia.

En cuanto al otro factor, la exudación bronquial y la congestión de la mucosa, que hacía a Strumpell considerar el asma como una urticaria de los bronquios, no solamente el hecho de observar simultáneamente tales fenómenos en las mucosas bien asequibles (nariz sobre todo), sino la broncoscopia (Stoerck) permitiendo verla; su existencia en los estados similares experimentales y su comprobación necrópsica tampoco dejan lugar a duda. No nos parece importante discutir si lo primero que aparece es el edema de la mucosa y el espasmo es una reacción consecutiva a la misma o si el espasmo es primitivo; parece actualmente, desde el momento en que "in vitro" el músculo bronquial del animal sensibilizado responde con contracciones a la presencia del alergeno (Koessler y Durham), que el espasmo puede considerarse como independiente, aunque sea simultaneando al edema; ya dijimos, en efecto, en el sitio correspondiente, que en la reacción alérgica de un órgano juegan el papel correspondiente el edema y el espasmo de la musculatura, y aquí pasa lo mismo.

Lo fundamental es que por la combinación de edema de la mucosa y espasmo muscular hay un estrechamiento bronquial de los bronquios finos. Este estrechamiento crea una dificultad respiratoria, causa inmediata de la disnea. La inspiración no se hace tan difícilmente como la espiración; en general ya sabemos que todo estrechamiento de las vías respiratorias cuando es en las inferiores, crea un obstáculo principalmente espiratorio. La explicación de cómo se produce este obstáculo dominantemente en esa fase de la respiración es todavía dudosa; algunos autores hablan de la existencia de un espasmo más fuerte durante la espiración (Coke), que acentuaría el obstáculo en ese momento; cabe también pensar de otra manera: el obstáculo actuaría principalmente como espiratorio, más que por su localización, por ser muy difuso; cuando se tratara de un obstáculo más alto lo comprometido sería el ingreso de aire, pero una vez logrado éste suficientemente por la disnea inspiratoria, bastarían las fuerzas normales de la espiración para lograr la suficiente ventilación; no, en cambio, en el caso de un obstáculo más difuso, el ingreso de aire puede hacerse mejor y su fuerza aumentar por la potencia de los músculos inspiratorios; pero, en cambio, siendo la espiración normalmente servida, sobre todo por la elasticidad del pulmón, que aquí deja casi de actuar por la rigidez del tórax, necesitaría echar mano de la musculatura espiratoria complementaria, poco eficaz, y la espiración no podría lograrse sino a expensas de un mayor tiempo. De aquí se sigue el carácter espiratorio de la disnea. El espasmo y tumefacción bronquial con estenosis difusa de los bronquios finos y disnea espiratoria son los hechos primitivos, por consiguiente, Pero a ellos viene a sumarse otro factor muy interesante de tener presente: es la insuflación pulmonar, el volumen pulmonum auctum, o enfisema agudo. La inspección del enfermo en pleno ataque da este dato como cosa fundamental: tórax distendido, casi inmóvil, muy rígido, sonido de caja de cartón a la percusión, borde superior de la macidez hepática muy descendido por la insuflación pulmonar y la posición baja del diafragma, todos cuyos datos se confirman además al examen radioscópico. En los cobayas en anafilaxia el enfisema agudo es igualmente constante. ¿Cuál es su mecanismo? Desde los primeros momentos se pensó que era debido a espasmo bronquial, pero se hicieron a este punto de vista objeciones importantes por Wintrich y Bamberger, fundadas en sus observaciones clínicas, y en los datos experimentales de Waldever, Volkmann, etc., que sostenían la acción colapsante de la musculatura bronquial. Biermer, sin embargo, respondió brillantemente a tales objeciones: aunque la contracción de los músculos bronquiales tenga una acción colapsante en el preparado animal, en cambio, "in vivo" los resultados deben ser distintos, por crearse un obstáculo a la espiración que puede fácilmente vencerse en la inspiración; el resultado debe ser que salga más difícil e incompletamente el aire que entró y, por consiguiente, que aumente el aire contenido en los pulmones, que éstos se insuflen. Además, Einthoven demostró que la excitación del vago en los animales producía los dos fenómenos: el espasmo bronquial y la insuflación del pulmón. Con objeto de averiguar si en efecto la cuantía de la inspiración y la espiración es diferente y ello es la causa de la insuflación pulmonar, se han hecho investigaciones espiro-

gráficas; las curvas respiratorias durante el acceso han sido, sin embargo, diferentemente interpretadas. Así, Staehlin no halla alterada la relación entre ambas fases de la respiración; pero, en cambio, los estudios de Hornicke durante los ataques en los asmáticos han probado sin lugar a duda el refuerzo de la fase espiratoria. De todas formas, no es preciso pensar que parte del aire que entre no sale y se retiene en el pulmón hasta que éste alcanza una cierta distensión, y entonces se igualan la entrada y la salida. Se sabe hoy, desde las investigaciones de Bohr, Siebeck, etc., cuáles son las consecuencias de toda respiración con resistencia estenosante, siendo la primera el aumento de la posición media, la insuflación de los pulmones. En el caso particular de las disneas principalmente espiratorias, Engelhard ha demostrado que es constante esta insuflación, cuyo objeto sería reforzar la espiración y, por consiguiente, tendría una significación defensiva. Como consecuencia, en resumen, del espasmo y la dificultad espiratoria que esto supone, los pulmones se insuflan en respuesta refleja defensiva para favorecer la espiración, equilibrándose entonces la entrada y salida de aire, aunque se logre esto a expensas de una prolongación del tiempo de espiración y un acortamiento relativo del inspiratorio. De lo anterior resultan claros los fenómenos principales: disnea espiratoria, espiración prolongada, enfisema agudo y descenso del diafragma.

Recordemos simplemente las hipótesis sentadas por algunos autores para explicar el descenso del diafragma como fenómeno primitivo y no secundario a la insuflación. Wintrich y Bamberger fundaron su teoría del ataque de asma en este supuesto: un calambre primitivo del diafragma que colocaría en insuflación los pulmones y originaría la disnea espiratoria. Otros han supuesto una acción sinérgica de los músculos bronquiales y el diafragma, por cuya razón la contracción de los primeros se acompañaría de la del último. Parecen, sin embargo, bien explicadas las cosas en la forma que anteriormente lo hemos hecho, y no consideramos preciso entrar en más discusiones de mecanismo.

Hay un factor de posible importancia para acentuar el espasmo, que sería el acúmulo de anhídrido carbónico en los alvéolos pulmonares; *Einthoven* mismo habló ya de que éste podría actuar sobre la musculatura bronquial, acentuando su con-

tracción a juzgar por los resultados positivos alcanzados en animales a los que se hace respirar un aire conteniendo elevada proporción de carbónico; también Lohr, en sus investigaciones en el modelo pulmonar, ha podido llegar a semejantes conclusiones; sería absurdo pensar que el espasmo bronquial fuera una consecuencia del acúmulo carbónico, cuando ya hemos visto que es un fenómeno primitivo; pero, en cambio, podría aceptarse que el acúmulo de carbónico ocasionado por el conflicto respiratorio acentuara el espasmo, creando un círculo vicioso y explicando el ascenso de molestias en la primera fase espástica, seca, del acceso, De todas formas, no está, ni mucho menos, claro en el momento actual cómo se hacen los cambios respiratorios en el ataque de asma, por poseer pocos datos de observación y ser, además, éstos bastante dispares. Stehlin y Schütze estudiaron desde este punto de vista enfermos en ataque de asma, hallando una disminución de la tensión alveolar de anhídrido carbónico, lo cual se explicaría por supercompensación y, por consiguiente, hiperventilación. Bass, en cambio, halla valores normales en algunos; pero, en cambio, valores altos, indicando acúmulo de anhídrido carbónico en el alvéolo casos explorados; asimismo Kroetz encuentra la mayoría de los casos normales, pero en dos de ellos cifras elevadas. Estas diferencias tienen su explicación. En primer término, los datos obtenidos de la composición del aire alveolar durante el ataque son poco eficaces, de un lado por la dificultad de obtener muestras de aire, libres de objeciones, y de otro lado porque, como ha hecho resaltar Siebeck, en estos casos la composición del aire alveolar puede ser diferente de unos puntos a otros. Sin embargo, a pesar de todo, cuando se hace el estudio comparado entre los datos de análisis de gases en el aire del alvéolo pulmonar y en la sangre, se obtienen resultados interesantes para comprender bien cómo marcha la función respiratoria en el ataque de asma. Meakins ha encontrado cifras normales de carbónico en la sangre, en tanto que había defecto de oxígeno en la sangre arterial; esto podría explicarse bien de acuerdo con las ideas de Siebeck, en general, para semejantes casos y las de Staehlin y Schütze. Para el caso particular del asma, expuesto en resumen el proceso, sería de este modo: La

existencia de una obstrucción más intensa en ciertos territorios pulmonares produciría una imposibilidad a nivel de ellos para hacerse la hematosis, es decir, para saturar de oxígeno la sangre arterial que salga de ellos; en cambio, en otras porciones sí se podría hacer esta saturación; el resultado es que se mezcla al salir del pulmón sangre, en parte bien saturada por oxígeno, con sangre que no lo está, y quedaría una sangre arterial incompletamente saturada en su total (hallazgos de Meakins demostrándolo así). Esta sangre poco oxigenada supone una excitación en el centro respiratorio para mayor ventilación que asegure la hematosis; la hiperventilación hace, naturalmente, descender la cuantía de CO2 en el alvéolo y en la sangre misma más bajo de lo normal. A pesar de que el pulmón ventile en exceso, gracias a la disnea, la sangre arterial no quedará bien saturada en tanto haya porciones obstruídas en las cuales el cambio gaseoso no puede hacerse. Habrá, pues, anoxemia, y, sin embargo, hiperventilación carbónica. La intensidad de la anoxemia dependerá de la cuantía de territorio pulmonar obstruído; y la cantidad de carbónico en el aire alveolar de la intensidad de la ventilación. De aquí que en algunos casos, a pesar de la hiperventilación reclamada por el centro respiratorio, pueda ésta no ser suficiente para expulsar todo el carbónico -en los accesos muy intensos-, y ocasional y transitoriamente hallarse cifras altas de gas carbónico alveolar.

Las investigaciones de Klewitz y Schaeffer van también de acuerdo con este supuesto, pues hallan un descenso de carbónico en la sangre, en unos casos con reacción normal, en otros con reacción más alcalina (alcalosis por hiperventilación, compensada en el primer caso, descompensada en el segundo). Cuando el espasmo bronquial comienza a ceder y la oxigenación se hace por igual, ya en todos los campos pulmonares, aparece una cifra normal de oxígeno en la sangre y una elevación nuevamente del carbónico alveolar, porque la hiperventilación no existe, dando paso a una ventilación normal. En casi todos los casos, por consiguiente, debemos aceptar que el ataque de asma supone una alcalosis por hiperventilación, y a esto corresponden los datos que se mencionaron en el capítulo XV de hallazgos de esta alcalosis (Tiefensee, etc.); es posible incluso que los datos de Veil,

allí señalados, que interpreta este autor como causa de la crisis de asma fueran en realidad su consecuencia, toda vez que la misma reserva alcalina, elevación del ph. urinario, etc., se pueden

provocar por la hiperventilación, y en realidad serían mecanismos de compensación de la misma; pero es aún dudoso si es así, o como el autor propone, como debemos interpretar los cambios señalados por *Veil*.

La forma de hacerse la ventilación durante esta primera parte del ataque de asma con respecto a las diferentes fracciones del aire pulmonar podemos representarla, como lo hace la figura 65, tomada de Coke. Ya se comprende simplemente viéndola que el aumento de volumen del pulmón que origina el aumento del aire residual, hace que el aire penetrado en cada inspiración tenga que diluirse en una mayor cantidad y, por

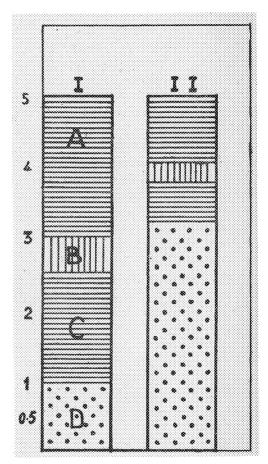


Figura 65.—(Según F. Coke): A, aire complementario; B, aire circulante; C, aire de reserva; D, aire residual.—En I, en el normal; en II, en el asmático. Nótese el aumento del aire residual a expensas del de reserva, así como el aumento de la posición media.

consiguiente, la inspiración precise ser más intensa (así como luego la espiración); de aquí que la disnea sea en estos casos no polipnea (respiración frecuente), sino batipnea (respiración profunda); si el mismo aire se mete en pequeñas respiraciones,

aunque sean más frecuentes, el resultado es más dispensivo, menos económico, puesto que cada pequeña inspiración tiene que diluirse en tanto aire reservado, ventilando por tanto muy poco. Ahora bien: la inspiración profunda supone una espiración más trabajosa, y tiende a aumentar aún más la distensión pulmonar, lo cual puede poner en juego el reflejo de Hering-Breuer (reflejo pulmonar a la distensión). En efecto, distendido el pulmón a un cierto grado se excitarían las fibras sensibles del neumogástrico con frenación de la inspiración como defensa contra una distensión excesiva (Haldane, Mavrogordato, etc.); al acortarse la inspiración ya no puede abastecerse de aire al sujeto sino merced a una mayor frecuencia de las mismas, y entonces la respiración lenta y profunda (batipnea) se substituye por una respiración polipneica, ineconómica; así se explicarían los datos sostenidos por Claude y Simonin inscribiendo las respiraciones en el acmé del ataque de asma.

Si queremos ahora resumir todo el proceso brevemente expuesto de la fisiopatología del acceso de asma, veremos claros todos los síntomas: espasmo e ingurgitación bronquial que crean la disnea espiratoria, y como defensa a ella la insuflación pulmonar; la inspiración precisa ser profunda (acción de los músculos accesorios) y la espiración precisa más tiempo; la oxigenación de la sangre puede ser defectuosa por la diferente aireación de cada territorio, pero la hiperventilación compensadora mantiene bajo el carbónico en la sangre y en el aire alveolar; a este período puede sobrevenir la fase exudativa; entonces la ingurgitación de la mucosa cede, el aire penetra mejor, el espasmo bronquial disminuye también, el aire penetra en todos los territorios, el equilibrio gaseoso se rehace, y poco a poco la mecánica respiratoria vuelve a ser normal y el enfisema agudo a desaparecer, recobrando el pulmón su posición primitiva; por esto llamamos a este enfisema "reversible". Algunas veces, sin embargo, la crisis de asma es más intensa y duradera, y entonces la ventilación ser insuficiente, habiendo acúmulo de carbónico, la distensión torácica crecer hasta un límite en el cual el reflejo de Hering y Breuer transformaría el tipo de disnea en otra más polipneica, aunque siga dominando la fase espiratoria, pero como la polipnea es un régimen ineconómico, la hematosis se haría cada vez peor, agravándose la situación del enfermo hasta que el espasmo ceda espontáneamente o por la acción de algún medicamento. En otro caso, el círculo vicioso iría estrechándose, y aunque es una rara emergencia que el espasmo persista, si lo hiciera podría llegarse a una terminación fatal; pocos son, como veremos, los casos en que esto ocurre, pero existen algunos en la literatura.

¿Afecta el ataque por igual a todo el pulmón? Es evidente que no, y por mi parte he podido comprobar que a medida que el acceso crece, la difusión de territorio afecto es mayor. Pude convencerme bien de ello estudiando los fenómenos auscultatorios en un molinero, al cual le provocamos accesos por pulverización del polvo parasitado del molino. En los primeros momentos el ataque se limita a las bases, para después irse extendiendo hacia los hilios y hacia arriba. En otra ocasión pude, al comienzo de un acceso, apreciar la sintomatología exudativa solamente en el pulmón derecho. Levy-Dohrn y Siegel han podido ver directamente a los rayos X esta limitación a un pulmón.

El aspecto radiológico de un enfermo en ataque de asma demuestra gran distensión de los campos pulmonares, que aparecen anormalmente claros, haciendo resaltar más las sombras del hilio, que nunca faltan, y corresponden posiblemente a cierto grado de éxtasis vascular (Hoffbauer); el diafragma casi horizontal, muy profundo e inmóvil, y el corazón latiendo apresuradamente. Todo ello corresponde al enfisema agudo y secundaria fijación torácica de que anteriormente hicimos mérito.

Como características de la fase exudativa, aparte de los citados datos auscultatorios, tenemos principalmente el esputo, cuyos caracteres típicos merece la pena detallar.

Caracteres del esputo asmático.

Del estudio del esputo asmático, en diferentes y distintos tipos clínicos de asma, se ha ocupado con detalle Castro Mendoza en mi laboratorio.

El carácter macroscópico del esputo asmático varía de uno a otro enfermo bastante; lo más habitual es que en los primeros momentos sea, según hemos dejado dicho, escaso, mucoso

y muy concreto, teniendo ese aspecto opalino que justifica la designación de "perlado" que le dió Laennec; puesto en el agua no deja ver ninguna heterogeneidad de estructura, coagula por el ácido acético, y está constituído por mucina exclusivamente. Ulteriormente el esputo es más abundante y en él se hallan porciones más flúidas, aunque filantes, mucosas, y otras formaciones más concretas semejantes al esputo perlado, algunas de ellas constituyendo tapones mucosos más flúidos, otras de un color grisáceo o verde claro. En algunos casos se halla sangre, rara vez en gran cantidad, y más bien en forma de estrías, pero esto es más frecuente en los casos de accesos prolongados subintrantes de verdadero estado asmático, acompañado habitualmente de fiebre. Cuando se procede a un examen más completo se distinguen pronto en el seno del esputo ciertas formaciones y elementos citológicos que se tienen como muy característicos del asma, y describimos a continuación, acentuando, sin embargo, antes que nada, el resultado de nuestra experiencia a este respecto, según la cual su presencia tiene cierto valor, aunque no patognomónico, pero su ausencia se da en casos de asma típico y no sirve para desechar un diagnóstico bien fundamentado por otros datos. Son principalmente estas características las siguientes, enunciadas según su importancia: las espirales de Curchsmann, las células eosinófilas y los cristales de Charcot-Leyden.

a) Espirales de Curchsmann.—Su tamaño es muy variable desde algunas, que miden uno o dos centímetros hasta tener medio o un milímetro solamente; su grosor varía también entre 0,5 y un milímetro; se hallan en las porciones de moco, muchas de ellas que a primera vista no ofrecen ninguna particularidad a un examen más detenido del esputo; sobre todo si se hace sobre fondo negro y en una cápsula de Petri con agua, denuncian su formación espiral, retorcida; cuando se examinan a la lupa tienen el aspecto que marca la figura 66; están constituídas por una primera cápsula envolvente de moco transparente, en el cual puede haber células, y dentro de ella moco más concreto y coagulado en forma de hilos retorcidos en espiral alrededor de un manojito o hilo central recto, más concreto y refringente. Este es el tipo como clásicamente se describe,

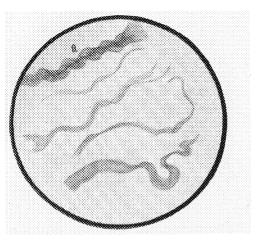


Fig. 66.—Espirales en el esputo asmático (dibujo del Dr. Morales Pleguezuelo). Visto con lupa entre porta y cubre.—En a), aspecto clásico de la espiral de Curchsmann: poco frecuente. El resto, aspectos fibrilares espiroideos, como se ven más habitualmente.

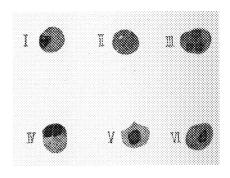


Fig. 67.—Eosinófilos de esputos de asmaticos teñidos con: I. El policromo-eosina, de Castro Mendoza.—II. Dominici.—III. Gram IV. Azul policromo de Unna.—V. Ziehl (Con estas dos tinciones las granulaciones se aprecian muy mal.)—VI. Hematoxilina-eosina Dibujo de M. Morales Pleguezuelo

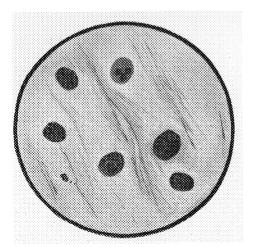


Fig. 68.—Células eosinófilas del esputo de un asmático con tinción hemat.-eosina (Castro) —Dibubujo de Morales Pleguezuelo.

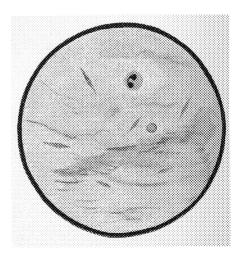


Fig. 69.—Esputo de asmático teñido con a ul policromo-eosina (método de Castro) Cristalo de Charcot-Leyden (teñidos con el azul) En el campo se ve un leucocito neutrófilo y un hematic por comparar los tamaños de los cristales Obrato con objetivo de inmersión.—Dibujo de M. Bland. Pleguezuelo

pero muy poco frecuente de hallar (a). En la mayoría de las ocasiones solamente vemos trozos de moco que tienen este aspecto retorcido sin tener esos detalles estructurales que hemos descrito. El mecanismo de su producción es sencillo de comprender y ha sido uniformemente interpretado; corresponden a la salida por los bronquíolos estrechados y con gran presión de un moco coagulado ya; siendo mayor su velocidad de salida-por el menor frotamiento-en la porción central, ésta se individualiza, quedando recta o retorcida en espiras mucho más sueltas; en cambio, como la porción periférica tiene más trabada la salida por su adherencia a la pared bronquial se retuerce más apretadamente alrededor del núcleo central; es la misma razón que hace salir retorcidos los churros, por apretar su masa con fuerza, por un orificio estrecho. De aquí que la mayor abundancia de formaciones espirales corresponda a las crisis con mediana exudación, porque si ésta es escasa o muy abundante y flúida, no hay lugar a que se formen. En otras enfermedades se han señalado también estas formaciones en casos de bronquitis, etc.; pero es evidente que siempre indican un estrechamiento de los pequeños bronquios y pueden tener un valor semejante; en las bronquitis con espirales de Curchsmann deberemos prestar buena atención a la posible existencia de un componente espástico sobreañadido.

b) Células eosinófilas.—Como para el caso de las espirales de Curchsmann, damos mucho valor a su hallazgo positivo, aunque en cambio la ausencia de las mismas no indique nada. Los estudios anatomopatológicos efectuados en los últimos años en los casos de asma en los que pudo hacerse autopsia demuestran, lo mismo que en el cobaya muerto en choque anafiláctico, la existencia de numerosas células eosinófilas en acúmulos peribronquiales. No cabe duda, por tanto, que estas células proceden de la sangre y no se forman en el mismo tejido peribronquial; son, pues, células salidas con la exudación. En las exudaciones peritoneales obtenidas en cobayas sensibilizados, y en el mismo exudado de las lesiones en el fenómeno de Arthus del conejo, se hallan también abundantes eosinófilos (Mosckowitz); como ya dijimos, es éste un carácter común a los exudados alérgicos. Las células eosinófilas del esputo son bien coloreables, por ejem-

plo, por el May-Grunwald-Giemsa u otro proceder (triácido, etcétera). Castro-Mendoza ha ideado un método nuevo en nuestro laboratorio a base de policromoeosina. En la figura 67 reproducimos el aspecto que adoptan con éste y otros métodos. Rara vez son verdaderos polinucleares como los de la sangre periférica; tienen, por el contrario, con la máxima frecuencia un aspecto redondeado, que los asemeja más a los mielocitos eosinófilos o a células endoteliales cargadas de granulaciones apetentes por la eosina. Kammerer y Meyer han atribuído esto a cambio de forma experimentado en su salida, crevendo que sin embargo son los mismos elementos. Pero se ven también (v. Besancon y De-Jong) otras células de aspecto endotelioide eosinófilas y algunas más grandes semejantes a histiocitos o histiomonocitos con las mismas granulaciones. No sabemos si esto debe interpretarse en el sentido de una carga de estas células con la substancia eosinófila. Según esto, parte de los eosinófilos del esputo serían provenientes de la medula ósea y exudados, parte de ellos podrían tener un origen puramente local, según Widal y Faure-Beaulieu habían supuesto para la eosinofilia pleural. Desde que recientemente Liebreich, por estudios en la sangre "in vitro", ve aumentar la cifra de eosinófilos al comienzo de la coagulación, cabe preguntarse si una célula de cualquier otro carácter puede adoptar el acidófilo secundariamente por la generación en su interior de la substancia eosinófila. Prescindiendo de esta discusión, queda, sin embargo, el hecho de poder presentar los eosinófilos del esputo aspectos tan variables como los que marca la figura 68, en la que representamos diferentes tipos de los vistos en los esputos de enfermos asmáticos. Ya dijimos que esta eosinofilia local se acompaña de una reacción eosinófila, siendo inconstante la eosinopenia del primer momento que señalaron algunos autores (Heinecke y Deutschmann).

c) Cristales de Charcot-Leyden.—Se trata de unas formaciones en forma de pirámide exagonal, como muestra la figura 69, muy puntiagudas, que fueron vistas por Leyden en el esputo asmático, habiendo sido previamente halladas por Charcot en los leucémicos, tanto en la sangre como en los órganos de metaplasia. Estos cristales tienen una abundancia variable,

faltando muchas veces en los esputos asmáticos, pero existiendo en otras ocasiones, y en general, tanto más numerosos cuanto más viejo es el esputo, como si se siguieran formando fuera del organismo a expensas de los componentes del esputo. Su composición química ha sido muy discutida; para A. Schmidt eran posiblemente un ácido graso, y recientemente, S. v. Leeuwen y Nirk llegan a una conclusión un poco extraña: de ser simplemente hechos de fosfatos alcalinotérreos. De una u otra composición, lo que es interesante es la asociación eosinófila local -cristales de Charcot-Leyden-, que no sólo se presenta en el esputo asmático, sino frecuentemente en otros procesos; parece esto indicar una estrecha relación con los eosinófilos. El mismo Liebreich los ha visto formarse en sus estudios de la sangre "in vitro", y afirma que no son sino la misma substancia que en el plasma celular determina la eosinofilia, que una vez fuera de estas células cristaliza en esta forma. Su mayor abundancia a medida que pasa el tiempo de expulsado el esputo y la coincidencia de su aumento con la desintegración de las células podría tener un valor probatorio de este aserto. Los cristales y los eosinófilos se ven principalmente acumulados en las mallas del moco, en las espirales de Curchsmann, etc., etc.

Recientemente, *Harkavy* ha señalado la eliminación en los asmáticos de una substancia broncoconstrictora en los esputos.

La orina en el ataque asmático suele ser muy abundante en el final (orina espástica, poliuria crítica), clara y transparente; en su composición aparecen las variaciones señaladas por Veil, de las que ya hemos hablado en anteriores páginas; y en su sedimento puede hallarse también una expulsión de células eosinófilas (Grimm). Oriel y Barber hallan una peptona especial en la orina de estos enfermos.

Relaciones entre la aparición del acceso y la presencia del alergeno.—Mecanismo del desencadenamiento.

Por una parte, hemos venido sosteniendo en todo este libro que todo asma es, en nuestro concepto, la expresión de un estado alérgico, y de otro, acabamos de estudiar la fisiopatología, el mecanismo del ataque de asma. Pero aun no hemos analizado cómo la presencia del alergeno desencadena el ataque. La hipótesis más simple sería la de pensar que, existiendo el alergeno, aparece el ataque sin más ni más, por las mismas razones que la inyección de la substancia sensibilizante desencadena el ataque de asma; pero esto no sería del todo exacto por numerosas razones, producto de la observación clínica. En primer término, el ataque aparece muchas veces por la noche (ya veremos luego por qué), aunque el contacto con el alergeno se haya verificado anteriormente; en segundo lugar, un sujeto en constante contacto con el alergeno no tiene por eso el ataque continuo.

El acceso puede desarrollarse llegando el alergeno al aparato respiratorio tanto por vía directa, inhalación, como a través de la corriente sanguínea; los casos de asma por un medicamento, por un alimento determinado, o por una invección, exigen esta posibilidad últimamente señalada. Pero al tiempo cabe duda que ciertos alergenos, los que hemos llamado alergenos aéreos, penetran por inhalación directamente (polen, polvo, hongos, harinas, etc.). Cabría, sin embargo, discutir si, una vez el alergeno aspirado, basta el contacto con la mucosa para provocar el acceso o es pasando por la sangre como se efectúa la reacción de respuesta. Alexander acepta esta absorción a la sangre desde la mucosa bronquial, siendo una vez pasado a ésta el alergeno cuando desenvuelve sus fenómenos. Pero si no hay por qué negar esto, en cambio es bien cierto que el coriza espástico, como ya hemos dicho, se determina por el mismo contacto; la prueba está en que el alergeno se recoge en la secreción nasal muchas veces (polen, productos dérmicos, etc.), y en las crisis conjuntivales hemos aceptado esta reacción de contacto. Además, no se olvide que "in vitro" Koessler determina el espasmo bronquial por contacto con el alergeno, etc., lo cual quiere decir que, además de la sensibilización general, existe una sensibilización celular específica, motivo suficiente para explicar "por contacto" la aparición de la crisis de asma.

Hemos dicho antes, y debemos repetirlo, que el acceso no tiene por qué aparecer inmediatamente del contacto; de ello nos

hemos convencido experimentalmente. Cuando hemos hecho pulverización o presentación del alergeno a algunos asmáticos para determinarles un acceso, sólo algunas veces hemos logrado su aparición brusca; en cambio, muchas otras el acceso ha aparecido varias horas más tarde, cuando creíamos nosotros que la experiencia había dado un resultado negativo. En un caso que antes mencioné de un muchacho asmático sensible al polvo del molino, el cual, llevando varios días en Madrid, no había tenido ningún ataque, tratamos de determinarle el ataque por pulverización del alergeno, teniendo una reacción conjuntival y estornudos y algunas sibilancias, pero no un verdadero ataque. En cambio, aquella noche, después de llevar varias sin haber tenido ningún acceso, tuvo uno intensísimo. Así se explica la predilección de la noche para el ataque de asma, en gran parte. ¿Cómo interpretar estas diferencias en el momento de la aparición? Evidentemente, existen, como dijimos, alergenos muy activos o fuertes, según la expresión de Bergel, y podemos señalar entre ellos, verbigracia, los polen, los productos animales, los polvos parasitados, etc., y frente a éstos la respuesta es habitualmente inmediata; pero, en cambio, hay otros alergenos menos fuertes (ciertos polvos, alergenos climáticos, etc.), y por esto o por hallarse en menor concentración en el ambiente, pueden no bastarse para determinar la crisis. Ya nos hemos referido al estado alérgico equilibrado, concepto fecundo que nos explica por qué razón pueden sujetos alérgicos sensibilizados no dar ningún síntoma apreciable hasta que alguna circunstancia deshace, por así decirlo, este equilibrio (crisis endocrina, influjos nerviosos, etc.); pues bien: cabe pensar que un sujeto alérgico puesto en presencia de cantidades menores del alergeno puede tener ligeros sintomas que no llegan a producir un acceso sino cuando eventualmente, unas horas después, algo que se suma, determina la respuesta preparada; es como si la bomba tuviera una mecha muy larga, que determina que medie mucho tiempo entre que el alergeno la prende y llega hasta la pólvora. Y una de las circunstancias que pueden determinar que el acceso aparezca, es la sumación del alergeno, o sea el tiempo más prolongado de permanencia

en su contacto, o también otras condiciones tavorables entre las cuales no cabe duda que guarda un papel dominante el sueño. Pero esto nos lleva al análisis de otro problema, a saber:

¿Por qué se presentan de preferencia los ataques durante la noche?

En efecto: antes hemos aseverado que es a esas horas de la media noche o la madrugada cuando más habitualmente se presenta el ataque; sobre todo al principio y cuando se trata de ciertos alergenos. Esto nos obliga a preguntarnos qué razones hay para ello, y por nuestra parte, creemos que puede responderse que el motivo no es único y que hay principalmente tres grupos de causas que lo expliquen:

- a) Algunos casos están sensibilizados a substancias existentes precisamente en la cama o la habitación donde duermen, y esto es suficiente para que el asma aparezca por la noche; si el alergeno está en las almohadas, colchones o edredones, etc., no hay más que hablar para explicar el horario; si se trata de una sensibilización a alergenos del polvo, no se pierda de cuenta que, según se ha observado (Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca), el alergeno del polvo está siempre en más abundancia en los colchones y muebles rellenos, donde parece concentrarse, y que directamente sobre él respira el enfermo toda la noche. Por estas razones, todo enfermo con ataques nocturnos es, desde el primer momento, sospechoso sensible a los objetos de su casa o de la cama; pero muchas veces esto no es cierto: la sensibilización corresponde a otras causas, aunque aparezca de noche.
- b) Siendo el asmático sensible a otros alergenos, éstos los Ileva concentrados sobre sí mismo; tal ocurre a veces en enfermos sensibles a un alergeno del ambiente del día, cuyo alergeno se puede concentrar sobre sí mismo poniéndose en contacto con él más inmediatamente por la noche. El caso que ya cité en anteriores capítulos de enfermo con sensibilización para el polvo de las legumbres que existía sin duda en el aire de la tienda donde vivía durante el día sin tener accesos, teniéndolos en cambio por la noche aunque dormía en otro sitio, y en el cual

podía determinarse un acceso por su caspa, es muy demostrativo de esta posibilidad. Por último,

c) Las nuevas condiciones vegetativas en que se coloca el sujeto durante el sueño, bastan para realizar el ataque en cl sujeto que tuvo un contacto que no se bastó para determinarlo, quedando éste larvado o con pródromos. Es sabido, en efecto, que la simple adopción del clinostatismo se basta para determinar, aun en los sujetos normales, un cierto predominio del vago, y más todavía en los distónicos vegetativos (Bauer, Pollitzer, Jiménez Díaz, Nóvoa Santos, etc.), y que durante el sueño este predominio vagotónico se acentúa aún más (la dilatación pupilar, tendencia sudoral, pulso lento, etc., son otros tantos signos demostrativos), es muy posible que ya éste sea un factor suficiente para completar el desencadenamiento. Es verosímil que otro factor que debe tenerse en cuenta, del cual hemos echado mano en otro trabajo para explicar la aparición nocturna de los paroxismos disneicos de los enfermos de esclerosis renal, sean las variaciones de la tensión alveolar del CO2 durante el sueño. Es sabido que durante éste (Straub, Meier) la sensibilidad del centro respiratorio disminuye, por lo cual se logran tensiones alveolares de este gas más altas, hasta que lleguen a un acúmulo suficiente para excitar el centro respiratorio; tan constante es esto y en tan estrecha relación va con la profundidad del sueño, que se ha utilizado para medir la acción de los hipnóticos. Resulta, pues, muy verosímil que este acúmulo de anhídrido carbónico en los alvéolos actúe como un excitante de la musculatura bronquial (recuérdense los trabajos de Einthoven y de Lohr citados en páginas anteriores).

El acceso de asma puede ofrecer numerosas variaciones clínicas; unas veces el comienzo es por un ataque de tos, en otros casos el primer fenómeno son las sibilancias que preceden a la disnea, en algunas ocasiones no hay expectoración, pudiéndose hablar entonces de un asma seco, y otras, en cambio, por el contrario, domina la secreción, asma exudativo; en estos últimos casos casi nunca el acceso es único, sino que se trata más

bien de esa otra forma de accidente asmático agudo que hemos llamado antes estado asmático, asma catarral agudo, etc., cuyo cuadro clínico interesa axaminar de cerca.

El acceso prolongado.—Estado asmático transitorio.—Asma catarral agudo.—Forma exudativa del asma.

La forma clínica de aparecer el accidente agudo del asma es descrita en casi todos los tratados, tanto clásicos como actuales, en forma semejante a la que hemos empleado nosotros; es decir, se diseña el "ataque o crisis" suelto como si fuera ésta la única forma de manifestarse el asma bronquial, ni siquiera quizá la más importante. La observación clínica diaria enseña, sin embargo, que el esperar los accesos con estas características es la causa de que muchos asmáticos propiamente dichos no se diagnostiquen, y al mismo tiempo nos hace ver que muy a menudo el asmático presenta sus manifestaciones de la forma siguiente:

Todo parece comenzar como si se tratara de un catarro vulgar; el enfermo, la mayor parte de las veces, cree haber cogido frío, y cuando comienza una serie de estornudos, seguidos con gran hidrorrea nasal (coriza espástico de principio) o un acceso de tos pertinaz de tipo traqueal, irritativo, a veces coqueluchoidea (traqueítis alérgica), confirma su sospecha; al tiempo, el estado general se halla quebrantado, algún escalofrío, sudores, cambio de temperatura en las extremidades, etc., indicando la afectación de todo el estado general del sujeto y principalmente de sus mecanismos vasomotores. Algunas veces, incluso en estos momentos, existe ya una elevación febril; muchas veces ésta no sobreviene sino ulteriormente. Todos los síntomas enunciados son suficientes para que el sujeto guarde cama; la tos suele insistir, y su carácter va cambiando, apareciendo cierto grado de secreción mucosa, típicamente asmática algunas veces, con las formaciones descritas anteriormente, y al tiempo aparecen signos bronquiales, sibilancias y roncus; sobre todo "pitos" muy difusos. Si exploramos al enfermo, ya en este momento podemos apreciar cierto grado de disnea que sorprende por su instauración rápida, y un estado de insuflación pulmonar a la cual

damos mucha importancia diagnóstica (tórax abultado en inspiración, rebordes pulmonares bajos, sonido skódico a la percusión, etc.). A la auscultación hay una disminución de función en algunos puntos, sobre todo en las bases, y unas intensas sibilancias difusas con escasos estertores húmedos todavía. Todo ha pasado como si se tratara de un vulgar catarro, de una rinofaringitis descendente con traqueítis, bronquitis, etc., sucesiva, tal v como habitualmente ocurre en los catarros de invierno, sobre todo en las formas de dominancia del catarralis. Pero hay algunos datos sopechosos ya en este momento que al clínico observador atento no se le pasan inadvertidos: el catarro nasal de comienzo, teniendo los caracteres de coriza espasmódico con gran hidrorrea, que no corresponde a una rinitis aguda simple; la tos espástica, la fuerte invasión contrastando con el estado general bueno y la aparición tan pronta de aquellas sibilancias difusas, de una espiración prolongada como la de una intensa bronquitis fina, sin existir en cambio estertores húmedos apenas; la notable insuflación pulmonar, el carácter de la expectoración, no purulenta, sino más bien mucosa y en la cual a veces veremos las formaciones espiroideas típicas, que otras veces faltan. Ulteriormente suelen exacerbarse todos los síntomas: la tos seguir insistiendo, la expectoración hacerse más abundante, la disnea más perceptible, y a la auscultación burbujas extendidas por diferentes regiones del pulmón. Puede entonces haber fiebre, de ordinario no mayor de 38°, pero en algunos casos muy alta, hasta de 40°, dando la impresión de un grave proceso bronconeumónico. La evolución ulterior es variable. Hay algunos casos en los que todo se reduce a eso, prolongado más o menos días, y con dominio de uno u otro síntoma entre los expuestos; y al cabo de ese tiempo, y de ordinario rápidamente, como comenzó el cuadro, se desvanece, la disnea cede, la respiración se hace más franca, el esputo más abundante, para comenzar a cesar, y toda aquella intensa auscultación se esfuma, quedando el sujeto como si nada hubiera pasado. He aquí un tipo clínico corriente que podemos llamar "exudativo" de la invasión asmática prolongada.

Es, sin embargo, lo más frecuente que el proceso no evolucione en esa forma; ya la primera vez, o bien en accesos succ-

sivos, aparece el componente espástico acentuado, que origina verdaderas crisis disneicas intercaladas en este estado catarral. Muchas veces, desde luego, el enfermo se extraña de tener catarros intensos como el tipo anteriormente descrito, hasta que después de varios de esa marcha, viene otro en el que aparecen ataques de fuerte ahogo, que revelan que todo aquello no fué sino el asma; los pacientes nos cuentan que han tenido la gripe o varias gripes repetidas, y que a raíz de uno de estos catarros les quedó esa disposición, que ha "degenerado en asma"; era asma en un principio, y debemos conocerlo así para tender a hacer diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno; porque es el caso que esos catarros que no ceden a los expectorantes revulsivos, etcérera, y que siembran una alarma injustificada, ceden, en cambio, rápidamente a una invección de adrenalina o a unos comprimidos de efetonina y compuestos similares; esta respuesta al grupo de la efetonina constituye, como hemos expuesto en otro trabajo, una verdadera prueba diagnóstica: "prueba de la efetonina".

Cuando el estado catarral asmático se sobreañade del componente espástico en intensidad tal que éste se hace patente clínicamente y permite el diagnóstico, entonces vemos sobre la sintomatología antes descrita aparecer de pronto paroxísticamente una intensificación de su disnea, acompañada a menudo de unos golpes de tos repetida, tras de la cual el ahogo aun se acentúa; viene luego el incorporarse en la cama, el reclamar aire, las sibilancias muy sonoras y audibles a distancia, la espiración muy prolongada, la puesta en juego de los músculos respiratorios auxiliares, etc., etc.; en una palabra, cuanto antes se dijo del ataque asmático clásico, que cede o bien espontáneamente o por una invección adecuada, etc. Pero aquí la remisión no es tan completa; de primer momento mejora, se halla mucho más tranquilo que antes del ataque, aunque la tos persista y la expectoración y las sibilancias; pero luego todos estos síntomas tornan a acentuarse y queda como antes, con un grado variable de ahogo y opresión, pero con las mismas características de exploración física y estado subjetivo, hasta que se sucede un nuevo ataque y así sucesivamente. La duración de este "estado asmático agudo o transitorio" es desde luego muy variable; en algunos casos una semana o poco más; en otros un

mes, y aun dos y tres meses, durante los cuales el enfermo pasa en la cama días angustiosísimos.

Los restantes caracteres no precisan descripción aparte, puesto que habríamos de repetir aquí lo que dijimos anteriormente.

Cualquiera de los alergenos estudiados puede causar uno u otro tipo de invasión asmática, e incluso es lo frecuente que ambas formas se den alternativamente en el mismo sujeto: unas veces es un ataque suelto; otras, uno de estos estados. Es, sin embargo, más frecuente que sean las formas de alergenos climáticos y caseros y los asmas bacterianos los que den lugar a este tipo de crisis; con todo, no hace mucho he tratado un enfermo sensible a la *Poa pratensis*, que había tenido el pasado año un "estado de asma" que le duró más de un mes en la cama en situación desesperada.

Ocurre muchas veces que estos estados se repiten con variables intervalos, que son cada vez de menor duración, y acaba por instaurarse un estado continuo, "estado asmático crónico o continuo, o asma inveterado", en el que puede pasar años seguidos en continuo sufrimiento, que sólo se interrumpe a breves intervalos por el tratamiento sintomático. Pero de estos estados, a cuya producción confluyen tantas causas (bronquitis secundarias, enfisema verdadero irreversible, procesos circulatorios secundarios, factores psicógenos, adrenalomanía, vías reflejas facilitadas, etc., etc.), nos ocupamos más adelante.

Como variantes en realidad del asma catarral, debemos describir ahora una serie de cuadros clínicos, acerca de los cuales no debo decir que sean semejantes al asma, sino que son el asma mismo: los catarros alérgicos, que constituyen el objeto del capítulo próximo.

CAPITULO XIX

Los catarros alérgicos.—Significación del catarro eosinófilo.—
Catarro seco paroxístico (traqueítis espásticas).—Catarros alérgicos húmedos o asmas exudativos.—El asma infantil.—
Traqueobronquitis espástica. — Broncorrea paroxística. — El catarro alérgico bacteriano con coriza.—Signos diferenciales.

El capítulo, muy importante dentro de la alergia respiratoria, de los catarros alérgicos, tiene en realidad un origen triple en descripciones de otros autores; por un lado, el conocimiento de las formas catarrales del asma agudo, a las que en el adulto se ha dado una importancia muy inferior aún a la que merecen y que incluso numerosos autores ni describen; de otra parte, el cuadro clínico descrito por Hoffmann y por Teichmuller, estudiado poco después, del catarro eosinófilo; y en último extremo, el análisis de las relaciones que ligan el asma con las bronquitis, creando ese cuadro intermedio de asma bronquítico o bronquitis asmógenas. Sobre las relaciones de estos estados y el lugar que ciertamente les corresponde no puede haber ninguna claridad sin una sistematización de lo que comprendemos con el nombre de "catarros o bronquitis alérgicas".

En realidad, el cuadro del catarro eosinófilo de Hoffman-Teichmuller, tal y como fué estudiado por estos autores, comprende diferentes formas sintomáticas; pero en general puede ser definido como un catarro bronquial, o mejor, traqueobronquial, cuyo comienzo es muchas veces brusco por un ataque de tos que puede ser muy cansada y repetida, con sensación de

ahogo subsiguiente, pero pasajera, y expectoración escasa mucosa, perlada, en cuyo seno hay a veces células eosinófilas; otras veces en este catarro los síntomas siguen, y después de esa crisis seca, evidentemente traqueal, aparece un estadio más húmedo, de expectoración más abundante, estertores burbujosos diseminados y sibilancias, tos, y en alguna más rara ocasión, disnea, nunca intensa. Lo que caracterizaría estos catarros, que no se diferenciarían de los de otra etiología nada más que por eso, es: la aparición frecuentemente brusca, su comienzo por tos seca coqueluchoidea, la eosinofilia hemática y del expectorado, y su presentación obedeciendo a determinadas circunstancias de clima, profesión, etc.

Bastarían ya los caracteres enunciados para establecer una similaridad entre este cuadro y el asma catarral que antes hemos descrito; la eosinofilia y el carácter de las secreciones, etc., son datos de alergia; pero ulteriormente, cuando se estudian estos casos como nosotros lo hemos hecho desde hace varios años, se ven dos cosas: de un lado, la existencia de un alergeno causal, demostrable con la misma frecuencia que en el asma; de otro, su alternancia con el asma verdadero, habiendo visto casos en que ambas manifestaciones aparecían varias veces, y más frecuentemente pacientes que comenzaron aquejando un catarro eosinófilo para después tener un asma típico. Esta asimilación, que hemos analizado en otra publicación, ha sido igualmente sostenida por otros autores (Bernstein, Percepied, Sergent, Besançon, De Jong, Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier y Thiroloix, nosotros, etc.), aunque algunos de los referidos autores crean describir un cuadro clínico nuevo, que no es sino una de las formas de manifestarse el catarro eosinófilo. Actualmente, el concepto de catarro eosinófilo no puede mantenerse en pie. En los enfermos que, por una parte, tienen una sintomatología de catarros respiratorios, y por otra, signos de alergia con un carácter paroxístico de su padecimiento bronquial, no cabe más posibilidad que una de estas dos: o se trata de afecciones primitivamente alérgicas de la misma significación que el asma, o si se quiere, variedades sintomáticas de esa enfermedad, aunque clínicamente tengan tal aspecto de bronquitis propiamente inflamatorias, o bien son verdaderas bronquitis, en cuyo curso aparecen secundariamente síntomas de la reacción asmática.

En las primeras, que son las que primeramente interesan, y podemos llamar "catarros o bronquitis alérgicas", hay que hacer algunas diferenciaciones por su sintomatología, lo cual nos permite describir los siguientes tipos:

Catarro alérgico seco o espástico (forma seca del catarro eosinófilo, traqueítis espástica, asma traqueal).—Clínicamente. este tipo de alergia respiratoria rara vez se presenta duraderamente aislado; en general, ocurre que enfermos que comienzan teniendo esta manifestación, ulteriormente asocian a ella crisis de asma típico o bien de coriza espástico accesional; en su forma pura, lo característico de este cuadro morboso es la existencia de accesos convulsivos de tos seca, y a veces sofocante. El comienzo de la crisis puede marcarse por estornudos o por sensación oprimente y de ahogo; pero lo más habitual es que desde el principio aparezca simplemente una crisis de tos. Esta se inicia por picor laríngeo o traqueal, y se compone de numerosos golpes de tos muy seguidos de aspecto coqueluchoideo, con cuya enfermedad a veces son de difícil diagnóstico; los golpes de tos originan un aspecto congestivo del rostro, a veces cianótico inclusive, y una expectoración muy escasa, a veces ausente; pero cuando existe, en forma de moco muy concreto y perlado. Tras breves momentos de descanso en el intervalo se suceden nuevas quintas de tos, que algunas veces dan lugar a vómitos. La crisis, en total, no suele durar mucho: desde unos minutos a media hora, por ejemplo, y si durante las mismas se examina al enfermo, no se halla ninguna anormalidad a la auscultación ni percusión. Su presentación tiene distintos caracteres, según el alergeno causal; con gran frecuencia se presentan los accesos al acostarse, y sorprenden, como el asma típico, en pleno sueño; otras veces tiene su presentación—y esto es lo que con más frecuencia he visto-por la mañana, en seguida de levantarse o al despertar, habiendo enfermos que nos refieren que ya saben que todas las mañanas han de pasar ese mal rato; en los casos de un alergeno profesional la crisis se presenta casi siempre inmediatamente después del contacto (al barrer, al estar en la fábrica de harinas, en el almacén, al entrar en el establo, la cua-

dra, etc.). El diagnóstico diferencial de estos casos, cuando va solo y no hallamos ningún otro dato de alergia respiratoria (asma o coriza espástico, etc.), en cuyo caso todo estaría claro, se hace en primer término por el hallazgo de los estigmas alérgicos que deben buscarse, y sobre todo la eosinofilia, distonia vegetativa, otras enfermedades alérgicas (urticaria, eczemas, etcétera, etc.), antecedentes hereditaros alérgicos y los expuestos caracteres clínicos; desde el punto de vista estrictamente de la sintomatología del ataque, éste puede confundirse, sobre todo, con la tos ferina, la adenopatía tráqueobrónquica y otros orígenes de tos refleja o corto o largo circuito. En cuanto a la primera, su mayor frecuencia en los niños, en contra de la traqueítis espástica, más frecuente en el adulto, el examen del exudado que eventualmente expulse, y en los casos difíciles el cultivo tosiendo sobre las placas para identificar la presencia del agente específico, y en cambio, la ausencia de los datos alérgicos permiten hacer bien la diferenciación. Más difícil puede ser el diagnóstico de estos casos con las adenopatías tráqueobronquiales o los complejos fímicos inactivos y aun calcificados que pueden ser el punto de partida de accesos de tos; la existencia de estos procesos revelados en el examen radiológico ño excluye ni mucho menos la traqueítis espástica, y ésta es la principal dificultad. Un complejo tuberculoso, una adenopatía se basta para producir accesos semejantes; en estos casos, sin embargo, ni la tos es tan insistente ni tiene ese mismo carácter, dejando perfectamente al sujeto en los intervalos y, sobre todo, hay una menor constancia de horario, y tiene más relación con la postura adoptada por el sujeto; de otra parte no se descubre allí una relación con ciertas circunstancias que puedan hacer pensar en un alergeno, no hay eosinofilia, etc. Pero como ya dijimos en el capítulo correspondiente, muchos enfermos alérgicos tienen un complejo tuberculoso al que posiblemente deben, al menos en parte, la respuesta erética; así, pues, un enfermo con catarro seco, traqueal, alérgico, puede al tiempo tener estos complejos de los hilios, y, sin embargo, allí no se encierra todo; es preciso pensar en ello con frecuencia en la práctica, y entonces una exploración detallada nos dará casi siempre la clave diagnóstica. Lo mismo tendríamos que decir con respecto a

ciertas espinas que pueden determinar accesos de tos seca (tos hepática, tos tubaria, etc.), el carácter recortado del acceso y los estigmas generales, hemáticos, las cutirreacciones, etc., pueden poner sobre la pista al médico, que no olvida que este tipo de manifestarse el asma o, en general, la alergia respiratoria, dista mucho de ser raro. Como ejemplo muy típico de este tipo clínico elegimos, entre otros, el siguiente caso:

Un enfermo, de treinta y dos años de edad, nos consultó hace unos años por una afección bronquial sumamente molesta que tenía. Consistía ésta en accesos de tos que le daban en diferentes épocas del año y sin saber cómo; se acatarraba más frecuentemente por la mañana, siendo la tos quintosa y seca, insistente, y poniéndose cianótico hasta marearse en algunas ocasiones, e incluso alguna vez pareciendo ahogarse y asustando a los que le rodeaban; pero lo más habitual era que los accesos fueran breves, de unos diez minutos de duración, pasados los cuales, expectorando a veces un esputo muy mucoso y concreto, transparente, quedaba rendido para poder después reanudar sus ocupaciones. Había estado en diferentes balnearios y seguido diferentes tratamientos (balsámicos, etcétera). Se le había suprimido el tabaco durante mucho tiempo, por inculparse a éste del acceso, y con nada había experimentado la menor mejoría; el carácter accesional y la negatividad de toda exploración respiratoria nos hizo sospechar el fondo alérgico del proceso. El análisis de sangre dió 12 por 100 de eosinófilos, y se hallaron células eosinófilas en la pequeña cantidad de expectoración que pudo recogerse en un acceso, y las cutirreacciones dieron un fuerte resultado positivo con morfina y adrenalina, No pudimos entonces filiar exactamente cuál era el sensibilizante; pero lo positivo es que, en poco tiempo, con calcio intravenoso y adrenalina, desaparecieron en total sus accesos, que durante tantos años le tenían agobiado.

Otro caso muy típico es el de una muchacha de la provincia de Sevilla, considerada como tuberculosa primero y después, en vista de que no se hallaba nada en el examen radiológico ni de los esputos, y que no había ninguna reacción febril tenida como bronquítica. Tenía esta enferma todas las mañanas un acceso fuerte de numerosas quintas seguidas y, en algunas ocasiones, sofocantes de tos seca, con expectoración mucosa; los accesos le duraban unos quince a veinte minutos, y el resto del día solía estar bien, salvo raras ocasiones en que los ataques se repetían en el día; era éste uno de esos casos que piensan que "no les sienta bien el clima donde viven, porque solamente allí se acatarran". A la exploración, hallamos, en primer término, unos accesos de estornudos con hidrorrea intensa, que a veces preceden y a veces substituyen a los ataques de tos, y además, una eosinofilia de las más intensas que

hemos visto en estos casos (26 por 100); durante el tiempo que estuvo fuera del pueblo no tuvo un solo ataque; pudimos averiguar que, al barrer ella, la tos aparecía inmediatamente; lo mismo si estaba cuando barrían, y en los días de mayor limpieza tenía más ataques; confirmamos la sensibilización al polvo de su casa y desaparecieron los accesos.

Casos múltiples de este mismo cuadro clínico podríamos repetir; además de los expuestos, recuérdense otros varios que he reproducido en diferentes páginas de este libro, siendo, entre ellos, muy interesante el muchacho empleado en la Biblioteca de la Facultad, con un catarro alérgico seco, que ulteriormente, en una tienda de comestibles, comenzó a tener ataques verdaderos de asma; todo ello por sensibilización al polvo parasitado. Asimismo, citamos un muchacho molinero que tenía de estos catarros de repetición, y cuando andaba con el polvo de la limpia, verdaderos ataques de asma, teniendo un hermano asmático, etcétera, etc.

Formas húmedas o exudativas del catarro alérgico.—Estas formas son múltiples, pudiendo imitar casi todos los procesos respiratorios que conocemos, pero principalmente las bronquitis agudas o crónicas recidivantes; su diferenciación con la bronquitis bacteriana es a veces sumamente difícil; pero cuando su cuadro clínico es conocido y sospechamos su presencia, quedamos asombrados de la frecuencia con la cual se descubren estas formas de asma bronquial.

El asma catarral agudo, estado asmático agudo que hemos descrito en páginas anteriores, es ya un ejemplo de cómo pueden confundirse estas bronquitis alérgicas con gripes de repetición, bronquitis recidivantes, etc., ocurriendo esto sobre todo en el

Asma infantil.—El asma de los niños tiene una serie de peculiaridades clínicas que le hacen muy diferente del del adulto. En los casos precoces de la primera infancia y aun más adelante, no se ven esas formas de ataque o crisis de corta duración con ahogo intenso desde el primer momento, que rápidamente pasa, etc. Habitualmente el acceso tiene el color de una bronquitis capilar, una bronconeumonía o una neumonía inclusive (Peshkin, Kahn, Baagoe, etc.). Lo primero es cierta intranquilidad y malestar que puede acompañarse de algo de tos y congestión óculonasal, y en seguida fiebre de altura variable, pero a veces hasta de 40°, con disnea espiratoria después, pudiendo

adoptar el tipo del ritmo invertido de Bouchut; a la auscultación, una notable difusión de signos húmedos y la misma prolongación espiratoria, pero con sonido claramente enfisematoso y sin hallarse foco alguno de condensación, aun explorando las axilas y las regiones paravertebrales. En esta situación puede permanecer dos o tres y aun más días, pasados los cuales casi de repente todos los fenómenos ceden y la criatura torna a tomar aspecto normal. Algún tiempo después, la crisis se repite en la misma forma y, o se habla de una "tendencia especial a las bronquitis", cuya causa se pone en cuenta de un estado diatésico especial (que, en efecto, se aprecia muchas veces: espasmofilia, diátesis exudativa, etc., cuyo carácter de por sí alérgico ya hemos establecido anteriormente), o bien, en vista de la repetición frecuente, de la duración escasa y de la rapidez de invasión y desaparición, se piensa en el "asma". Dentro de lo expuesto, cabe también aquí notable diversidad de síntomas; en algunos casos el terreno respiratorio afecto es más limitado a un pulmón o a una porción de éste, y entonces hay más razón aún para pensar en un proceso bronconeumónico, de cuyo error nos sacará solamente la resolución pronta, espontánea, del caso. La intensidad de la disnea es también variable, habiendo casos en los que el aspecto cianótico y la polipnea son suficientes para inspirar serios temores de asfixia (asma sofocante). Con el tiempo, el carácter de las crisis puede variar; en algunas de ellas, sobre el estado catarral se superpone el ahogo solamente a ratos en forma de verdaderos paroxismos, principalmente nocturnos, semejando a lo que ocurre en la forma catarral del asma del adulto; después, poco a poco, la crisis de disnea puede aparecer individualizada, en lugar de darse en el seno de un estado de aparente bronquitis y quedar los ataques simplemente como paroxismos críticos iguales a los de adulto (Baagoe); ésta suele ser la tendencia, a medida que la edad avanza, en niños que tuvieron esas formas catarrales propias del asma infantil, aparecen en edades ulteriores (de los siete a los diez años) ataques asmáticos típicos. Es esa la razón de que si se desconoció, como muchas veces ocurre, el carácter alérgico asmático de los primeros accesos se piense que se trata de un asma desarrollado por las "bronquitis" anteriores. Ya hemos visto que esto también pasa en el adulto. La etiología de estos casos es muy variable, pero entre los alergenos estudiados son, sobre todo, tres los más frecuentemente en causa y por este orden: sensibilización al polvo de la casa o a objetos de la misma (por parasitación casi siempre), almohadas, mantas, edredones de pluma o pieles (Peshkin, Balyeat, etc.), a diferentes alimentos, incluso a la leche, y, por último, a bacterias anidadas en las primeras porciones del tractus respiratorio (nariz, senos, cavum nasofaríngeo, etc.). El diagnóstico lo haremos por el interrogatorio, por la demostración de estigmas alérgicos, por la reiteración de las crisis con los mismos caracteres, por las cutirreacciones (en la espalda de preferencia) o la transmisión pasiva; y en el caso de los alimentos, además, por las dietas de exclusión. En cuanto al tratamiento, no difiere del del adulto, salvo en el hecho de ser aquí lo más importante la separación del alergeno (polvo, ropas, utensilios, alimentos, etc.), el tratamiento general (calcio, vitaminas, adrenalina, efetonina, etc.) e higiénico, y la existencia de espinas locales (del cavum, vegetaciones, amigdalitis, etc.), pasando a segundo lugar el tratamiento desensibilizante.

Si en el asma infantil y en el asma catarral agudo o estado asmático agudo del adulto tenemos los paradigmas de los catarros alérgicos húmedos o formas exudativas del asma, hay aun otras formas de manifestarse éste en los adultos, que deben ser examinadas:

Catarro alérgico recidivante exudativo (tráqueobronquitis espástica), Sergent.—El catarro eosinófilo de Hoffmann-Teichmuller, estudiado posteriormente por otros autores (Schwenckebecher, Jiménez Díaz, etc.), y la llamada tráqueobronquitis espástica por Besançon y De Jong y Sergent, que han hecho de esta forma clínica una descripción perfecta, son, en realidad, una misma cosa y corresponden al encabezamiento que hacemos.

Se presentan con la mayor frecuencia en el invierno o en los cambios de estación, lo cual hace más fácil aún que se diagnostiquen de simples bronquitis que no ceden a los tratamientos habituales; esto confirma la expresión, tantas veces repetida por el vulgo, que "los catarros de otoño y primavera son más pesados que los del invierno". Pero en algunos enfermos, según el alergeno causal, se presentan en toda época, ligados más bien

a la permanencia en éste o en el otro clima, en cierta casa, o en cierta profesión, etc. Su carácter clínico es el siguiente: catarros que comienzan a veces por tos espástica, como el catarro seco, o con claros síntomas de coriza espástico, y sibilancias y roncus muy difusos que se instauran prontamente con expectoración, a veces muy abundante, glerosa, en cuyo examen se descubren las células eosinófilas y algunos epitelios vibrátiles bronquiales más o menos transformados, y aun espirales de Curchsmann en algunos casos. Estos accesos apenas si molestan; son, como acertadamente dice Sergent, a modo de asmas en los que solamente existiera el segundo período, el exudativo, de la crisis; no producen disnea, ni fiebre, ni tienen carácter de agudeza que exija la permanencia en cama; su duración es variable, puede ser de dos a tres días, pero a veces se prolonga más tiempo, con exacerbaciones intermitentes. A la exploración clínica, aparte de la falta de sintomatología general, interesa la existencia de enfisema reversible, sibilancias muy difusas y algún estertor burbujoso, que recuerdan mucho la auscultación en la última fase del ataque asmático, los caracteres del esputo, su aparición paroxística y su desaparición, a veces muy rápida, su asociación con otros síntomas alérgicos respiratorios (coriza espástico, tos espasmódica traqueal y aun asmas catarrales febriles de vez en cuando); y los estigmas generales, de los cuales es el principal la eosinofilia. El interrogatorio es capaz casi siempre de aclarar estas cosas, y aun a menudo nos da el dato importante de relación entre las crisis y una época determinada, la permanencia en un sitio, etc., algo que nos haga sospechar la influencia de un alergeno, que luego confirmaremos con las cutirreacciones. Basta conocer la existencia de estos casos para no confundirles con las bronquitis bacterianas, y cuando se hace se comprende y se sabe que muchos casos tenidos como bronquitis crónicas con agudizaciones no son sino catarros alérgicos que rápidamente obedecen a un tratamiento. Entre estos casos hallamos diferentes modalidades clínicas. Por un lado, casos de localización a un territorio pulmonar, en los accesos; Schwenckebecher ha estudiado semejante posibilidad aceptando que, por ejemplo, el catarro apicular no tuberculoso, señalado por Kulbs, es muchas veces simplemente esto.

Enfermos con aparente enfisema pulmonar a edad en el que éste no suele presentarse o sin motivos que le expliquen pueden ser simplemente catarros de esta clase, lo cual se comprende perfectamente cuando se recuerda cómo el estado espástico bronquial se acompaña de la insuflación pulmonar. S. v. Leeuwen ha estudiado también estos tipos de enfisema; Schwenckebecher los da una importancia diagnóstica notable, y por nuestra parte, ya hemos señalado su génesis y diagnóstico, conviniéndoles el dictamen de "enfisema reversible o funcional". Con frecuencia se habla de que los asmáticos, a la larga, se hacen enfisematosos y bronquíticos crónicos; no negamos esto, que es absolutamente cierto, pero hemos sostenido, en cambio, que el asma, aunque dure mucho, cuando remite, prueba qué pocas lesiones trae como consecuencia, siendo lo más frecuente que aquel enfisema y aquella bronquitis secundaria sean reversibles, desaparezcan con el asma. Este problema será después analizado. Dentro de estos casos de catarros alérgicos recidivantes el componente exudativo puede aumentar hasta el extremo de ser el único síntoma existente; aparecen entonces casos que podemos llamar de "broncorrea paroxística alérgica", que son superponibles a la hidrorrea nasal, y son simplemente una modalidad de esta forma de alergia que estudiamos. Pero demuestra hasta qué punto los catarros alérgicos se pueden confundir, si se desconocen, con bronquitis; estos casos parecen enteramente bronquiectásicos, a no ser que se repare en diferentes datos clínicos, entre otros en su presentación accesional. Tres enfermos llevamos vistos con esta sintomatología, que hemos descrito por primera vez, reproduciendo aquí estos datos:

Un médico de la provincia de Segovia, al que yo atendía por una enfermedad intestinal, y que en el primer examen me manifestó ya cuánto le molestaba una bronquitis que padecía, con exacerbaciones molestas por el enfriamiento, y no molesta por la exigua disnea como por las grandes cantidades de expectoración, que había hecho creer en la existencia de bronquiectasias; desde luego, en ocasiones no expectoraba nada; pero otras veces aparecían estas agudizaciones, de lo que él creía una bronquitis crónica. A la exploración física, en aquel momento yo no noté nada, y a la pantalla no había otra cosa que procesos biliares, a los que no di importancia; en otras consultas ulteriores, el enfermo

aduda a veces a su bronquitis, que ya había tratado y trataba con balanne o en inyecciones y por la boca, sin resultado alguno; en el mes de mayo me comunicó haber aumentado mucho su bronquitis y le ausculte. El resultado fué muy distinto del de otras auscultaciones: había mas cantidad de sibilancias difusas, pero también de estertores burbulos repartidos por todo el tórax, que recordaban la auscultación en el anma; no tenía disnea alguna, y, en cambio, la expectoración era extraordinariamente abundante. Le interrogué muy detenidamente a posterrori, y resultó que aparecían estos catarros principalmente en la primavera, según él, porque "en esta época jugaba a la pelota y se enfriaba". Le hicimos varias pruebas de sensibilización, resultando, efectivamente, sensible al polen de bromus, gramínea de cuya importancia ya
hemos hablado; en vista de ello, le hicimos un tratamiento desensibilizante con extracto de bromus, y el resultado fué tan maravilloso, que
desde entonces no ha vuelto a tener ningún catarro bronquial (1).

Sujeto de la provincia de Jaén, que se queja de bronquitis de repetición muy intensa en los primeros momentos, hasta el extremo de expectorar enormes cantidades, con fiebre a veces, y predominante manifestación a la primavera, aunque también con poca intensidad, frecuencia de catarros al enfriarse en el resto del año; el final de sus accesos solía ser crítico; era curioso que, en algún tiempo que este enfermo pasó fuera del lugar de su habitual residencia, no tenía bronquitis; pero, en cambio, en éste aparecían desde luego; a la exploración, había una eosinofilia de 6 por 100 y ningún dato físico o radiológico en el momento de nuestro examen. Las cutirreacciones fueron positivas a adrenalina y morfina (anespecíficas), y entre las específicas al polen de olivo muy intensamente; las restantes, negativas. Parece, pues, que se trata de una broncorrea paroxística alérgica por el polen de olivo, teniendo algunos accesos en el invierno, sin duda por una influencia del enfriamiento o sensibilización bacteriana secundaria.

Las formas de la alergia respiratoria que hemos descrito nos prueban la gran variedad de manifestarse el asma en la práctica, alejándose con mucha frecuencia de las descripciones clásicas; unas y otras formas son de la misma significación y pueden turnar en el mismo enfermo. Al estudiar la evolución ulterior de los asmáticos, como se hace en otro capítulo, se verá esto más claro por la existencia de imbricación del asma con otras enfermedades respiratorias y, sobre todo,

⁽¹⁾ Posteriormente ha tenido accesos de otoño típicos de asma por sensibilización bacteriana.

con las bronquitis. Un asma o catarro alérgico puede, a la larga, dar paso a una bronquitis inflamatoria como también podía, según dijimos, abrir el camino a una rinitis; y del mismo modo una bronquitis banal puede secundariamente dar lugar a fenómenos espásticos, disneicos, secundarios, por sensibilización a las mismas bacterias. Hay con un carácter clínico peculiar un tipo de alergia respiratoria que guarda una situación intermedia: es la bronquitis asmática con corizas de repetición de causa bacteriana. ¿Se trata aquí de una primera sensibilización a las bacterias? A ellos nos hemos referido in extenso en el capítulo de alergia bacteriana. Los catarros habituales descendentes, al evolucionar por sensibilización bacteriana se transforman en asmáticos con bronquitis. Ya nos hemos ocupado de esto en el capítulo XII, y allí hemos hecho constar cómo tienen una individualidad clínica de gran interés práctico estos enfermos. Son primitivamente bronquíticos, que a la larga repiten sus accesos con el carácter paroxístico de agudeza clínica y difusión (sibilancias intensas, estertores húmedos, espiración prolongada, extensiva a casi todo el tórax, etc.), con la existencia de disnea, ya verdaderas crisis, ya estados en los cuales de vez en cuando la disnea se acentúa, etc., etc., es decir, todos los caracteres de cualquier otro tipo de asma catarral, siendo aquí lo importante desde el punto de vista genético que el alergeno son las mismas bacterias bronquiales, especialmente virulentas, sin que hallemos ningún otro factor. Lo más interesante en el diagnóstico de estos enfermos es su habitual comienzo con signos nasales, de coriza, como un enfriamiento, cuyo coriza puede tener en los primeros momentos un carácter francamente espástico, aunque después cambien el carácter de la secreción haciéndose más purulenta; después aparecen los síntomas bronquiales descendentes, llegándose a la disnea, signos auscultatorios, etc.; unas veces con pequeña elevación febril, otras con temperaturas francamente altas; muchas veces el enfermo guarda cama por la intensidad de los fenómenos durante varios días. El esputo es mucopurulento, dominando uno u otro factor según el caso y el momento, pero en él es muy frecuente, al lado de polinucleares, hallar algún eosinófilo y aun espirales de Curchsmann. El examen bacteriológico revela la existencia de una flora mixta, distinguiéndose por su mayor virulencia en los cultivos e inoculaciones diferentes razas hemolíticas o anhemolíticas de estreptococos. La raza de virulencia dominante no es constantemente la misma; según las observaciones de Alexander y Walker, unos años domina uno y otros otro, haciéndose el cambio de flora habitualmente al llegar el otoño. En estos enfermos pueden hallarse los estigmas generales de alergia y aun antecedentes familiares asmáticos; pero otras veces nada de esto se encuentra, sino simplemente intradermorreacciones positivas a las bacterias cultivadas del propio esputo, lo cual, unido al carácter clínico, permiten el diagnóstico. Desde este último punto de vista interesa resaltar, por ser los datos que hacen considerar estas bronquitis como cosa aparte dentro del complejo grupo de las bronquitis en general, los siguientes datos:

- 1.º Aparición accesional de pocos o más días de duración, pudiéndose repetir dichos accesos hasta varias veces en el año.
- 2.º A parición más frecuente en el invierno o llegada de la primavera y otoño.
- 3.º Frecuente asociación con síntomas nasales de comienzo, que podemos claramente filiar en el interrogatorio como de carácter espástico, por lo menos en su comienzo (gran hidrorrea, invasión brusca, crisis de estornudos, etc.).
- 4.º Disnea más intensa de lo que corresponde a los fenómenos generales, en forma de verdaderos accesos muchas veces.
- 5.º Aparición brusca y desaparición también brusca de los signos auscultatorios.
- 6.º Eventualmente datos de existencia de alergia (eosinofilia, sangre o local, hiperreactividad cutánea, etc.; intradermos positivas.

Como ya dijimos en el capítulo XII, algunos autores niegan la existencia de casos sensibilizados a las bacterias; por nuestra parte, ya expusimos allí mismo nuestro desacuerdo con ese punto de vista, creyendo que puede darse por bien establecida la realidad de estos asmáticos por exclusiva sensibilización bacteriana, aunque también hiciéramos allí notar que debe explorarse cuidadosamente a tales pacientes, porque asmáticos sensibles a otros alergenos pueden secundariamente ofrecer una verdadera bronquitis con sensibilización sobreañadida a sus bac-

terias; no es preciso hacer patente que diferenciar entre aquellos asmáticos que secundariamente se hacen bronquíticos, y aquellos bronquíticos que secundariamente se hacen asmáticos, puede ser una tarea ardua; pero, a pesar de todo, un estudio perfecto del enfermo puede darnos la clave del problema, y lo importante es saber que no excluye el encontrar sintomatología acusadamente bronquítica en un enfermo para que sea un alérgico respiratorio asmático; y es que debería saberse que cuando diagnosticamos de bronquitis a un enfermo no hemos concluído aún nada, sino que entonces acabamos de sentar un problema de etiología, de otras influencias, de reactividad orgánica, etc., y que solamente tratando de resolverle haremos algo útil por el enfermo.

CAPITULO XX

Evolución clínica del asma bronquial.—Los períodos interparoxísticos.—Signos clínicos.—Tipos clínicos frecuentes entre los asmáticos: los estacionales, los marítimos, los ligados a la permanencia en un sitio, los de accesos nocturnos, los premenstruales y del climaterio, los tuberculosos, los bronquíticos, los sensibles a fármacos, los que tienen carácter anafiláctico violento.—El estado de mal asmático duradero y sus causas.

La evolución clínica del asma se hace de manera muy diferente de unos a otros enfermos; en general, en la mayoría de los casos, y desde luego en todos los enfermos durante una primera época muy prolongada, alternan las fases de ataque en sus diferentes modalidades con otras en las cuales se hallan prácticamente libres de molestias (fase interparoxística). En cuanto a los ataques, pueden revestir los diferentes aspectos que quedaron expuestos en los capítulos anteriores, siendo lo más frecuente que alternen unos y otros accidentes de la alergia respiratoria.

En una primera época de su historia abundan, desde luego, más los fenómenos exudativos, y más aún los fenómenos exudativos altos, el coriza espástico. Según ya dijimos, ofrece esto el interés de hacer pronto el diagnóstico del estado alérgico; puede ulteriormente seguir siendo el paciente afecto exclusivamente de esta localización, pero con mayor frecuencia aparecen después las manifestaciones más bajas traqueobronquia-

les, ya en forma de tos espástica, ya en forma de verdadero acceso asmático. Otro tanto cabría decir de la traqueítis espasmódica, muchas veces iniciación del cuadro asmático, que no aparecerá hasta algún tiempo después.

Dentro de las manifestaciones genuinamente asmáticas, fueran o no precedidas de esos accidentes, con menor frecuencia en mi experiencia comienzan por un ataque o crisis de asma; siendo, en cambio, con mucho lo más frecuente las formas exudativas de comienzo; ya un asma catarral agudo o estado asmático exudativo de varios días de duración que en lo sucesivo puede repetirse con frecuencia, ya otra cualquiera de las formas que antes he descrito del catarro alérgico, y de pronto surgiendo en esta situación agudizaciones de la disnea, que van tomando un carácter francamente de crisis espástica. Ulteriormente los accesos pueden aparecer ya más individualizados, a pesar de que los estados exudativos se sigan dando independientemente, acortando por su creciente frecuencia los períodos interparoxísticos, de bienestar.

En el período interparoxístico, en las primeras épocas del asma, el sujeto puede ser en absoluto normal; así ocurre, sobre todo, en los casos en los cuales se trata de un alergeno que deja grandes períodos de reposo y, en cambio, los ataques duran poco tiempo en el año; sobre todo, pasa esto con los casos polínicos, que como sólo durante un mes a dos sufren sus manifestaciones, el resto del año pueden ser absolutamente normales, aunque en una exploración se les halle, a veces, algún estigma de los que caracterizan la diátesis alérgica (eosinofilia, distonias vegetativas); así se ve también con alguna frecuencia, por ejemplo, en sujetos sensibles a un determinado clima, en el cual no viven habitualmente, en los casos de asma marítimo o de costas que viven en el interior y sólo eventualmente (en el verano, etc.) se acercan al mar, el resto del tiempo pueden estar totalmente bien. Son estos asmáticos aquellos en los cuales la evolución es más benigna; a la larga las crisis son menos fuertes en las épocas de ataque, y como queda tanto tiempo intermedio, rara vez el asma acarreará consecuencias definitivas.

En cambio, en otras formas de asma cuya causa no haya sido suprimida o no se haya podido encontrar, pueden seguir una

marcha progresiva tendiendo a fijar, a hacer más continuo su padecimiento, acortando las fases de reposo y creando lesiones respiratorias secundarias y definitivas. Hagamos constar, sin embargo, que muchas veces, espontáneamente o sin causa aparente, el asma va perdiendo intensidad progresivamente y desaparece; en esto ocurre sencillamente lo mismo que en la jaqueca, en la cual sabemos la tendencia que existe a envejecer con el enfermo y desaparecer a costa de la edad; es un carácter en realidad común a los estados alérgicos. También puede acontecer la desaparición brusca del asma por diferentes causas intercurrentes. En el embarazo, muchas veces un asma existente desaparece para volver cuando el embarazo acaba (ya sabemos que, en cambio, en otros casos un embarazo supone una agravación). El climaterio puede cortar bruscamente un asma de muchos años de existencia; así, en cambio, en otros casos determina precisamente su aparición. También algunas infecciones; se señaló por varios autores el influjo beneficioso a veces de una pulmonía; son varios los casos publicados de asma antiguos que desaparecieron después de una tal afección; yo no he visto esto nunca, pero sí, en cambio, remisiones más o menos largas, en un caso hasta un año sin crisis en un asmático sensible al polvo durante muchos años; después retornaron sus ataques. Igualmente hemos observado, como otros muchos autores, que en general las infecciones pueden ejercer por el hecho de la fiebre, seguramente, un efecto muy beneficioso sobre la marcha del asma. Recientemente, una enferma mía con un asma de diez años de fecha tuvo una fiebre tifoidea quedando libre de accesos. Otro enfermo visto en fecha reciente en plena tifoidea era un asmático anterior muy mejorado con la tifoidea. Una señora con asma tuvo una infección a consecuencia de una inyección supurada, y esto ocasionó una desaparición de su asma durante cuatro meses. Ya me referí antes al hecho observado en varios casos de que un paludismo puede hacer desaparecer el estado asmático largamente. Base esto de una posible paludoterapia del estatus asmático prolongado.

Cuando lo anterior no ocurre, el asma lleva una marcha progresiva, dando lugar a formas más complejas de asma por combinación a otras lesiones que han motivado el dictado que los clásicos franceses dieron a estas formas de "asma envejecido, bastardeado o atípico". Hay muchas causas para que esto ocurra. De un lado, el factor psíquico, que hemos tratado anteriormente: la frecuencia e intensidad de las crisis crea en el enfermo el pánico, la angustia, llega a constituir el ataque una idea fija, torturante, que le fuerza a adoptar infinitas precauciones. De otro lado, se crea la facilitación de las vías efectoras de la respuesta asmática, y numerosas causas pueden ir desencadenando un ataque que antes sólo se determinaba por la causa específica: son el frío, las emociones, las comidas copiosas, etcétera, etc., otras tantas causas posibles determinantes del ataque. Ya en el período interparoxístico, que apenas si existe, el aparato respiratorio no queda completamente bien; las sibilancias perduran, la expectoración asimismo, y a la exploración hallamos un enfisema pulmonar duradero; la disnea calmada es, sin embargo, más continua. El estado interparoxístico se borra ulteriormente del todo; el enfermo se transforma en un bronquítico enfisematoso, en cuyos esputos aparece una flora bacteriana abundante y gran número de células polinucleares denotadoras del proceso inflamatorio. Además deja de existir la misma relación que antes era evidente entre ciertas circunstancias exteriores y la agravación del enfermo; el mal es continuo y los accesos se suceden casi constantemente. El enfermo ha entrado en una fase de su padecimiento que se puede llamar de "estado asmático permanente"; víctima de su padecimiento, la esfera de sus actividades va estrechándose progresivamente, recluyéndose más y más, pendiente solamente del mismo y de los remedios que le alivian. El "estado asmático permanente" se tiene por muchos como debido al establecimiento secundario de lesiones que quedan indelebles; si hasta entonces el enfisema era funcional o reversible, y no era enfisema propiamente dicho por ser simplemente una distensión alveolar sin lesiones tróficas de la pared que constituyen lo característico (Loechske), a la larga dichas alteraciones se habrían establecido ya, y el enfisema lo es definitivo y propiamente dicho; si el catarro bronquial era fruto del edema de la mucosa con exudación, ya existe una inflamación definitiva de la misma con los fenómenos secundarios lesionales peribronquiales, bronquiectasias, etc. Ya el sujeto es un enfermo crónico broncopulmonar al que sólo le falta un estadio último: el de la asistolia del corazón derecho: éste se dilatará, dando al corazón el aspecto clásico de corazón en zueco; aparecerá la congestión visceral, sobre todo del hígado, los edemas, etc. Sin embargo, en mi concepto, el estado asmático no siempre constituye una cosa definitiva; pienso así desde que he visto algún enfermo en este estado desde varios años, y por el tratamiento eficazmente instituído hemos conseguido hacer desaparecer su asma; cuando creíamos que pasado tanto tiempo en "estatus" existirían muchas cosas definitivas de su síndrome, con gran asombro he visto desaparecer todo rastro de la enfermedad pasada; ni el enfisema de varios años era definitivo, cediendo al cesar los accesos, ni aquella bronquitis tampoco; en general creo por esto que es mucho más raro de lo que se afirma la transformación en cosa definitiva lesional del proceso respiratorio de estos enfermos, que en el enfisema y en la bronquitis interparoxística de esos casos hay mucho todavía de funcional. No supone esto negar la existencia de lesiones secundarias en los asmáticos, pero sí reducir en mucho su frecuencia. En el "estado asmático duradero" entran varios factores en cuenta, que luego señalaremos uno por uno, siendo los principales la permanencia del contacto con el alergeno causal, la sensibilización secundaria a la propia flora bronquial, la facilitación de las vías neurales y el establecimiento de círculos viciosos (psicógenos, habituación medicamentosa, etc.).

En tanto, sin embargo, que en el período interparoxístico, su sintomatología tiene una notable importancia, nosotros podemos ver al asmático fuera de las crisis y en el interrogatorio averiguar, sin duda en algunos casos, la existencia de un asma bronquial, pero esto en cierto número de casos solamente; quedan a su lado otro grupo muy numeroso de enfermos en los que por la forma de sus manifestaciones se duda mucho si se trata o no de un verdadero asma; así pasa, por ejemplo, cuando el cuadro clínico tiene un carácter más exudativo y hace pensar si será más bien una bronquitis con accesos disneicos o de agudización catarral; como puede acontecer, de otra parte, que siendo en la anamnesis muy típico el ataque, y pareciendo indudable que es propiamente asmático, sin embargo, se trate de otra

de las formas de disnea accesional (asma cardial, asma urémico, disnea cerebral de los esclerosos, etc.).

Lo que de primer intento nos importa en semejantes casos es averiguar la sintomatología general del estado alérgico a que hicimos referencia en el capítulo XV; la existencia de otras alergias simultáneamente (urticaria, eczemas, etc.), de padecimientos metabólicos en estrecha relación con el asma (gota, reumatismos crónicos primarios, etc.), el hallazgo de una distonia vegetativa y la eosinofilia; los datos de examen funcional de la piel, diagnóstico anespecífico por la histamina, caspa, adrenalina y morfina, y ulteriormente exploración con los diferentes alergenos, tienen una fundamental importancia.

El examen físico del aparato respiratorio en esos estadios puede no darnos absolutamente nada; si está suficientemente alejado de las crisis y no se trata aún de un asma inveterado, es justamente éste un dato fundamental; la ausencia de datos de exploración física, tanto de percusión como de auscultación, etcétera. Sin embargo, cuando el asma tiene ya mayor fecha o bien cuando este padecimiento tiene períodos de descanso más breves, aunque la auscultación dé pocos signos, pueden hallarse algunos. Es muy frecuente la existencia del enfisema funcional, de que antes hemos hablado en estos casos, y tiene un importante valor diagnóstico. A la inspección observamos la distensión torácica en situación inspiratoria, la menor amplitud de las excursiones respiratorias, la elevación del manubrio esternal y la acentuación del hueco epigástrico más deprimido. A la percusión la disminución del área mate del corazón, el descenso de los límites inferiores pulmonares, la menor movilidad de éstos comparando en la inspiración y espiración máximas y el sonido skódico, de caja de cartón. A la auscultación debilitación del murmullo e impurezas del mismo, sibilancias a veces más difusas, pero casi siempre más localizadas, ya a los hilios por detrás, ya en el vértice pulmonar. La exploración radiológica da los datos que se analizan en el próximo capítulo, casi siempre pequeños síntomas, aparte del aplanamiento diafragmático y la anormal claridad de los campos pulmonaras, los fenómenos del hilio, que por el hecho de la distensión pulmonar se hacen más visibles; éstos tienen a veces el aspecto delimitado de complejos ganglio-

nares, y sorprendemos muchas veces sombras de disposición peribronquial irradiadas, con la mayor frecuencia hacia la base. en cuyo seno la radiografía permite hallar con cierta frecuencia procesos de calcificación; es preciso, como luego insistimos, distinguir las lesiones hiliares y las sombras peribronquiales que de ellas arrançan correspondientes a un proceso tuberculoso inactivo o poco activo, cuya frecuencia en los asmáticos ya expusimos, de los complejos que tienen una significación más bien vascular. Como ha insistido Hoffbauer, en efecto, existen numerosas veces sombras densas hiliares que son transitorias, que desaparecen o al menos se atenúan mucho cuando pasa cierto tiempo sin ataques y la mecánica respiratoria se restablece al estado normal, lo cual prueba su naturaleza vascular, de éxtasis sanguíneo o linfático, en relación con el tipo respiratorio superficial que suelen tener. En los asmáticos bronquíticos existen, en cambio, las típicas lesiones correspondientes, más difusas, invariables, extendidas sobre todo a las bases donde no rara vez la inyección de lipiodol permite descubrir la existencia de bronquiectasias difusas.

Tiene mucha importancia en estos enfermos para apreciar la existencia de enfisema y, sobre todo, de alterada mecánica respiratoria los datos de exploración por dos métodos, de un lado con el esquema de *Hoffbauer* y de otro por espirometría o espirografía.

En cuanto al primer método, me parece sumamente recomendable; merced a él, nos hemos convencido de las variaciones que experimenta la postura del pulmón en diferentes momentos en los asmáticos y, por tanto, de la naturaleza funcional esencialmente variable en cada momento del enfisema que apreciamos. Su construcción es fácil tomando las líneas que marca la figura 70. (A, desde la VII cervical al manubrio esternal; B, desde la VII cervical a la X dorsal; C, desde esta última a la base del apéndice xifoides; y las diagonales D y E: la primera, desde la VII cervical a la base del xifoides, y la segunda, desde la X dorsal al manubrio esternal; si ahora hacemos la línea B siempre igual a 5 cm. por reducción proporcional, obtenemos el valor correspondiente de las otras medidas, y esto nos permite comparar unos casos con otros y el mismo sujeto en diferentes momentos.)

Véanse en la figura 70 los aspectos de un tórax asténico (III), de uno normal (I) y de uno hiperesténico o inspiratorio (II); la elevación de la línea A y lo más abierto del ángulo (a) en este último son los caracteres esenciales. En la figura 71 se reproducen diversos momentos de un mismo enfermo asmático, demostrándose muy bien el grado de enfisema y su variabilidad.

Por espirometría averiguamos, en estos casos, el cambio en la posición media del pulmón; es sabido que el aire circulante

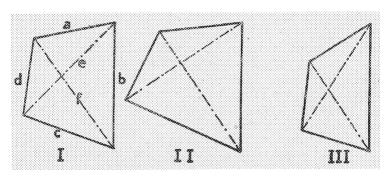


Figura 70.—Esquema torácico según *Hoffbauer*.—Aspectos en el normal (1), enfisematoso (II) y asténico (III).

tiene por encima la cuantía de aire que puede aún respirar el sujeto en inspiración máxima (aire complementario) y por debajo la que aun puede expulsar en la espiración más activa posible (aire de reserva), integrando todas estas fracciones unidas al aire que no puede expulsarse (aire residual) el total volumen del pulmón. Las determinaciones del volumen total de pulmón que darían un aumento, son de más difícil aplicación clínica actualmente; pero la medida de las fracciones citadas es más fácil y muy instructiva, encontrándolas en estos casos en la forma que indica el esquema (fig. 65). Hallamos, pues, un aumento de la posición media y una disminución del aire complementario y del de reserva.

Secundariamente pueden establecerse deformidades torácicas definitivas, pero esta emergencia es bastante rara si se exceptúa el tórax enfisematoso, por lo cual no creemos preciso insistir en ello.

La sucesión de los períodos de ataque con los de bienestar,

las épocas de aparición, etc., crea una serie de tipos clínicos en los asmáticos cuya exposición, muy brevemente hecha, tiene la importancia práctica de una recapitulación sobre lo que llevamos dicho:

Los asmáticos estacionales.—Estos enfermos suelen ser sen-

sibles a los polen; es muy frecuente en ellos, más que en ninguno, la existencia de antecedentes familiares; tienen algunas veces otras alergias, aunque no con gran frecuencia; su padecimiento casi siempre ha comenzado tempranamente: los accesos suelen ser más bien matinales, aunque no siempre. Desaparecen o se atenúan en los días de lluvia: su mavor frecuencia entre nosotros es en los meses de mayo y junio, aunque también exis-

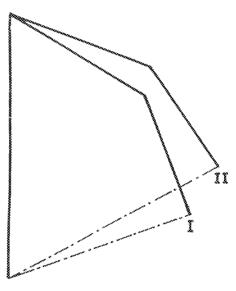


Figura 71.—El esquema en dos momentos de un asmático: I, fuera de la crisis; II, en ella. Nótese la posisición insuflada del tórax.

ten de verano o de otoño. Pueden algunas veces ser de otro origen que polínico; por ejemplo, ligados a ciertos insectos de la época, a alimentos de esa estación, o a una mudanza que en esa época se haga de vivienda a otra en la que existan alergenos abundantes. Tienen mejor pronóstico que otras formas; el mucho tiempo intermedio que queda entre crisis y crisis permite un absoluto restablecimiento del aparato respiratorio; el examen en el período interparoxístico puede denunciar los estigmas alérgicos estudiados, pero puede no dar nada anormal en absoluto.

Los asmáticos marítimos o de costas.—Entre los asmas que se influencian por un determinado clima, son éstos los que apa-

recen con caracteres más recortados y precisos; cuando se trata de personas que no residen en un sitio costero sino en el interior y notan sus accesos cuando se acercan al mar, el diagnóstico lo traen ellos mismos hecho; en estos enfermos el problema es menos importante porque pueden prescindir fácilmente del clima perjudicial. En cambio, el diagnóstico es más difícil y el tratamiento también, en aquellos asmáticos que viven habitualmente en un lugar marítimo; éstos pueden tener sus ataques continuamente, pasando temporadas muy largas en estado de mal, y solamente cuando se piensa en que el asma esté ligado al clima y se haga la prueba mudándoles de residencia y comprobando la desaparición de los accesos se hace bien el diagnóstico; como sabemos son sensibles a alergenos marítimos, principalmente—no sabemos si exclusivamente—a los hongos, deben ser probados con extractos preparados con cultivos del aire de costa y luego con diferentes hongos, como exponemos en el lugar oportuno. Muchas veces estos asmas adoptan, por su sintomatología, el aspecto exudativo catarral; son tenidos durante cierto tiempo como bronquíticos con catarros de repetición, hasta que aparece luego el asma; sin embargo, hasta sus bronquitis, que no son propiamente tales, desaparecen cuando se alejan del clima. Por lo tocante al momento de aparición, son principalmente nocturnos, por el enriquecimiento de almohadas, etc., en alergenos del aire. Se acentúan de ordinario sus accesos en el invierno, en el cual pasan a veces temporadas de un mes y más con tos, expectoración y sibilancias constantes, a veces fiebre, y de vez en cuando disnea más o menos intensa. Cuando van al interior quedan libres de molestias, aunque en un estadio ulterior si se establece una bronquitis con secundaria sensibilización bacteriana, persistan sus accesos; cuando se embarcan desaparecen casi siempre los ataques.

Asma ligado a una determinada localidad.—Enfermos en los que siempre habremos de sospechar una sensibilización a alergenos del clima o de la casa o de la profesión. Será preciso saber si tienen sus ataques en cualquier casa donde permanezcan en clima semejante, para pensar entonces que son asmáticos del clima, o si en el mismo lugar o sitios próximos los ataques desaparecen, para aceptar en ese caso más bien alergenos caseros;

en este último, deberemos investigar si el foco alergénico está en la misma casa o fuera de ella; en la primera dirección es preciso investigar la existencia de almohadas o colchones o edredones de plumas, de miraguano, de crin vegetal, etc.; como materiales más fácilmente parasitables, probaremos a estos productos y los parásitos; investigaremos la existencia o no de dicha parasitación en la cama, en el polvo de la habitación, en los colchones, en el relleno de algún mueble que lo tenga, etc.; el interrogatorio precisa en estos casos tener un máximo detenimiento y agudeza y deberá completarse por una directa inspección de la casa cuando las cosas no estén claras y pueda hacerse. En el sentido de proceder el alergeno de otras fuentes, hay que aclarar sobre todo la existencia de animales (perros, gatos, caballos, gallinas, palomas, ovejas, etc.) en contacto próximo al enfermo, en su casa o cerca de la misma. Es necesario también averiguar si hay cuadras, establos o graneros, cuyo polvo parasitado es tan frecuentemente la causa. Interesan también fábricas, sobre todo molinos o fábricas de barinas en la vecindad. Asimismo debe tenerse presente la profesión del enfermo, y por tanto, con qué cosas tiene contacto en su residencia habitual que no tenga cuando está fuera de ella, etc. Estos asmáticos son los más pertinaces: a veces de numerosos años, sin más intervalo que el que hubo si alguna vez salieron de su medio, la investigación precisa ser sumamente cuidadosa: ¡cuántas veces hemos visto, simplemente por mudarse de casa, desaparecer unos ataques intensos de asma a un enfermo que llevaba varios años con constante ahogo! A veces, desgraciadamente, no averiguamos la causa; basta, sin embargo, en el peor caso, establecer con seguridad su ligazón a la permanencia en un determinado lugar. Estos enfermos sacan los máximos beneficios de la permanencia en cámara libre de alergenos y de los restantes medios de desalergenización que luego estudiamos.

Los asmáticos nocturnos. — Ya hemos dicho que casi toda forma de asma tiene una predilección marcada por la aparición nocturna de sus ataques y hemos explicado la causa de esto; pero hay algunos en los que únicamente es por la noche y, en cambio, es casi todas las noches cuando tienen sus accesos; lo que en estos casos interesa sobre todo, es averiguar si sólo tienen

los ataques cuando duermen en su casa, en cuyo caso se debe tratar de sensibilización a las ropas de su propia cama, en cuyo sentido buscaremos, o bien si tienen en cualquier sitio sus síntomas; en este caso habrá que pensar en cualquier otro alergeno.

Las asmáticas premenstruales.—Ya hemos aludido a la existencia de enfermas que se hallan bien fuera del período premenstrual, apareciendo en esos días, de ordinario dos o tres días antes de los menstruos, signos de alergia respiratoria (coriza, tos espástica, catarro, asma típico); la causa debe verse en un estado de sensibilización larvado o "equilibrado" al que se sobreañade el desequilibrio endocrino-vegetativo premenstrual, que hace patente el estado alérgico. La sensibilización más frecuente de estas enfermas es a alergenos climáticos o de la casa; deberá también investigarse la existencia de focos tuberculosos con signos de alergia tuberculosa. La terapéutica ha de ser doble: descubrir el alergeno y hacer tratamiento en ese sentido, y la opoterapia ovárica a expensas, sobre todo, de productos de cuerpo lúteo.

Las asmáticas del climaterio.—Semejantemente debemos interpretar estos casos, en los cuales se demuestra un asma al llegar la época menopáusica; trataremos de descubrir el alergeno específico, casi siempre existente, y haremos el tratamiento opoterápico atendiendo a los restantes factores vegetativos, psicógenos, etc., que tienen máxima importancia en estos casos; suelen ser asmas de tipo más benigno; muchas veces los accesos aparecen sólo en los días en que correspondía la menstruación desaparecida.

Los asmáticos con focos tuberculosos.—Acerca de este tipo de asmáticos ya nos hemos referido con suficiente amplitud en el capítulo especialmente dedicado a este problema; deberemos distinguir, desde luego, los casos de tuberculosis pulmonar progresiva, en los que el asma es rarísimo, y aquellos en los cuales existe simplemente una actividad limitada de un foco larvado con manifestaciones alérgicas generales; aun dentro de estos casos, buscaremos siempre una sensibilización específica que casi siempre existe; solamente cuando ésta no se halle pensaremos, provisionalmente, que se trata del que llamábamos antes "asma tuberculínico".

Asmas con bronquitis.—Dentro de estos enfermos que tienen un padecimiento bronquial manifiesto por tos y expectoración, sin existir verdadero período interparoxístico, debemos distinguir tres posibilidades o subtipos:

- a) Se trata simplemente de un asma principalmente exudativo, y no existe verdadera bronquitis, sino que los síntomas, falsamente tomados como de tal, son directamente alérgicos (catarro o bronquitis alérgica); ya hemos estudiado sus características; los datos generales de alergia, la relación del catarro con determinadas circunstancias externas (de clima, profesión, etcétera), los caracteres del esputo, el análisis de sangre (eosinofilia), las pruebas funcionales de la piel y el hallazgo del alergeno causal nos permiten afirmarlo así.
- b) Se trata de un asma inveterado que al cabo del tiempo ha dado lugar al establecimiento de una bronquitis; los caracteres del esputo son lo decisivo para apreciar la existencia de ésta: existencia de pus en la secreción, polinucleares en abundancia, epitelios bronquiales, albuminorreacción positiva, etc.; los datos de exploración física y radiológica son también importantes. Lo típico es el recordatorio de una época primera de asma bronquial que dió comienzo al padecimiento, primero paroxístico y luego más continuo, la demostración de un ritmo en su primera época diferente del ulterior (primeramente, por ejemplo, estacional, y luego también en el invierno, etc.), y en la exploración el hallazgo de un alergeno sensibilizante y una sensibilización también a las bacterias bronquiales. Es muy frecuente este tipo de asmáticos; ante ellos el tratamiento debe dirigirse contra el alergeno primitivamente causal (desalergenización, cura climática, desensibilización) y el tratamiento de la bronquitis, principalmente las vacunas, en el sentido que hemos marcado.
- c) Bronquíticos propiamente dichos que secundariamente tienen manifestaciones asmáticas. En los casos en que pueda establecerse que primitivamente se trató de un bronquítico que solamente al cabo de cierto tiempo comienza a tener accidentes claramente asmáticos, se tratará de una modalidad reaccional por constitución o de una sensibilización bacteriana. Es muy difícil, sin embargo, afirmar, ante un determinado caso, su correspondencia con este grupo; no olvidemos que muchas veces

el catarro alérgico imita una bronquitis y puede muy bien tratarse de un caso comprendido en los dos grupos anteriores. De todas formas, el hallazgo como única causa sensibilizante de una reacción positiva a las bacterias tiene una evidente importancia diagnóstica; pero no se olvide buscar siempre, en estos casos, otras sensibilizaciones simultáneas. El tipo más puro es el que antes hemos referido, bien estudiado por Alexander y Walker con el nombre de bronquitis asmática de recidivas con corizas; a este carácter de la asociación con coriza que en el interrogatorio resulta desde el primer momento claramente espástico, damos una gran importancia; casi siempre refiérense estos casos a "enfriamientos repetidos" o "bronquitis de recaídas"; su componente alérgico se ve desde el primer momento cuando se explora por la disnea, por la brusca invasión y la difusión de signos auscultatorios, no siempre correspondientes al buen estado general, y, sobre todo, por el coriza o la tos espástica de comienzo.

Los asmáticos en estado continuo de mal (estado asmático permanente).—Estos enfermos constituyen, en gran número de ocasiones, los más difíciles de enjuiciar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Son enfermos que nos suelen referir una historia de varios años de padecimiento comenzada por accesos catarrales o espásticos, típicos ataques, etc., primeramente más distanciados y luego más frecuentes, que llega un momento en que son continuos; así a veces les observamos durante varios años sin dejar de tener sus accidentes, si bien se agudizan a veces. Como ejemplos típicos entre nuestros casos mencionamos los dos que siguen; los más resistentes y difíciles de filiar que hemos tenido hasta ahora:

Una señora de alguna edad (cuarenta y cinco años), hace seis, tuvo un primer acceso asmático estando en Andalucía; después se le repitieron varias veces, y, al venir a Madrid, quedó sin ellos; posteriormente tornó a tener los mismos ataques, cada vez con mayor frecuencia, algunas veces en forma de crisis aisladas y otras, en cambio, como accesos catarrales, que le duraban hasta más de un mes, durante los cuales tenía fiebre, expectoración muy abundante y una disnea casi continua; los veranos solía pasarlos mejor; los inviernos, en cambio, llegó un momento que no podía moverse ya de su casa; cualquier cosa le determinaba la aparición de un ataque; pero luego ya en todo tiempo

los ataques eran varios todos los días; comenzó a usar el suero Heckel, gracias al cual podía cortar el acceso incipiente; pero el número de inyecciones hubo de irle multiplicando, llegando a seis y más inyecciones diarias; en estos últimos años los ataques no ceden a nada. La exploración no nos da otra cosa que enfisema intenso, complejos de hilio proliferado en el lado derecho y estrías peribronquiales con algún foco de infiltración fina y calcificaciones; el esputo es purulento, se hallan algunos eosinófilos y numerosos polinucleares y fibras elásticas, así como algunos-escasos-bacilos de Koch; tiene febrícula; se le hace un tratamiento radioterápico que la mejora algo, y tuberculinoterapia. Pero recaen sus síntomas con la misma fuerza. Se le repiten las pruebas con diferentes alergenos, siendo todo negativo en absoluto; la alimentación no le influye tampoco nada. Se le envía a un clima de altura y allí sigue lo mismo; tampoco el cambio de ropas, etc., permite conseguir nada. Todas las exploraciones restantes de esputos han sido ya negativas; con los tratamientos hechos no se ha conseguido, en realidad, nada.

Un muchacho de veinticuatro años tiene su primer ataque en forma de catarro agudo con disnea; en Madrid tiene una tienda de flores. Entra en el servicio militar y va destinado a Africa, donde le dan los ataques aún más fuertes, tanto, que es evacuado para el hospital; allí siguen los accesos. Le envían a España y, tras un breve período de mejoría, sigue empeorando; después se sitúa en un estado de constante ataque, que va tratando con numerosas inyecciones de suero Heckel; algunos ataques son tan fuertes, que no ceden ni a éste, ni al antiasmol, ni a nada, colocándolo en angustiosísima y alarmante situación. A la exploración, complejo fímico, reacción tuberculínica muy positiva, sin bacilos en el esputo; éste tiene un carácter purulento; le hallamos sensible a bacterias bronquiales; no da ninguna reacción al polvo, hongos ni a ningún polen, incluso de las flores corrientes de la tienda (de las que, dicho sea aparte, vive separado, y, además, tuvo sus más fuertes ataques en Africa, sin contacto alguno con ellas). El clima de altura y mudanza de medio en que le colocamos no mejora absolutamente nada. Se le hace tratamiento vacunoterápico y tuberculina; hasta la fecha sigue exactamente lo mismo (1).

Una señorita muy neurósica, que ha tenido diferentes padecimientos, entre ellos una colitis que a nada cede, y una hipersecreción gástrica por ulcus, según diagnóstico de un especialista; ha tenido, en algunas ocasiones, hemoptitis de repetición y, desde luego, un estado catarral antiguo, expectoración escasa, pero purulenta; a temporadas, fe-

⁽¹⁾ Es especialmente demostrativo que últimamente la prosecución del tratamiento vacunoterápico ha dejado libre de accesos a este muchacho.

brícula. Se le presentan unos fuertes ataques de asma estando veraneando en Vitoria; los ataques ceden espontáneamente, pero en Madrid se repiten con la misma fuerza, llegando a constituir un estado asmático continuo; la aparición del climaterio hace pensar en el papel del ovario, y la opoterapia la mejora transitoriamente; tornan sus accesos y es trasladada a Bussot; allí no mejora nada, sino que empeora; va a la sierra de Guadarrama, y los ataques siguen igualmente fuertes; no puede descansar ni un momento; es sensible a todos los medicamentos; la adrenalina no la tolera, tampoco la aspirina, efetonina, etc. La investigación da un proceso fímico fibroso poco activo y sin bacilos; esputo purulento con verdadera broncorrea; no hay sensibilidad ni para productos animales, polen, polvo, alergenos climáticos, etc.; la investigación muy detenida de objetos, almohadas y las diferentes pruebas de traslado, no dan ningún indicio; los ataques siguen en todos los sitios y a pesar de cualquier medida que se tome. Sin embargo, es claramente alérgica: tiene una alta eosinofilia en la sangre y hay eosinófilos en el esputo; las reacciones de histamina y adrenalina y caspa son muy intensas.

Las causas por las cuales un asmático llega a colocarse en esta aflictiva situación de estado de mal continuo son varias, pero interesa analizar las siguientes:

a) Desconocimiento del alergeno. - Este desconocimiento depende muchas veces de una mala orientación del caso o desconocimiento del problema; hay, en efecto, enfermos que llevan mucho tiempo en estado de mal, y cuando se les estudia bien y se averigua la causa, al suprimir ésta ceden en seguida los síntomas y el enfermo se restaura; así se ve muchas veces, sobre todo en los casos de asma ligado al clima en el cual por desconocimiento el enfermo sigue viviendo, bastando su traslado para que todo desaparezca, o en el ligado a la casa o algún objeto de la misma. ¡Cuántas veces aquel sillón o aquella almohada en la cual el enfermo descansa durante su enfermedad son justamente la causa de sus ataques! En ocasiones el enfermo trasladado lleva consigo siempre la causa sensibilizante. Esto obliga, en todo caso de estado asmático establecido, a hacer exploraciones múltiples y toda clase de pesquisas sobre su género de vida, factores de su medio, etc.; debe investigarse su sensibilización; hacer pruebas trasladándole de casa y de clima, procurando siempre evitar que lleve consigo objetos de su pertenencia a los que pudiera obedecer el ataque; todo cuidado es poco. Hay, sin embargo, casos en los que el alergeno no se halla a pesar de explorarse bien todo; pero no cabe duda que nuestros conocimientos son todavía incompletos y que existen numerosas substancias que pueden actuar de alergenos a las que hoy no damos aún esa significación; son estos casos en los que nos tenemos que limitar a un tratamiento sintomático, a una desensibilización anespecífica, a remedios higiénicos; en todos estos enfermos debe ensayarse también, cuando se pueda, la cámara libre de alergenos.

- b) Persistente contacto con el alergeno.—Existen, aunque parezca mentira, muchos enfermos en estado de constante asma cuya causa conocemos y, a pesar de esto, el enfermo no ha querido o podido separarse del contacto con ella, o bien le han sido aplicados remedios diferentes sin separarle del medio alergénico; en estos casos puede ser tal separación un remedio definitivo a su mal; otras veces, por lo menos, se obtendrá esta separación momentánea, haciendo una desensibilización que no tendrá resultado si no es fuera del foco. La cámara libre de alergenos durante la noche, puede bastar para que, aun en su medio, el enfermo quede sin ataques, como ha probado v. Leeuwen. Esto puede evitar la necesidad de separarle para siempre de su lugar de vida, lo cual no siempre es posible.
- c) Sensibilizaciones secundarias.—Ya hemos dicho cómo en nuestra observación todo sujeto sensible a una substancia tiene. por ese hecho, mayor tendencia a sensibilizarse a otras cosas, pudiendo aumentar el marco de las substancias desencadenantes; casos sensibles a productos dérmicos, que lo son luego a polvo, a polen, a clima, etc., etc., es muy frecuente; en general, todo asmático debe procurarse que esté en un medio poco alergénico, aunque sea para alergenos a los que no es sensible, porque fácilmente se hará. He aquí por quê procuraremos evitar que los asmáticos, sea cualquiera su causa, tengan en su casa focos alergénicos (pocas cortinas, evitar muebles mullidos, almohadas de pluma, miraguano, etc., etc.); evitarán el polvo (limpieza con aspiradores, a ser posible; en su ausencia, exquisito cuidado en evitar polvo en la casa), el trabajo en molinos, cuadras, establos, etc., etc.; en cuanto sea posible, también la per manencia en sitios húmedos y bajos ricos en alergenos climáticos, etc., etc. De vez en cuando, en los asmáticos cuya causa se

conoce y se está tratando, deben repetirse las cutirreacciones para averiguar sensibilizaciones complicativas que si se desconocen motivan el estado asmático.

- d) Sensibilización bacteriana secundaria.—Entre las sensibilizaciones secundarias guarda puesto especial, acerca de cuya frecuencia no se ha insistido por otros autores, creyendo nosotros, en cambio, que es fundamental este factor; cuando el asmático desarrolla secundariamente fenómenos bronquíticos—ya lo hemos dicho en diferentes páginas de este libro—siempre suele darse una sensibilización a las bacterias; clínicamente hallamos ya síntomas bronquíticos independientes en estos casos; deformidades torácicas a veces, modificaciones más constantes de la mecánica respiratoria, febrícula y a veces fiebre alta, etcétera, etc., y en las cutirreacciones la sensibilización a las bacterias bronquiales.
- e) La creación de las vías facilitadas.—La facilitación o Bahnung de la respuesta asmática, a fuerza de repetirse es un factor sumamente importante; ocurre entonces que los factores psicógenos, los cambios de temperatura, humedad, etc., pueden desencadenar los accesos; debemos tener presente esto para el diagnóstico tanto como para el tratamiento. Desde el punto de vista diagnóstico, estas influencias pueden difundir tanto la causa primitiva de los accesos que impidan su reconocimiento; un enfermo sensible en realidad al polvo de su casa, puede tener ataques fuera de ella; un enfermo sensible al clima marítimo, tiene ataques en el interior; no se beneficia del clima de altura, etc.; solamente persistiendo cierto tiempo en estas pruebas para llegar a borrar los factores complicativos puede formarse un juicio exacto. En lo tocante al tratamiento, la supresión de dichas causas accesorias es muy importante: la atención a los cambios de temperatura, al clima apropiado suave, a las restricciones alimenticias, al factor psíquico que debemos influir intensamente, etc., ayudarán mucho a lograr la disminución de la intensidad de los accesos y de su persistencia.
- f) La aparición de factores accesorios que acentúen la vivacidad de respuesta.—Entre éstos merecen especial mención los factores endocrinos sobreañadidos; un hipertiroidismo principalmente que puede agravar la situación del asmático; ello exi-

girá un tratamiento especial en ese sentido (quirúrgico, radioterápico, medicamentoso, etc.); asimismo con el climaterio o, en general, los disturbios de la función ovárica; en enfermos con distonia vegetativa muy marcada, tratamiento con calcio, alcaloides vegetatotropos, etc.

g) La existencia y la progresión de lesiones orgánicas que acentúen su papel de "espinas de fijación", constituyendo puntos de partida del reflejo asmático.—Ya nos ocupamos más adelante de estas llamadas "espinas"; por lo pronto, insistamos en la necesidad de explorar bien la nariz, los senos accesorios de la cara, el cavum nasofaríngeo, las amígdalas, la existencia de adenopatías tráqueobronquiales, lesiones tuberculosas, bronquitis, bronquiectasias, enfisema orgánico, procesos circulatorios o renales simultáneos, etc., etc.; sólo una perfecta exploración del enfermo puede descubrir todos estos factores que necesitan tenerse presentes siempre al tratar todo asmático. El tratamiento deberá muchas veces completarse en ese sentido (régimen alimenticio, intervenciones locales en la nariz, etc.; curas de reposo, tratamiento intratraqueal, balsámicos, etc., etc.).

Los asmáticos sensibles a los fármacos.—Coke ha establecido un tipo clínico de asmáticos que llama los que "son sensibles a la aspirina" y a los cuales caracteriza por tener una sintomatología intensa, anafiláctica después de la toma de aspirina y a veces algún otro medicamento, siendo importante que este grupo comprende enfermos en general más resistentes a todo tratamiento que otros asmáticos, teniendo tendencia a ser sensibles a varias cosas a la vez. Posteriormente, S. v. Leeuwen ha estudiado también este grupo de asmáticos, observando un comportamiento semejante. También nosotros hemos podido apreciar algunos casos de éstos. Lo que más nos parece interesar es que se trata de sujetos cuya sensibilización es tan fácil que se extiende a diferentes substancias: aspirina y antipirina, piramidón, quinina, etc., que tienen respuestas irregulares a la adrenalina, y en la exploración por cutirreacciones hallamos éstas positivas a diferentes cosas: alergenos alimenticios varios, climáticos, polen, etc. Parecen tener una especial labilidad orgánica o un dintel bajo de sensibilización. Habitualmente el componente genotípico es en estos enfermos en los que resulta más

evidente. A menudo, herencia bilateral. El tratamiento de estos casos es sumamente difícil y a veces no se logra nada en ellos.

Los asmáticos con ataque intenso claramente anafiláctico.— Casi siempre por un alimento o un medicamento; son enfermos sin ataques, sino cuando toman cierto producto; entonces el acceso suele ser muy intenso y se acompaña siempre de otros violentos accidentes alérgicos (urticaria, edema angioneurótico, etc.). La gravedad de los accesos, que a veces sigue inmediatamente de la ingestión de la causa determinante, pone en cuidado al enfermo, que casi siempre viene diagnosticándose él mismo la causa. Adoptan también este tipo enfermos sensibles a productos animales algunas veces. No es raro que estos sujetos—hemos dado varios ejemplos de ello—ulteriormente adquieran otras sensibilizaciones.

CAPITULO XXI

Anatomía patológica del asma bronquial.—Casos existentes en la literatura.—Descripción general y análisis de los principales datos anatomopatológicos.—Tipos alérgico y bacteriano.—Aspectos radiológicos del asma.—Las llamadas espinas irritativas y los asmas reflejos.—Espinas de fijación.—Otros factores de fijación de la alergia en el aparato respiratorio.

Tiene un notable interés como en otras enfermedades, y más que en algunas, el estudio de las lesiones anatomopatológicas halladas en las autopsias de los asmáticos. A pesar de que en realidad rara vez el asma ocasiona la muerte, y por consiguiente las autopsias de asmáticos bien estudiadas y aparecidas en la literatura son muy pocas, el estudio detenido que se ha hecho de esos casos permite un conocimiento bastante perfecto de las lesiones.

La causa de la muerte ha sido variable: un 60 por 100, aproximadamente de los casos murió en pleno paroxismo disneico, en estado asmático prolongado; alguno murió por afección intercurrente (pulmonía, hemorragia intestinal) y otros, posiblemente, por intervenciones medicamentosas extemporáneas o suicidio.

En uno de los estudios más perfectos que se ha hecho de la anatomopatología del asma bronquial, el trabajo monográfico de *Huber y Koessler*, publicado en 1922, dichos autores reúnen 15 casos bien estudiados en la literatura anterior a ellos, y añaden 6 casos perfectamente estudiados, personales, recogiendo estos 21 casos en total como origen de sus afirmaciones. Dichos casos son: uno de *Leyden*, en 1886; uno de *Bekart*, en 1880;

uno de Schmidt, en 1892; tres de Frenkel, en 1898 y 1900; dos de Jezierski, en 1905; uno de Ellis en 1908; uno de Monckeberg, en 1909; uno de Heizer, en 1911; tres de Marchand en 1915 y 1918; uno de Tichmeneff en 1913; otro de Kanchorm y Ellis en 1921, y los seis casos personales; en 1920 Egenolf publica su tesis doctoral sobre la anatomopatología del asma; en 1922, Faschingbauer añade un caso más estudiado perfectamente por él, y en 1923 publican uno suyo con examen autópsico con el nombre de bronquitis mucomembranosa. En su importante monografía sobre el asma, Grimm recoge, en 1925, todos los casos anteriores con comentarios, y añade los publicados por Willis, Wintrich, Bamberger y Fraentzel, que no constan en el trabajo de Huber y Koessler; si sumamos todos los citados en ambos trabaios. resultan en esa fecha 28 casos. Posteriormente, Dehner (1927) comunica dos casos perfectamente analizados del Instituto de Aschoff; Brandt publica su tesis doctoral sobre este problema en 1928, recogiendo, además de 27 casos de la literatura, uno personal (1928); Rackemann publica también otro suyo; Alexander y Kountz, en 1928, añaden tres casos más estudiados por ellos. Paula, en 1929, expone otro suyo, y va en 1930, Harkavy ha publicado dos casos personales, y Wricgt uno más. Con sumar todos los anteriores hasta el presente resultan existir, que yo sepa, 39 autopsias publicadas de asmáticos (1). No cabe duda que el número de casos bien estudiados debe ser considerablemente mayor, aunque los autores no los hayan aún publicado, bien por esperar aumentar su casuística, bien por no tener que decir nada nuevo; nosotros tenemos un caso, al que hicimos anteriormente referencia, de un muchacho sensible al pelo de cabra, muerto en choque anafiláctico al probar su sensibilidad al huevo, cuyo estudio de autopsia se hizo, pero no con el debido detalle histopatológico, por causas que nos fueron ajenas. El aspecto macroscópico y microscópico de este caso, del cual nos vamos a servir también en la descripción siguiente, era ciertamente típico.

⁽¹⁾ Recientemente han publicado dos casos más Steinberg y Figley; uno Cohen; otro Fisher y Beck, y Murphy y Care se han referido a otros suyos, así como Caulfield a cuatro y Vaughan a dos.

No todos los casos publicados son asmáticos libres de toda objeción; pero algunos de ellos, por sus caracteres anatomopatológicos y por haber sido bien estudiados clínicamente, reproduciéndose su historia, están al abrigo de toda duda. El material guarda, afortunadamente, cierta diversidad de tipo clínico: unos muertos en accesos, otros fuera de él, algunos asmáticos más recientes, otros asmáticos inveterados, algunos sin complicaciones circulatorias, otros con ellas, ciertos de los casos con un alergeno causal bien determinado y otros en los que la naturaleza alérgica no parecía tan clara, etc. Gracias a ello, las observaciones permiten separar lo que debe considerarse típico del asma bronquial de lo que se debe tener como frecuente complicación lesional de los asmáticos. El criterio para hacer esta diferencia está apoyado en estos argumentos: solamente aquellos hallazgos que sean constantes y privativos de los asmáticos deben ser dados como directamente correspondientes a esta afección, en tanto que aquellas otras cosas que solamente se exhiben en algunos de ellos que tenían ciertas particularidades clínicas y que son además hechos que también pueden darse en otras enfermedades no deben considerarse esenciales.

Resumamos primero en un cuadro de conjunto el aspecto de estos enfermos a la autopsia y analicemos después cada uno de los puntos principales: los pulmones aparecen habitualmente dilatados en enfisema vesicular, el diafragma, bajo y en algún caso hipertrófico; al examen más detenido del pulmón se observa hiperémico, la distensión enfisematosa (vol. pulm. auct.) no es necesariamente uniforme, sino por zonas más o menos extensas, viéndose también algunas porciones en atelectasia; la presión del dedo deja huella. Al corte se observan, al lado de la hiperemia referida, que a veces se nota también en la mucosa de la tráquea y de los bronquios gruesos, apareciendo incluso como pequeñas sufusiones hemorrágicas, los bronquios medianos y los más finos aún cartilaginosos, con su luz casi totalmente obstruída. Esta obstrucción está determinada, de un lado, por la hipertrofia de sus paredes, muy aumentadas en su totalidad, y de otra parte, por la existencia de tapones o formaciones de diferentes aspectos, que rellenan la luz del bronquio, pegándose en algunos muy fuertemente a su mucosa.

Al examen microscópico se aprecia aspecto variable, unas veces absolutamente normal, otras con cierto estado congestivo y con moco, de los grandes bronquios; en cambio, en los medianos y finos aparece, de un lado, una gran infiltración de toda la pared bronquial, principalmente de la capa subepitelial, con células redondas va linfoides o células plasmáticas, va eosinófilas en mayor abundancia, constituyendo verdaderos infiltrados eosinófilos. Hay un edema de la mucosa y una hipertrofia de la capa muscular. La mucosa aparece en cierto grado de descamación y aun de metaplasia de epitelio plano en algunos puntos; se observan también verdaderas proliferaciones localizadas, constituyendo a modo de prolongaciones a la luz bronquial. Una acentuada actividad mucípara déjase asimismo ver, principalmente por parte del epitelio caliciforme bronquial. Los tapones que rellenan y aun obstruyen la luz bronquial, tienen una constitución semejante a las espirales de Curchsmann habidas en los esputos, con sus cabos centrales refringentes y la masa mucosa arrollada en espiral envolvente, en la cual se disciernen elementos celulares, principalmente eosinófilos y algunos epitelios, así como cristales de Charcot-Leyden. La infiltración eosinófila, la hipersecreción mucosa, el edema de la mucosa, la hipertrofia muscular, las formaciones espiroideas obstruyentes de la luz bronquial y el enfisema, son otros tantos datos que, siendo lo esencial, corresponden perfectamente y explican las particularidades del cuadro clínico. Es necesario analizar más de cerca algunos de estos detalles y su significación:

a) Enfisema pulmonar.—El enfisema agudo era especialmente intenso en los casos muertos en pleno ataque (Bamberger, Fraentzel, Leyden, Fraenkel, Jelierski, Monckeberg, Marchand, Huber y Koessler, Faschingbauer, Harkavy, Paula, en el nuestro, etc., etc.). También aparece en los casos de asma prolongado. Este enfisema tiene, sin embargo, un carácter fundamental, y es la falta de lesiones de la pared alveolar en casi todos los casos; no habiendo éstas, no puede aceptarse que sea un enfisema verdadero substancial, sino simplemente una dilatación de los pulmones o enfisema funcional, lo cual corresponde al concepto que hemos establecido clínicamente y a las variaciones de su cuantía que hemos observado en los enfermos en

correspondencia con su estado en cada momento. Con la observación microscópica cuidadosa no se observan alteraciones de las paredes alveolares, salvo en algún caso en que éstas aparecieron engrosadas o en ciertos trechos en los que existan procesos inflamatorios fibrosos de distribución peribronquial; pero estos fenómenos no son esenciales al asma, sino que se presentan sólo en ciertos casos inveterados.

La causa del enfisema debe buscarse evidentemente en dos factores: por una parte, en la obstrucción bronquial incompleta, y por otra, en la posición del diafragma. La obstrucción bronquial, a condición de ser incompleta, actuaría, en primer término, en cuanto obstáculo a la espiración, que pone en juego la distensión como reflejo defensivo, según se dijo en las páginas anteriores; pero, además, es que las masas mucosas bronquiales se bastan para anular la tendencia retráctil de la elasticidad pulmonar. Loechske ha hecho una serie de investigaciones llenas de interés en este sentido, demostrando el papel primordial del moco, que se opone al colapso pulmonar en la mesa de autopsias, y clínicamente Volhard ha observado que la debilitación espiratoria es mucho más acentuada en las fases de hipersecreción de los bronquíticos enfisematosos. Así explica también Loechske el hecho, anteriormente mencionado, de perdurar en estos pulmones la huella del dedo que aprieta en su superficie, más que en los de personas normales a este respecto. Teniendo su evidente importancia este factor, no podemos negarle la fundamental de significación defensiva contra el defecto espiratorio (aumento de la posición media); en este sentido, el enfisema no estaría sólo condicionado de una manera pasiva, por la dificultad que la obstrucción de los bronquíolos por el moco crea a la elasticidad pulmonar, sino también activamente por la contracción refleja del diafragma; es interesante que Dehner haya observado en sus casos una marcada hipertrofia del diafragma.

b) Atelectasia zonal del pulmón.—En algunos de los casos autopsiados se observaron zonas de atelectasia desigualmente distribuídas y en general pequeñas, aunque de variable extensión (Kamchorn y Ellis, Huber y Koessler, etc.). Estos últimos

insisten en la frecuencia con que se presentan tales zonas, cuya interpretación no puede ser más que una: la obstrucción bronquial habitualmente incompleta sería en algunas porciones tan hermética, que no permitiendo la entrada de aire en absoluto, el aire encerrado en el territorio obstruído se reabsorbería.

Una cierta importancia reviste este hallazgo con respecto a las relaciones entre el asma infantil y la broncotetania de Lederer; para este autor la broncotetania existente en forma de accesos, a veces muy graves, de disnea en los niños espasmofílicos, sería cosa diferente del asma bronquial; en la autopsia se hallarían muchas veces zonas de atelectasia que corresponderían a un espasmo mucho más fuerte de los bronquios; desde el momento que en el asma también se encuentran semejantes zonas, esta diferencia desaparece. Debe aceptarse que la mayor intensidad de dichas zonas en la broncotetania sería explicable por tratarse en esta afección de un asma cuyo componente espástico es dominante por recaer en niños espasmofílicos. Tampoco podemos en el adulto descartar la importancia de un estado espasmofílico en la génesis del asma; ya sabemos que Bauer ha aceptado esta disposición hipoparatiroidea en tales enfermos. Si desde luego no es necesaria, no podemos dudar que en aquel sujeto que constitucionalmente tenga una hipofunción de estos tejidos endocrinos el asma podría tomar un carácter de mayor violencia por predominio del factor espástico.

c) Hipertrofia de la capa muscular.—Aparte del factor infiltración parietal, el engrosamiento de los bronquios corresponde también en cierto grado a la hipertrofia de la musculosa señalada por casi todos los que la han estudiado directamente (Frenkel, Jezierski, Ellis, Monckberg, Marchand, Huber y Koessler, Faschingbauer, Dehner, Alexander y Kountz, Harkavy, etc.). Los trabajos de Huber y Koessler son, en este sentido, muy interesantes. Han hecho mediciones del grosor de esta capa en sujetos muertos de asma y en otros de otros padecimientos, poniéndose, por una técnica cuidadosa, al abrigo de causas de error, y han llegado a la conclusión de la existencia de esta hipertrofia. Lo que interesaría dilucidar es si ese aumento es debido a una hipertrofia real y verdadera o más bien revela el estado de contracción; es lo más probable que ambas cosas participen,

pero principalmente un proceso verdadero de hipertrofia, por resultar muy dudoso (Dehner) si el espasmo existente en el vivo no desaparecerá poco después de la muerte; las observaciones de los autores citados depondrían en este sentido, puesto que hallan la hipertrofia muscular más marcada en aquellos casos que durante la vida tuvieron accesos más intensos y secos (espásticos; también Faschingbauer, Engelhof, etc.). Para el primero sería una prueba de que en cierto modo el engrosamiento muscular sería la expresión anatómica del espasmo el aumento de los pliegues de la mucosa, que aparecería como más arrugada al estrecharse el bronquio por contracción; Huber y Koessler han observado que en el cobaya muerto en el choque sérico anafiláctico se halla ese mismo aumento de la plegadura de la mucosa por comparación a animales muertos de otra cosa. Es posible, pues, que estas observaciones sean un argumento en favor de la tesis que defienden; pero no se olvide el proceso de hipertrofia de la mucosa, al que, por lo menos en parte, débense esos aspectos.

En resumen: hay una hipertrofia de la musculosa debida sin duda a la repetición del espasmo, quizá también en parte al esfuerzo tusígeno (Grimm); es dudoso si el espasmo puede apreciarse también directamente en el examen microscópico.

d) Infiltración de la pared bronquial.—Ya hemos hecho antes resaltar que el hecho histopatológico fundamental es el engrosamiento de la pared bronquial, que, según las investigaciones de Huber y Koessler, está condicionado por una infiltración de todas sus capas. Monckeberg, Marchand, Ellis, Faschingbauer, Dehner, Wright, etc., etc., dan también a este hecho importancia básica. Los nódulos linfáticos tráqueobronquiales están también engrosados, en ellos hay una infiltración principalmente eosinófila (Monckeberg, Marchand).

Los bronquios gruesos muestran escasas alteraciones, pero, en cambio, los medianos y los finos, aun cartilaginosos, son los que se hallan más profundamente alterados. La infiltración celular se hace por células de diferentes tipos, dominando las células redondas y linfocitos en la capa más externa y debajo del epitelio, y siendo, en cambio, más abundantes las células eosinófilas, característica muy principal, sobre todo en el resto de

la capa subepitelial, entre los fascículos musculares y en los alrededores de los vasos. En las proximidades de las glándulas mucosas, los eosinófilos son menos frecuentes, como si existiera un quimiotactismo negativo del moco por los eosinófilos (Dehner).

El epitelio se halla asimismo engrosado, con transformación caliciforme y una potente actividad secretora de moco naturalmente variable en intensidad de unos casos a otros (asmas exudativos y asmas secos). Frenkel insistió en la descamación mucosa, que sería una característica al lado del aspecto caliciforme de buena parte del epitelio. Monckeberg también señala dicha descamación, dándole mucha importancia; describe este autor especie de protrusiones mucosas a la luz de los bronquios constituídas por epitelios engrosados y aglomerados en forma diverticular, a cuyo nivel la basal se continúa, interrumpiéndose la musculosa; de ellas partirían las formaciones espiroideas que obstruyen la luz y a su nivel sería especialmente intensa la descamación. Marchand, Harkavy, etc., dan a esta descamación mucosa menos importancia, resultando verosímilmente de artificios de técnica o de alteraciones inflamatorias, bronquíticas, coexistentes. Las glándulas mucosas, Monckeberg ha sostenido que se hallan también hipertróficas y aumentadas, en hiperfunción posiblemente; pero en los estudios posteriores se ha podido dilucidar que no es esto esencial al asma bronquial (Huber y Koessler, Dehner, etc.), sino que corresponde más bien a las formas inflamatorias. Dehner afirma que la hipersecreción de moco en el asma se hace por las células caliciformes del epitelio y no por hiperfunción de estas glándulas; declaran haber observado el moco saliendo sin duda de aquellas células.

e) Infiltración eosinófila.—Hemos dejado para este párrafo aparte, los aspectos de las células eosinófilas que infiltran la pared bronquial. Estos pueden ser, desde luego, muy variados: muy a menudo, con aspecto monocitoide, redondeado, recordando otras veces los mielocitos eosinófilos, como células histiomonocíticas o con núcleo segmentado semejante a los de la sangre periférica; esta diversidad de aspectos corresponde a la que hemos señalado en el esputo (Besançon y De Jong, Castro, etcétera). Su situación, según hemos dicho, es en toda la capa sub-

epitelial, constituyendo verdaderos acúmulos en algunos puntos, en las formaciones linfáticas y también en los vasos (Dehner, Paula). La reacción eosinófila, existente también, según sabemos, en el choque sérico del cobaya, v, en general, en todos los estados anafilácticos: en los exudados peritoneales, en las lesiones del fenómeno de Arthus, del conejo, etc. (Mosckowitz), tiene una significación alérgica específica que no puede dudarse. Su intensidad varía desde luego de unos a otros casos: Huber v Koessler han señalado su mayor abundancia en los casos de asma claramente alérgico y su menor frecuencia, aunque también existen en otras formas más bien inflamatorias, con mayor componente bronquítico, que proponen por esto llamar asmas bacterianos. En cuanto a su procedencia, las opiniones no son uniformes; según ya vimos en páginas anteriores, en tanto que algunos autores aceptan todos estos eosinófilos, otros creen que dichas células se han engendrado localmente. Normalmente es cierto que las células eosinófilas proceden de una generación especial de la medula ósea (Ehrlich), que comienza a diferenciarse ya en el promielocito (Pappenheim, Ferrata), por el mayor grosor de sus granulaciones azurófilas, y adopta los caracteres específicos eosinófilos en un mielocito eosinófilo. Ahora bien: ¿siguen teniendo este mismo origen todos los eosinófilos del aparato respiratorio en los asmáticos? En contra de ello, se ha pensado en el aspecto tan diferente que tienen estos eosinófilos de los de la sangre periférica; su origen podría hacerse a expensas de las células adventiciales, perivasculares, de Marchand, que, como sabemos, es un tejido hematopoiético (Marchand, Maximow, etc.), cuya actividad citoformadora persiste, como se puede ver en los procesos inflamatorios y aun posiblemente fuera de ellos (Maximow); favorecerían esta impresión los citados acúmulos perivasculares, pero éstos pueden lo mismo explicarse en vista de una diapedesis. Homma ha hecho estudios simultáneos de la cuantía de eosinófilos en la sangre, en la medula ósea y en el órgano de choque, pareciendo que hay un aumento paralelo de formación con las exigencias; estos estudios no tienen, sin embargo, un valor incontestable, ni mucho menos. Más elocuente sería, confirmándose, el citado hallazgo de Heinicke, Deutschmann, etc., de una eosinopenia de comienzo en

la sangre, que sería debido al acúmulo en el aparato respiratorio de los eosinófilos circulantes. Dehner defiende también que la eosinofilia local procede de las células sanguíneas; casi todas las células que halla tienen el aspecto segmentado, y no encontró nunca formas de transición entre los mielocitos y éstas ni entre los linfocitos y ellas, etc. Más bien piensa que las células redondas con granulaciones eosinófilas pudieran proceder, de acuerdo con la sugestión anterior de Schwarz, de una división amitótica de los polinucleares; tampoco es esto muy verosímil; tales figuras de división no han sido vistas tampoco. Yo creo que, sin necesidad de que se suponga una transformación de otras células en eosinófilos por actividad hemopoiética local, que desde luego resulta muy dudosa, podría aceptarse, en vista de las experiencias de Liebreich, que células de diferente estirpe puedan adquirir la substancia eosinófila tomando así ese aspecto. Es todavía pronto para decidirse en uno u otro sentido; pero, por lo demás, este problema no es sino una faceta del más general de las "eosinofilias locales", cuyo examen nos desplazaría innecesariamente. Baste recordar su existencia, su distribución, sus diferentes aspectos, su variable intensidad y su significación estrictamente alérgica para nosotros.

f) Las formaciones existentes en la luz de los bronquios que actúan como tapones obstructivos.—Su abundancia es mayor en los bronquios de mediano calibre y adoptan principalmente forma de espiral integrada por un cabo central muy refringente, rodeado de una masa de moco en disposición espiral y conteniendo numerosos epitelios eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. También en los bronquíolos se hallan a veces hilos serpenteantes semejantes al cabo central de las otras formaciones (Schmidt, Marchand). Estas formaciones son, sin duda, como se comprende por la descripción, las mismas espirales de Curchsmann, que luego hallamos en el esputo asmático, y su observación ha dado lugar a numerosas discusiones acerca del lugar y mecanismo de su formación, sobre todo entre Monckeberg y Marchand. El primero afirma que el moco procedente de los divertículos epiteliales de la mucosa, que ya hemos descrito, se continúa con estos tapones, en los cuales el moco adopta otro aspecto por hallarse más concreto y girar tomando la forma espiral. Las células almacenadas en aquella masa abandonan al moco su contenido protoplásmico, en tanto que los núcleos, más resistentes, se dejan estirar, constituyendo el hilo central. Para Marchand, en cambio, éste procede de las partes más bajas, de los bronquíolos, siendo después, en su curso hacia el exterior, cuando se le adhiere moco en gran cantidad y células para las que tendría un tactismo positivo. Averiguar por qué gira el moco tomando así ese aspecto espiral es difícil; para unos es el modelador el aire, que difícilmente sale; para otros el mismo movimiento giratorio que normalmente tendrían los bronquios en la respiración, acentuado aquí por la disnea; es más probable, a mi parecer, según ya dije anteriormente, que se trate simplemente de un efecto de intento de expulsión por un tubo estrechado y con mucha fuerza; en este caso debe existir un movimiento giratorio más lento para porciones periféricas directamente adheridas que para las centrales.

Como datos que se obtienen con cierta frecuencia en las autopsias de los asmáticos, pero cuya significación es diferente, podemos señalar: la metaplasia plana del epitelio mucoso, que tendría más bien una significación bronquítica, inflamatoria (Huber y Koessler, Dehner, Harkavy). Según el último, la intensidad de la descamación mucosa tiene la misma significación. También la tendrían el aumento de las glándulas mucosas (Wright, Huber y Koessler, Dehner, etc.) y la hialinización de la basal.

Los anteriores hechos se hallan principalmente en ciertos casos de asma, principalmente exudativos, que *Huber* y *Koessler* proponen separar de los asmas propiamente alérgicos, con el nombre de asmas bacterianos o bronquíticos.

Cuando la bronquitis existente es más intensa, lo cual acontece desde luego en un cierto número de casos, aparecen trastornos más profundos. Alternan entonces fenómenos productivos con fenómenos atróficos; la mucosa tráqueobronquial adopta a trechos un aspecto rojizo de congestión pasiva y aun violáceo; su superficie es más desigual, apreciando en algunos sitios como divertículos hacia afuera, entre los sitios donde el tejido elástico ha aumentado, y en cambio, proliferaciones como vellosidades vascularizadas a otros niveles. La infiltración de la pared puede

ser más intensa y principalmente con células redondas (plasmazellen) y leucocitos polinucleares; ésta puede extenderse hasta el tejido peribronquial, existiendo entonces una peribronquitis, punto de partida ulterior de la proliferación fibrosa peribronquial, la cual, unida a la malacia de la pared bronquial, pueden ser la causa de dilataciones difusas más o menos intensas. Este cuadro anatomopatológico corresponde a lo que hemos llamado en clínica "peribronquitis", cuyo concepto coincide, en muchos puntos, con los de bronquitis crónica, catarro pulmonar, fibrosis, etc. (Duncan, Leys, etc.), de otros autores. En resumen, al lado de asmas puros hay casos en los que se da un cierto grado de otras alteraciones que tienen una significación inflamatoria (bronquitis con asma) e incluso más profundas (peribronquitis y bronquiectasias con asma). Ahora podríamos preguntarnos si estas lesiones son primitivas o son secundarias, y la respuesta deberíamos darla en el mismo sentido que lo hemos hecho en anteriores páginas desde un punto de vista clínico.

Huber y Koessler, como ya hemos dicho, separan dos tipos de asma: uno alérgico y otro bacteriano. El primero coincide en su génesis, etc., con los conceptos que hemos venido sosteniendo en este libro; en cuanto al segundo, corresponde una acción bacteriana primitiva, ocasionando las lesiones descritas como correspondientes a este grupo, e indirectamente el asma. En efecto, creen ellos que la infección bacteriana no ocasiona directamente el asma por sensibilización a las mismas bacterias, sino que lo hace provocando las lesiones de la mucosa, con lo que la mucosa bronquial queda indefensa y fácilmente la penetración de substancias espasmógenas de cualquier otro sitio puede determinar los accesos. Estas substancias espasmógenas serían múltiples: bien productos del ataque bacteriano de las proteínas en el mismo aparato respiratorio, en el intestino o en cualquier foco orgánico; bien productos de putrefacción alimenticia reabsorbidas (aminas, etc.). Los fundamentos de estas afirmaciones son, sin embargo, por ahora muy débiles; se apoyan en la negatividad de las cutirreacciones y en lo dudoso de una alergia para estas bacterias. Como ya hemos discutido el problema en páginas anteriores, no necesitamos aquí sino recordar que los datos de las reacciones intradérmicas son suficientemente elocuentes para que no pueda dudarse más y que ya tenemos numerosas pruebas de la alergia bacteriana. Además, en las autopsias la eosinofilia local es tan importante en estos casos como en los otros (v. gr., Harkavy, y el mismo caso primero de Huber y Koessler); la eosinofilia sanguínea y del esputo es asimismo existente en ambos casos; todo esto tiene un evidente valor en el sentido de existir una alergia. Pero aún queda, sobre todo, el valor de las intradermorreacciones, en estos casos muy claros y convincentes (Walker, Adkinson, Thomas, Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca, etc.).

Para nosotros, estos hallazgos de autopsia deben interpretarse en el mismo sentido a que nos fuerzan los estudios clínicos. Existen casos de asma bronquial primitivamente bacterianos, asma-bronquitis desde su comienzo, o bronquitis con sensibilización secundaria; en estos casos debe aceptarse una naturaleza igualmente alérgica, como lo demuestra la sintomatología del enfermo, la frecuencia de antecedentes, la eosinofilia general y local, la misma influenciabilidad por los fármacos, etc.; si son las bacterias directamente las sensibilizantes o los productos de su acción sobre el foco, o más bien si se trata simplemente de una reacción local hiperérgica inflamatoria en la que, por su naturaleza, la exudación y el edema de la mucosa son mucho más intensos dando lugar al espasmo bronquial, etc., puede ser discutible. Pero creemos nosotros que, en su esencia, este tipo de asmas es tan alérgico como el debido a otra etiología. Por otra parte, hay muchos enfermos asmáticos por un exoalergeno determinado, en cuyo decurso aparece una bronquitis y sensibilización secundaria a su flora bronquial; éstos son los asmas secundariamente bacterianos a los que ya nos hemos referido con la suficiente extensión.

Harkavy recientemente, con motivo de sus dos casos autopsiados, también se revuelve contra la opinión de Koessler y Huber, considerando ambos tipos de asma como imbricados y de naturaleza alérgica en la práctica.

Hay otras lesiones que se encuentran con variable frecuencia; en ciertos casos la hipertrofia de ventrículo derecho fué muy intensa: en algunos, iniciada; en otros, ausente; algunos han hallado fenómenos de ateromatosis en los vasos pulmo-

nares (Dehner, Huber y Koessler, etc.), que serían una consecuencia de las dificultades creadas en el círculo menor; con frecuencia variable se hallan otras lesiones que no tienen directamente que ver con el asma y que pueden actuar como otros tantos motivos de fijación: aumento de volumen de los ganglios, adherencias pleurales, nódulos de esclerosis o calcificados desigualmente distribuídos y aun lesiones más intensas.

En cuanto al aumento de volumen de los ganglios linfáticos, debe tenerse presente que en gran parte deben mirarse como consecuencia del ataque asmático, puesto que ya sabemos, desde las observaciones de *Monckeberg*, y de *Marchand* sobre todo. que la infiltración celular eosinófila se extiende a éstos; estos aumentos de volumen de los ganglios son capaces de retroceder cuando el enfermo mejora; aparte de éstos, las adenopatías son muchas veces parte de un complejo tuberculoso, cuyo efecto primario se halla en la autopsia; también se dan muy frecuentemente procesos de reinfección apical fina (*Loechske*), cuya importancia ya hemos revisado desde el punto de vista clínico.

Aspectos radiológicos del asma.

En un trabajo que ha permanecido inédito (1) hemos presentado nosotros el estudio radiológico de los asmáticos observados; su interés es notable en relación con los hallazgos de autopsia, entre otras razones por permitir formar un concepto del componente lesional en cada caso.

Raro es el asmático en cuyo examen radioscópico no hallamos nada anomal; casi siempre existen ciertos datos cuya intensidad es, sin embargo, variable de unos casos a otros. Podemos, a este objeto, describir separadamente:

1) En el ataque de asma.—Aquí, correspondiendo a los signos clínicos de mecánica respiratoria alterada, hallamos (fig. 72) diafragma bajo, tórax en situación inspiratoria forzada, movimientos pulmonares de menor amplitud (tórax rígido) e hilios pulmonares muy bien visibles por el contraste con el pulmón muy

⁽¹⁾ El asma bronquial y su patogenia. Trab. pres. en las opos. a la Cát. de Madrid. 1926.

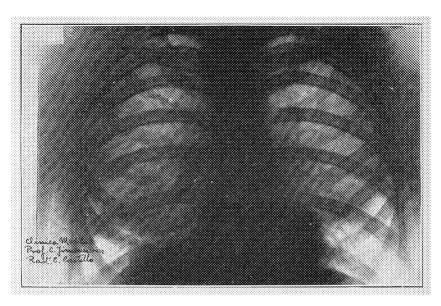


Figura 72 — Enfermo en pleno acceso (J. M. C). Nótese la posición baja del diafragma, la inspiración forzada y el éxtasis en los hilios, que aparecen obscuros en sombra fusiforme.

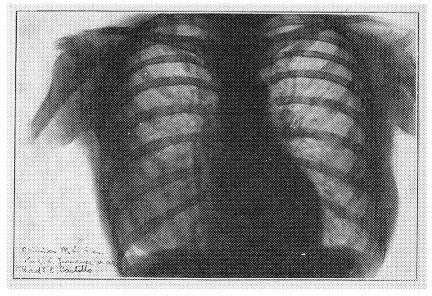


Figura 73 (M. C.) —Extasis hiliar (linfangitis de hilio?) fusiforme en el asma de repetición.

insuflado. Las lesiones existentes, que variarán, como hemos dicho, de unos a otros casos, se hacen por la misma razón más visibles.

2) Sombras hiliares en los asmáticos.—En todos los asmá-

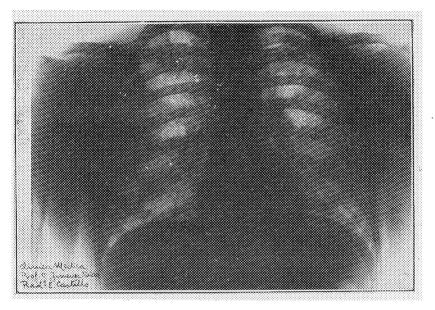
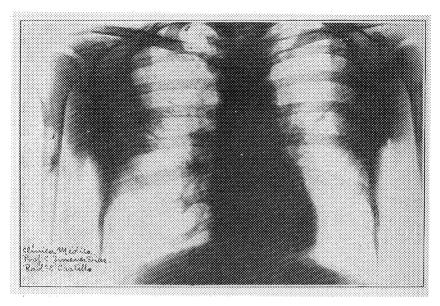


Figura 74 (J. S.).-El mismo aspecto que la anterior.

ticos, a menos que se trate de asmas puramente alérgicos y con ataques muy separados unos de otros (por ejemplo, en ciertos casos de polinosis), se encuentra un aumento de las sombras de los hilios, constituyendo verdaderos complejos cuya significación es, sin embargo, variable.

En primer término, hay casos en los cuales dicha acentuación, determina el aspecto típico que reproducen las figuras 73 y 74, es fusiforme, no bien delimitada y extendiéndose en bifurcaciones por los campos pulmonares, aunque preferentemente hacia las bases. Lo interesante de este tipo de complejos es su carácter transitorio. En tanto que el sujeto se halla en crisis y acceso se acentúan estas sombras, que pueden atenuarse y disminuir mucho fuera del período de ataque. Hoffbauer ha señalado este mismo fenómeno que nosotros hemos observado, así como su



I^eigura 75 (L. D.).—Adenopatía verdadera con calcificaciones. Enfisema fuerte, por estar radiografiado en acceso.

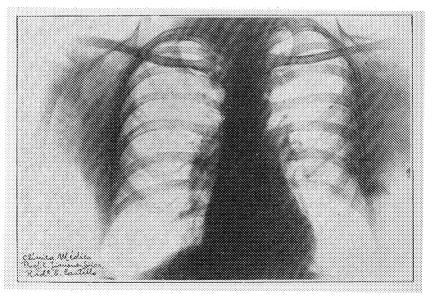


Figura 76 (R. B.).—Adenopatía y enfiscma funcional de acceso en un caso de asma de polen.

transitoriedad. Lo compara a los que aparecen en los respiradores habituales de boca, y lo explica, como en éstos, por una deficiente acción del diafragma, colocado en situación profunda, con el consiguiente éxtasis vascular. No cabe duda que su génesis

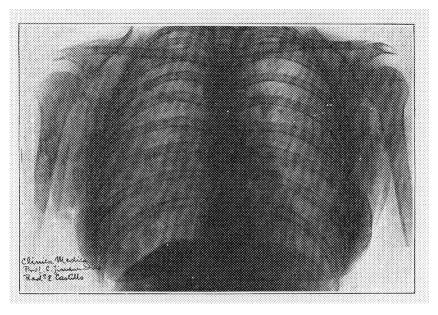


Figura 77 (S. P.).—Lesión fímica fibrosa con calcificaciones múltiples y peribronquitis fibrosa difusa con asma bronquial.

es esencialmente vascular y linfática, como muchos otros casos falsamente tenidos por tuberculosos fuera del asma. Su reversibilidad, la forma de irradiarse, la falta de siembras y nódulos de calcificación y su carácter más difuso, permiten hacer el diagnóstico. Pero, como vamos a ver, es muy frecuente la existencia de un complejo hiliar proliferado en estos enfermos y entonces se suman ambos factores, siendo difícil, sin observaciones reiteradas, definir lo que corresponde a lesiones propiamente dichas y lo que es simplemente fruto del éxtasis por la perturbada mecánica respiratoria.

3) Lesiones tuberculosas en los asmáticos.—Según dijimos en el capítulo correspondiente, en nuestro concepto, actualmente no se puede dudar de la estrecha relación del asma y la tuber-

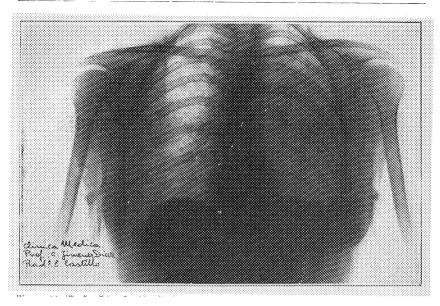


Figura 78 (R. L. G).—Lesión fímica (adenopatías y finas siembras difusas calcificadas; paquipleuritis y retracción de hemitórax izquierdo) con sensibilización polínica y bacteriana. (Fuera de los ataques)

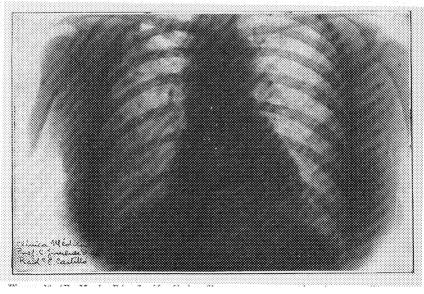


Figura 79 (E. M. de P.).—Lesión fímica fibrocaseosa poco activa, bastante difusa en el lado derecho, con calcificaciones múltiples; asma.

culosis pulmonar, y a este convencimiento se llega, entre otros métodos, precisamente, por el estudio radiológico de los casos.

Hallamos, en efecto, en los asmáticos diferentes tipos radiológicos de tuberculosis; uno de los casos más frecuentes es el

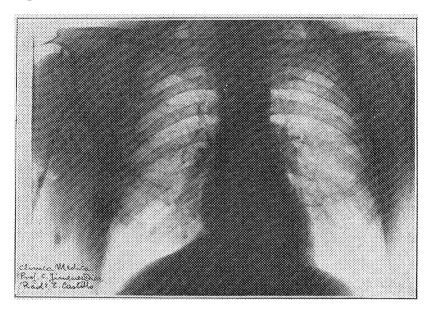


Figura 80 (V. de V.).—Peribronquitis fímica difusa. Restos calcificados de un infiltrado de vértice derecho; asma bronquítico.

de complejos proliferados, con ganglios infartados bien visibles, más o menos calcificados (figs. 75 y 76); con la mayor frecuencia el complejo va unido a siembras de diferentes tipos, ya velo apical, que corresponde al reinfecto apical de *Loechske*, o siembra de grumo fino, y en este caso pueden aparecer calcificaciones muy evidentes (fig. 77) o lesiones algo más extensas (figura 78); ya encontramos en algunos casos siembras de situación subclavia con calcificación también. En algunos casos hay lesiones pulmonares evidentemente más intensas, casi siempre adoptando el tipo de las formas tórpidas, fibrosas, sin bacilos en el esputo y escasos signos de actividad. Estas, que han sido llamadas con impropiedad tramitis (Sergent) y nosotros llamamos peribronquitis tuberculosas, dan lugar a los aspectos que se

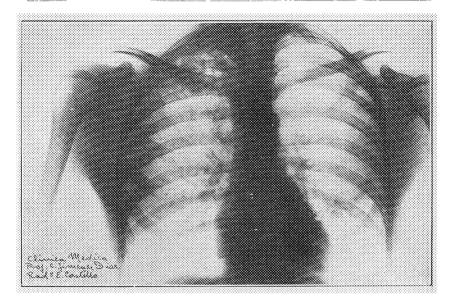


Figura 81 (E. B. O.).—Lesión fímica fibrocaseosa de lado derecho, más intensa en el lóbulo superior, con ulceración en el vértice. Asma por sensibilización al polvo.

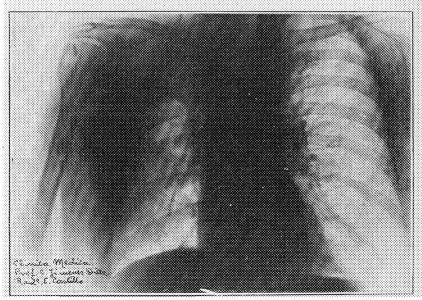


Figura 82 (F. D.).—Tuberculosis pulmonar con infiltración masiva de lóbulo superior derecho; tendencia retráctil. Enfisema de lado izquierdo. Asma bronquítico.

ven en las figuras 79 y 80; es, quizá, en esta forma como es más frecuente la asociación asma y tuberculosis; en la inoculación se descubren muchas veces bacilos que no se habían hallado en el esputo por examen directo o por cultivo; pero el examen de los

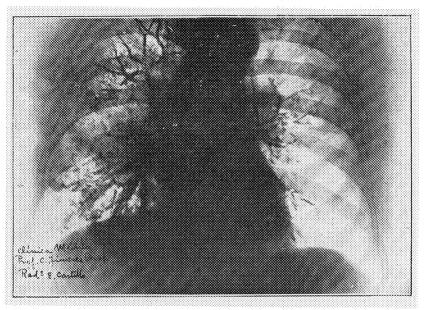


Figura 83 (B. P.) .- Bronquiectasias de base en peribronquitis reveladas por el lipiodol.

esputos, cuando es suficientemente reiterado y con homogeneización, permite a veces encontrar algún bacilo, para desaparecer este hallazgo en exámenes futuros (casos citados en anteriores páginas). Lo difícil es muchas veces distinguir estos tipos de otras causas de peribronquitis, cuyo aspecto radiológico es muy semejante; tanto unas como otras pueden ocasionar fenómenos bronquíticos, abacilares sintomáticos, dilataciones bronquiales, etc. Más rara vez, como en las figuras 81 y 82, se asocian tuberculosis más avanzadas y asmas; el criterio que debemos tener frente a estas asociaciones del asma y los diferentes tipos de tuberculosis, quedó ya suficientemente tratado en el capítulo correspondiente.

4) Peribronquitis (fibrosis pulmonar) y asma.—Con cierta frecuencia encontramos en los asmáticos aspectos radiológicos,

como los de las figuras 79 y 80. En estos casos, es evidente que el asma bronquial se ha asociado a un proceso de fibrosis pulmonar difuso, de peribronquitis más o menos intensa. Muchos de estos enfermos son primitivos asmáticos, incluso desde la infancia,

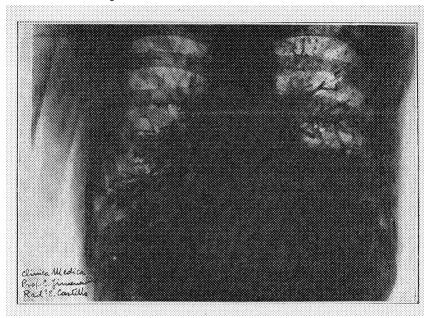


Figura 84 (E. A.).—Caso similar.

que a la larga adoptan estos aspectos radiológicos que corresponden a una progresión de una bronquitis secundaria. En la mayoria de estos casos, sin embargo, encontramos primitivamente el accidente pulmonar (bronconeumonía, bronquitis crónica con recidivas), que sólo a la larga toma un carácter asmático. Es muy difícil en estos casos afirmar cuál es la etiología de la fibrosis. En algunos casos es evidentemente tuberculosa, pero en otros parece que puede pensarse más bien en su derivación a expensas de un proceso respiratorio agudo (neumonía, bronconeumonía, etcétera); Duncan Leys piensa que a estos aspectos radiológicos corresponde una unidad etiológica, posiblemente el Pfeiffer. Lo más verosímil es que la etiología sea múltiple, ya infecciones de diferentes gérmenes, ya simplemente bronquitis crónica que a la

larga den origen a estas peribronquitis y a las infecciones específicas, tuberculosis o sífilis.

Lo que es muy interesante es el examen con lipiodol en estos casos en las figuras 83 y 84 reproducimos los aspectos al lipodiol, obtenidos por nuestro inteligente colaborador doctor *Martín Carrasco*, que, en nuestra unión, ha estudiado las peribronquitis; aparecen bronquiectasias más o menos difusas y notables, sobre todo intensas hacia las bases pulmonares, en cuyas proximidades casi siempre suelen existir adherencias diafragmáticas.

Es indispensable hacer una perfecta exploración radiológica de todo asmático; esto nos permite orientar los factores lesionales de cada caso. Al lado de los casos más puramente alérgicos, en los que no encontraremos otra cosa que el complejo hiliar asmático reversible que hemos descrito, y en el que, por tanto, el estado local del aparato respiratorio no reclama nuestra atención terapéutica, vamos a hallar: los tuberculosos fibrosos o en fase de complejo activo, en los que, al lado de una sensibilización a un determinado alergeno que existirá casi siempre, debemos atender al proceso local; los tuberculosos más avanzados que reclaman mayor atención aún sobre su proceso fímico. Otro gran grupo será el de los enfermos bronquíticos cuyo componente bronquítico puede revelarse muy bien al examen radiológico, demostrando la necesidad de atender a éste y a la o las sensibilizaciones existentes; distinguiremos, como tantas veces hemos repetido, los bronquíticos postasmáticos, en los que deberemos averiguar el alergeno primitivamente causal, sin descuidar el componente bacteriano secundario, y los bronquíticos con reacción asmática. Entre éstos hay casos en los que apenas se hallan lesiones radiológicas, de mejor pronóstico naturalmente, y aquellos con lesiones más intensas y profundas cuyo pronóstico es peor; averiguaremos la existencia de bronquiectasias, y trataremos en todos casos la peribronquitis al tiempo que atendemos al estado alérgico.

El problema de las llamadas "espinas de fijación respiratoria".

Voltolini, en el siglo pasado, publicó sus observaciones acerca de casos de asma portadores de lesiones nasales que se curaron con intervenciones sobre las mismas; esto le indujo a establecer una forma de asma "de origen nasal o asma reflejo"; las observaciones en este sentido se han multiplicado después considerablemente. Hall, por ejemplo, en aquella época afirmaba curar el asma por intervenciones nasales, y Bruggelmann se erigió en defensor de estas ideas tratando de establecer en la nariz las zonas de hiperestesia, a partir de las cuales y por intermedio del centro respiratorio, se producirían los accesos. Algunos defensores, habidos en los siguientes tiempos, de estas formas de pensar han sido el motivo de ser operados por malformaciones nasales numerosos enfermos, rara vez con resultado positivo, casi constantemente sin efecto y muy a menudo con un resultado malo.

Conceptuar el asma bronquial como una neurosis de punto de partida nasal, por la influencia de los olores, el polvo, etc., va no es ni de discutir en estos momentos, en los cuales el influjo de dichos olores tiene una explicación cierta por otras vías. Considerar que la mucosa hiperirritable puede ser el punto de partida de un reflejo nasal que sobre el bulbo lleve la efección asmática a los bronquios, tampoco resulta verosímil en lo absoluto, a pesar de que Lazarus y Frank hayan determinado espasmos bronquiales por excitación de la mucosa nasal. En primer término, existen numerosos casos de sujetos portadores de malformaciones o enfermedades nasales sin tener ningún síntoma asmático, aunque exista una hiperexcitabilidad notable de la mucosa. En segundo término, hay numerosos asmáticos de los que padecen simultáneamente pólipos, desviaciones de tabiques, etc., en los que una exploración bien lle vada a cabo permite averiguar la existencia de una sensibilización a determinado alergeno, etc. Por otra parte, la inmensa mavoría de los asmáticos a los que hemos hecho efectuar intervenciones sobre la nariz han seguido tan asmáticos como antes, lo cual probaba la escasa importancia de este factor nasal. La complejidad del problema de cada asmático y la dificultad de un estudio perfecto de cada caso es la causa en realidad de esos intentos de resolver el problema del asma de una manera sintética.

La mayoría de las afecciones que se han tenido como causas posibles de un asma reflejo sabemos hoy que actúan de otras maneras, y aún que son consecuencias y no causas. Esto podríamos decir de numerosos casos de coriza de repetición que en otro tiempo podían autorizar a pensar en un origen nasal y que tienen una significación directamente alérgica. La frecuencia notable de lesiones de los senos accesorios en los asmáticos adquiere una nueva significación desde el momento en que pueden ser estas afecciones, en realidad, manifestación de la alergia, como hemos visto (Proetz), o una consecuencia de ella (Duke). Es posible que muchos trastornos digestivos que en otro tiempo autorizaron a hablar de un asma de origen intestinal o gástrico fueran también directamente alérgicos, etc.

Numerosos autores han comunicado sus resultados negativos en absoluto con el tratamiento local de las lesiones nasales en los asmáticos, en lo cual coinciden con nuestra experiencia (Goldsmith, Balyeat, Duke, Kahn, etc.). En algunos casos, sin embargo, se obtienen, unido a tratamiento dirigido en los restantes sentidos, evidente beneficio (v., p. ej., los resultados en la estadística de Grant), pero no sabríamos si atribuirlo o no a la intervención nasal; siempre tendremos este resultado como muy dudoso.

Otros autores han interpretado estos efectos de las lesiones nasales de otra manera. Hofbauer cree, por ejemplo, que actúan dificultando la respiración nasal y creando una respiración por la boca en la que no depurándose bien el aire ni regulándose la temperatura a la cual ingresa, podrían acarrear el asma. Pero aun esto difícilmente puede admitirse.

Nuestro concepto sobre el problema podríamos resumirle de esta manera: existen con mucha frecuencia asociaciones de asma y lesiones nasales; en estas asociaciones algunas veces se trata de una reunión casual que no reviste ninguna importancia: una y otra cosa no se influyen; otras veces las manifestaciones nasales son de la misma naturaleza alérgica (coriza alérgico, sinusitis alérgica) que el asma y, por consiguiente, tampoco influye su determinismo; otras veces la lesión puede

ser secundaria al estado alérgico (el estado de edema e hiperemia puede favorecer una infección secundaria), y en este caso tampoco intervienen dichas lesiones en la génesis de un asma que es anterior. Solamente algunas veces puede ocurrir que la lesión nasal entretenga la cronicidad de los accesos, y efectuar esto por una posible infección cuyas bacterias sean la causa que actúa de sensibilizante o alergeno; o bien obrar como un desencadenante anespecífico (Vaughan, Baldwin) del estado alérgico. Ya dijimos en anteriores páginas que la reiteración de los ataques puede acarrear una facilitación tal del reflejo asmático que se haga éste susceptible de ser desencadenado por vías anespecíficas; y así como lo lograría una emoción, la excitación de la mucosa nasal repetida por pólipos, puede determinar ataques.

Ahora bien: así situadas las cosas, cabe preguntarse qué beneficio se obtendría de una operación nasal cuando otras múltiples causas van a ser capaces de desencadenar los ataques a pesar de ello. Además, una intervención nasal muchas veces no solamente no suprime el estímulo, sino que crea uno muy potente; ya hemos visto casos en los cuales la respuesta alérgica se agravó notablemente por intervenciones extemporáneas sobre la nariz; Duke refiere también numerosos casos graves después de estas intervenciones, aconsejando mucha prudencia por creer que las intervenciones nasales en estos casos son ejemplos de lo mucho que a veces perjudica una intervención terapéutica y lo poco que se obtiene de ellas en el mejor y más raro caso. Palabras que suscribimos en parte solamente.

En efecto: si negamos la existencia de "asmas de origen nasal"; si creemos totalmente absurdos los cuadritos de la sensibilidad nasal en sus relaciones con el asma y el influjo de los toques, que muchas veces no hacen sino crear una nueva zona hiperestésica al enfermo y cubrir de vergüenza al médico que explota la credulidad de las masas, y si nos parece asimismo excepcionalmente precisa la intervención nasal en los asmáticos, condenando también operaciones plásticas muy complejas que puedan crear un estímulo nasal en lo futuro, en cambio creemos que algunas veces será preciso suprimir vegetaciones o hipertrofias de cornetes o hacer curas locales a enfermos en los que la mecánica respiratoria esté alterada por la imposibilidad de la respiración nasal.

En cuanto a las otras causas de asmas llamados reflejos, no tienen ninguna razón para sostener su punto de vista los que explican así ciertos casos; el concepto que debemos guardar de éstos es el mismo: si se trata de un asma verdadero, la afección en cuestión no puede actuar sino como estímulo anespecífico despertador del reflejo facilitado en un sujeto alérgico.

¿Qué importancia tienen las otras espinas pulmonares y bronquiales? Una experiencia de Auer ha sido citada muchas veces como ejemplo de la significación de éstas (Vaughan, Longcope y Mackenzie). Auer observa que si nosotros damos xilol en la oreja a un conejo no sensibilizado, no le pasa nada; si se le damos a otro conejo sensibilizado, resulta que al inyectarle dosis bajas de antígeno que no produzcan aún fenómenos generales, se determina una inflamación necrótica en la oreja. Otro hecho experimental interesante es el averiguado por Arloing, Langeron y Benoit: cobayas sensibilizados no dan un choque anafiláctico de origen aéreo que se separe en nada de lo sabido; en cambio, en aquellos cobayas en los cuales se les había determinado previamente lesiones tuberculosas pulmonares, la misma técnica da lugar a ataques, principalmente localizados en el aparato respiratorio. Una y otra cosa permiten pensar que las lesiones pulmonares tengan un cierto papel de espina, jamás de espina determinante, ni quizás aún de espina desencadenante, sino en los asmáticos inveterados con reflejo muy facilitado, pero sí posiblemente de espina de fijación en el aparato respiratorio de la tendencia alérgica. Las lesiones tuberculosas pulmonares no actúan simplemente como espinas, según sabemos; pero no puede dudarse que así como una adenopatía hiliar determina en muchos sujetos accesos de tos repetida, y lo mismo lesiones pulmonares peribronquiales minutas, calcificadas, todas estas lesiones al recaer en un sujeto alérgico determinan reacciones que precisan tomar un colorido alérgico, por ser ésta la constitución del sujeto. Las bronquitis y demás padecimientos respiratorios pueden tener la misma importancia.

En resumen: en lo que respecta a los asmas reflejos, negamos que existan casos en los cuales la única causa determinante sea dicha lesión más o menos distante, aceptando solamente que en enfermos con un asma producido por determinado alergeno y facilitada la efección a fuerza de la repetición de los accesos, pueda desencadenarse el ataque partiendo de esos estímulos anormales, como pueden hacerlo factores psicológicos de temperatura, etc. Negamos la existencia de espinas determinantes del asma, pero en cambio debe aceptarse que estas espinas, que en general pueden determinar alguna vez el desencadenamiento del ataque, cuando son broncopulmonares pueden además haber sido la causa de localizarse en el aparato respiratorio la tendencia alérgica, produciendo asma en lugar de urticaria, etc.

Causas de la localización respiratoria de la respuesta: factores de la fijación.

Si las anteriores espinas pueden favorecer esta fijación, no cabe duda que no son el factor principal de ella; en primer término, hagamos constar que nuestros conocimientos son poco seguros a este respecto. Es muy posible que no sea preciso ningún factor de fijación y que en el hombre, como pasa en el cobaya, haya por constitución (distribución de la fibra muscular lisa, Weill) una mayor tendencia a la respuesta pulmonar. Puede intervenir aquí también el hecho de que con la mayor frecuencia el alergeno o es de penetración respiratoria (polen, polvo, exhalaciones animales, alergenos climáticos, etc., etc.) o reside en el mismo árbol bronquial (asmas bacterianos). Y, por último, es verosímil que el pulmón intervenga activamente en la defensa orgánica contra la penetración del alergeno. Apoyarían esta suposición los trabajos de algunos autores (Oeller. sobre todo) acerca del mecanismo de la respuesta hiperérgica; ya detallamos anteriormente estos trabajos; recordemos so lamente que según dichos autores, en tanto que en el animal

no preparado la inyección de glóbulos rojos de hematíes origina una defensa por parte del aparato retículo endotelial, en el sentido limitado (hígado y bazo), donde los hematíes son recogidos y hemolizados, en el animal hecho hipersensible por una inyección preparante se observan los hematíes inyectados acumulados principalmente a nivel de los endotelios pulmonares. Esto ha hecho pensar si la causa de que sea tan frecuentemente el aparato respiratorio el lugar donde la respuesta alérgica se localiza está en la parte que toma en las defensas, pero es muy dudoso; otros autores no han confirmado las observaciones de Oeller, Kauffmann, Guerlach, etc.

Por nuestra parte, concluímos que los factores de fijación son múltiples, situándolos por orden de importancia así: naturaleza del alergeno (alergenos aéreos o bacterias bronquiales disponiendo a la respuesta respiratoria muy principalmente); tendencia específica a las reacciones respiratorias, y espinas broncopulmonares de fijación. Pero sobre este punto falta aún mucho para poder decir la última palabra.

CAPITULO XXII

El diagnóstico del asma bronquial y, en general, de la alergia respiratoria.—Diagnóstico diferencial.—Diagnóstico de la naturaleza alérgica.—Diagnóstico del alergeno causal.—Diagnóstico de los restantes elementos del complejo etiológico.—Factores secundarios.—Pronóstico: cómo debemos entender la curabilidad del asma.

En el asma bronquial se ve mejor que en ningún otro cuadro morboso las diferencias en la facilidad diagnóstica producidas por la diversidad de cuadros clínicos. En tanto que ciertas veces el diagnóstico de "asma bronquial" es uno de los más fáciles problemas que pueden presentarse al práctico, hay casos en los que su diferenciación con otras enfermedades es una cuestión sumamente ardua. Recordemos los diferentes aspectos clínicos que nos ocuparon en capítulos anteriores, y se verá cómo es muy diferente de uno a otro caso el diagnóstico. Las formas simplemente accesionales con la crisis que corresponde a las clásicas descripciones, el asma catarral exudativo, las bronquitis alérgicas de repetición, el catarro seco alérgico (tos espástica), el coriza espasmódico, las formas bacterianas de asma con bronquitis, los asmas inveterados, el asma infantil y de la senectud, son otras tantas variedades que, aun correspondiendo a la misma enfermedad, apenas se parecen a primera vista. Examinemos, por tanto, el problema diagnóstico para cada uno de estos casos.

El asma espástico, con los típicos accesos en la forma des

crita, principalmente nocturnos, dejando entre una y otra crisis un espacio de absoluta normalidad aparente, es el de más fácil diagnóstico. Cuando afecta a una persona joven, entre los catorce y los treinta y cinco años, en que otras afecciones con que pudiera confundirse son menos frecuentes, cuando es referido en la forma típica de disnea espiratoria muy sonora, con tos al final, con expectoración que alivia la disnea, etc., etcétera, apenas hay otras enfermedades con las cuales pudiera confundirse. Más todavía refuerza el diagnóstico el hecho de ir unido el asma a otras afecciones de semejante naturaleza (urticarias, prurito, edema angioneurótico, jaqueca, etc.) y la existencia de antecedentes familiares. Cuando, en cambio, los ataques aparecen a edades más avanzadas, siempre es más dudoso de primera intención el diagnóstico de "asma bronquial", y entonces es necesario tener en cuenta diferentes procesos que pueden dar lugar a cuadros clínicos muy semejantes. Si se trata de un enfermo bronquítico crónico con enfisema pulmonar que tiene accesos disneicos, el diagnóstico debe ser hecho principalmente con la disnea de los bronquíticos de otra causa que no guarda relación con el asma (asistolia derecha, agudización inflamatoria de la bronquitis, etc.), en la forma que luego veremos. Pero a veces se trata de personas sanas hasta el momento de la crisis, que de repente, una noche, tienen un acceso disneico de caracteres muy semejantes al asma, desapareciendo al cabo de pocas horas y quedando después bien; estos ataques, repetidos unas cuantas veces, pueden sugerir un diagnóstico de asma bronquial y, sin embargo, es necesario tener presentes otras posibilidades. Una de ellas es el "asma cardial". Esta causa de disnea paroxística se presenta, según se sabe, en enfermos principalmente de ventrículo izquierdo, hipertensos esenciales o enfermos renales con hipertrofia ventricular izquierda, a veces bien compensada hasta entonces; los caracteres clínicos del ataque se asemejan mucho a los del asma bronquial, como lo demuestra, entre otros casos nuestros, el siguiente:

Un enfermo de la provincia de Toledo, de sesenta y tres años, sale a pasar unos días en Sevilla; hasta entonces ha sido hombre sano, se dedicaba a sus cosas y nunca ha tenido ninguna manifestación disneica. Una de las noches, estando en Sevilla, es de repente afecto de una sensación angustiosa trastorácica que le despierta de madrugada; aparece disnea que rápidamente crece, hasta tenerse que echar de la cama y llamar a la gente porque cree morir; le hallan apoyado en la cama con cianosis, sudor frío, respiración muy dificultosa y anhelante; un médico le ve en aquella situación, le examina y le pone algunas inyecciones para calmar el acceso; duda si es asma bronquial o "proceso cardíaco"; pensando esto último por su edad y por hallarle taquicardia. A la mañana siguiente está bien, hace su vida corriente como si nada le hubiera pasado; la otra noche duerme bien, y a la tercera, sobre la misma hora, otro ataque, semejante en absoluto al primero; se traslada a Madrid como si nada hubiera pasado y es visto por nosotros. Los ataques tienen todo el tipo del asma; su médico ha concluído que es un asmático. La exploración respiratoria es negativa; no hay eosinofilia; en cambio, hallamos gran hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda por percusión y al ortodiagrama, galope en la punta, segundo tono aórtico timpánico con ligero soplo sistólico, ateroma aórtico; urea en sangre poco elevada, nada en la orina; ligero edema pretibial. Se le hace tratamiento dietético y con tónicos cardíacos y mejora en seguida mucho de estado general: los accesos no se le han vuelto a repetir.

El diagnóstico de asma cardial, si es en el mismo ataque cuando observamos al enfermo, lo haremos por la existencia de fenómenos circulatorios que no suelen presentarse en el asma: taquicardia intensa, pulso saltón, salto vascular en el cuello, gran ingurgitación yugular, ventrículo hipertrófico, eventualmente con ruido de galope a la auscultación, estertores finos en las bases, no hallándose la auscultación difusa con sibilancias intensas y disnea espiratoria muy predominante, sino limitándose los estertores a las bases en forma de subcrepitantes que tienden a crecer durante el acceso, tomando aspecto semejante al edema agudo de pulmón; la expectoración es diferente, no es tan mucosa, sino más bien serosa y aun serosanguinolenta. Por lo demás, la misma inspección es muchas veces elocuente; el tipo de disnea no es el de respiración profunda, con aquella espiración prolongada y trabajosa tan característica del asma; es más bien una taquipnea, con número muy alto de respiraciones en la que ambas fases respiratorias participan, dominando, si acaso, el esfuerzo inspiratorio. Sabiendo que el llamado "asma cardial" no es en realidad, según resulta de las modernas investigaciones (Eppinger y colaboradores), sino un preestadio del edema agudo de pulmón, no es de extrañar los caracteres a veces sanguinolentos de la expectoración y aun el tránsito de esos ataques al verdadero edema agudo. Fuera del momento del ataque, una anamnesis cuidadosa puede dar la clave; al lado de esto, los datos generales de exploración circulatoria, presión arterial, etc., por ser, como hemos dicho, en los hipertensos esenciales nefrógenos donde estos accidentes son más frecuentes.

Recientemente Wassermann ha estudiado enfermos con asma cardial durante el ataque, demostrando por la presión de seno carotídeo (Sinusreflex de Hering) la existencia de un vago tono con broncoconstricción en estos ataques; él piensa que tanto en el asma cardial como en la taquicardia paroxística, como en general en diferentes tipos de disneas paroxísticas, existe una broncoconstricción secundaria, causa inmediata del tipo de disnea que haría el cuadro clínico semejante al del asma; en general, clínicamente se puede hacer bien una distinción entre unos y otros accesos, pero, en efecto, no puede negarse que hay casos en los que quizá por sumarse este broncospasmo secundario de que habla Wassermann, la diferenciación puede ser muy difícil; el estudio posterior del enfermo aclarará, sin embargo, las dudas. Hay en nuestras observaciones de asma cardial algunos casos con todos los caracteres del asma bronquial, hasta el extremo de que hemos individualizado un tipo clínico de disnea paroxística en los cardíacos que sería un verdadero asma bronquial desencadenado por la hiposistolia. De ello nos ocuparemos en especial próximamente.

Otros accidentes cardíacos, y sobre todo la taquicardia paroxística o el flutter agudo, pueden semejar el acceso asmático; aquí, sin embargo, el parecido es más grosero: hay taquipnea, las palpitaciones forman la parte fundamental del cuadro, el enfermo no se queja de no poder respirar, sino de sed de aire, la respiración no suele ser sonora, no hay sibilancias, y existe el síntoma fundamental de la taquicardia, etc.

Más parecido pueden tener con el asma ciertas formas de disnea nocturna que se presentan en los enfermos cardiorrenales.

La llamada disnea cerebral (Straub), o arteriosclerótica, que se presenta en enfermos arteriosclerosos, de edad, con o sin hipertensión arterial, pero con tendencia a las crisis angiospásticas (parestesias, dedo muerto de *Dieulafoy*, "claudicatio intermitens", etcétera), algunas veces con función renal todavía normal; otras en sujetos con poliuria de baja concentración, albuminuria ligera, cifras de urea normales o poco elevadas, etc. Los accesos suelen ser también nocturnos, de comienzo igualmente brusco por opresión y alcanzar alto grado en pocos momentos; aquí, sin embargo, hay también polipnea y no respiración profunda, la auscultación torácica suele ser negativa en absoluto, hay taquicardia y algunas veces arritmias, y domina la sensación angustiosa sobre el obstáculo respiratorio. Esta forma de disnea corresponde a defectos de irrigación del centro respiratorio, acentuados paroxísticamente, según Straub, por el angiopasmo de los vasos que le abastecen. La demostración de los caracteres descritos, dentro del acceso, o los datos del estudio ulterior (falta de los estigmas interparoxísticos del asma-eosinofilia, etc.—; examen de sangre, orina, aparato circulatorio; edad del enfermo, etc., etc.), suelen también hacer fácil el diagnóstico diferencial. El llamado asma urémico no tiene un mecanismo único, según ya hemos expuesto en otra obra nuestra. Gran parte de los casos de disnea accesional son catalogables en estas disneas centrales de Straub, pero en algunos casos no cabe duda que se trata de un fenómeno de acidosis urémica; es esto cierto en las formas nitrogenémicas (urémicas) de las lesiones renales (esclerosis renales secundarias o primitivas, hipertonía maligna, esclerosis renal genuina, etc.); en estos casos hemos aceptado nosotros que la acidosis se acentúa en el sueño por el descenso de su excitabilidad y acúmulo de CO2 consiguiente. Clínicamente algunas veces tiene notable parecido con el asma, sobre todo por ser también nocturno, muy angustioso, acompañarse frecuentemente de tos y alguna expectoración, durar cierto tiempo y quedar el sujeto luego como si nada hubiera pasado. En general, sin embargo, los accesos de asma urémico son menos duraderos; muy frecuentemente consisten sólo en un angustioso despertar que obliga a incorporarse al enfermo en la cama, presa de sed inminente de aire, y ansiedad; unas cuantas respiraciones

le tranquilizan y puede volver a tenderse, quedando nuevamente dormido; en ocasiones estos accesos se repiten siete o diez veces y aun más en la noche. Hay casos en que el asma urémico dura mucho más: se trata de accesos que se acompañan de tos, expectoración escasa y mucosa; a la angustia se suma una disnea con algunas sibilancias, etc., y el médico que contempla el acceso se queda dudando acerca de la naturaleza del ataque. Un caso nuestro fué muy demostrativo de estas dificultades:

Un enfermo de un pueblo de la provincia de Cuenca, de edad avanzada, bronquítico anteriormente, pero nunca con disnea, tiene de pronto una noche un ataque que le comienza con una intensa tos y opresión, seguida inmediatamente de disnea y sofocación intensa; el ataque le dura una o dos horas, con todo el carácter de un ataque corriente de asma, según comunica su médico de cabecera, que le observó muy cuidadosamente; después los ataques siguieron repitiéndole varias veces, siempre nocturnos y con el mismo carácter. La exploración respiratoria dió en mi observación algunos roncus y sibilancias difusas, un cierto grado de enfisema; esclerosis vascular, aorta ateromatosa, ventrículo izquierdo hipertrófico, pulso tenso, presión arterial aumentada de máxima y mínima; no hay eosinofilia; las pruebas anespecíficas de alergia, negativas; las pruebas específicas, negativas a todos los alergenos; en la orina, 0,30 gramos de albúmina; prueba de estenuria nos da una capacidad defectuosa de concentración; urea en la sangre, elevada a 1,25 gramos por 100. A pesar del aspecto clínico, concluímos que no es un asma bronquial, sino un seudoasma de origen urémico. Se le pone un tratamiento de su esclerosis renal; los ataques desaparecen desde el primer momento y su estado general mejora; unos meses después el enfermo sigue bien, sin haber vuelto a tener ninguna crisis.

Por todo lo anteriormente expuesto, en todo enfermo que viene a consultarnos por accesos disneicos, por más que tenga el aspecto de asma bronquial, no deberemos omitir una exploración muy detallada sobre todo del aparato circulatorio: la exploración física detenida, la toma de la presión arterial, la exploración radiológica y el análisis de orina, son indispensables; pero si además se trata de un sujeto de cierta edad, la exploración de uremia (dosificación de urea en la sangre, indicanemia, reserva alcalina, reacción xantoproteica del suero, etc., etc.) debe también hacerse. Un hallazgo positivo en estos sentidos, y en cambio la ausencia de los síntomas interparoxísticos del asma, bastan

para hacer un diagnóstico que, si algunas veces ofrece dificultades, en general puede hacerse bien.

Hay, como ocurre siempre, casos límites donde las dificultades diagnósticas suben de punto; por una parte, un asmático viejo puede tener complicaciones circulatorias (sobre todo de ventrículo derecho); se ha marcado también por *Grimm* una cierta tendencia de los asmáticos a la arteriosclerosis, y, por fin, pueden existir asociaciones morbosas de asma verdadero con otros padecimientos renales, angiosclerosos, etc., independientes. Ultimamente, *Müller-Deham y Lasch* han estudiado, con el nombre de "asma de los viejos", un cierto tipo de disnea paroxística, observado en enfermos de avanzada edad, con gran parecido clínico al asma bronquial, sin haber habitualmente "eosinofilia" y, en cambio, con manifestaciones bronquíticas y enfisematosas; las pruebas específicas demostraron en estos casos sensibilizaciones predominantes a hongos y bacterias, y el resultado terapéutico desensibilizante fué bueno en general.

Es muy importante el diagnóstico diferencial entre ciertas formas de asma y las bronquitis, por la posibilidad de confusión muy frecuente, tanto en un sentido como en el otro, pues si es cierto que hay casos de bronquitis que presentan disnea complicativa-por enfisema, obstrucción bronquial inflamatoria, fenómenos hiposistólicos de corazón derecho, etc., etc., no es menos cierto que muchos enfermos de los diagnosticados como bronquíticos de repetición son, en el fondo, enfermos con catarro alérgico, y aun enfermos con verdaderas bronquitis inflamatorias pueden presentar, según hemos expuesto reiteradamente, fenómenos asmáticos por sensibilización secundaria. Así, pues, en el diagnóstico diferencial de bronquitis y asma hay, en realidad, que andar los siguientes pasos: Primero. Diagnosticar la naturaleza asmoide-alérgica de los fenómenos referidos por el enfermo o hallados por nosotros aun en los enfermos que tengan un aspecto claramente bronquítico clínicamente. Segundo. Averiguar si la causa es una sensibilización a las bacterias bronquiales o si es a otra cosa, o si, por último, ocurren ambas cosas a la vez.

En cuanto a lo primero hay varios datos, algunos de los cuales fueron ya revisados en el capítulo XII al hablar de asma

y bronquitis, que nos permiten casi siempre formar juicio. La manera de comenzar el ataque, bruscamente, ya con tipo claro de crisis asmática, o simplemente como una invasión catarral febril intensa, es ya muy instructivo; en este último caso, es muy frecuente que refiera el enfermo fenómenos de coriza, analizando los cuales resulta un coriza espástico aperiódico, con la crisis intensa de estornudos, la hidrorrea nasal, la congestión brusca óculonasal, etc., referidas muchas veces por el enfermo al decir que "sus catarros comienzan con gran brusquedad, sin saber cómo los coge". Muchas veces es un acceso de tos espástica repetida coqueluchoidea, acompañada de intenso picor de garganta, congestión y a menudo opresión respiratoria, falta de aire. El coriza espástico, o la tos de traqueítis espasmódica, al comienzo de los catarros, son muchas veces síntomas preciosos. Durante la crisis de catarro mismo son la intensidad de los fenómenos respiratorios, en el sentido de disnea y abundancia de signos exudativos, en contraste con el buen estado en lo restante, muchas veces pequeña elevación febril, buen estado del pulso, etcétera, etc.; la auscultación demuestra repetidas veces que estos enfermos, en seguida de notar los primeros síntomas de su catarro con disnea precoz, tienen ya abundantes sibilancias muy difundidas, un estado de enfisema y una cierta rigidez torácica que les da un carácter muy peculiar. La disnea tiene siempre el tipo genuinamente espiratorio, siendo frecuentemente sonora a distancia como en el típico asma bronquial agudo. Hay otros detalles muy interesantes para el diagnóstico que nos ocupa y, entre ellos, coloco en lugar muy preferente lo que Sánchez Cuenca y yo hemos llamado la "prueba de la adrenalina". Consiste en la administración de adrenalina o compuesto similar (efetonina, racedrina, antiasmol, suero Heckel, etc.) a esos enfermos aparentemente bronquíticos con estas características. El efecto terapéutico puede ser a veces teatral. Hemos visto en numerosas ocasiones desaparecer en poco tiempo un catarro intensísimo aparentemente inflamatorio (bronquitis intensa, gripe, etc.), simplemente por la invección de uno de estos productos; esto basta para aseverar la existencia de un componente broncoespástico en tales casos. V. Jagic y Spengler han visto también en los accidentes de este tipo de ciertos bronquíticos iguales efectos,

hablando de una "bronquitis espástica" en consecuencia; en general, un evidente mejoramiento de los síntomas con esta terapéutica hace muy sospechoso de un fondo alérgico esas invasiones catarrales intensas, bruscas y repetidas. La eosinofilia—si existe, y deberemos explorarla en todo caso sospechoso en la sangre y en el esputo—y los caracteres de la expectoración tienen un gran valor confirmatorio si son positivos; el hallazgo de las típicas espirales o de formaciones espiroideas semejantes tiene un gran valor, aunque muchas veces falten aun en casos típicamente asmáticos; por ello su ausencia, si los restantes síntomas nos orientan eficazmente en esta dirección, no debemos rechazar la sospecha de la naturaleza exclusiva o parcialmente asmática del cuadro clínico.

Con este cuadro clínico, y una vez establecida la naturaleza, por lo menos en parte asmática, de los síntomas, queda por aclarar el segundo punto. En efecto: como se desprende de las descripciones clínicas hechas en capítulos anteriores, podrá tratarse de un asma exudativo exclusivamente alérgico (catarro alérgico húmedo), que, según vimos, muchas veces evoca por sus síntomas el diagnóstico de bronquitis; ya dijimos que en la infancia es muy frecuente este error de considerar al asma como una bronquitis fina corriente; así pasa también muchas veces en las primeras épocas del asma; los asmáticos hechos nos refieren en un gran procento de los casos que su asma comenzó a raíz de una serie de bronquitis repetidas, cuyas bronquitis eran ya el mismo asma, no diagnosticado por no tenerse siempre bien presentes estas formas de manifestarse el asma. Las cutirreacciones, amén de un interrogatorio detallado, resuelven las dudas; catarros repetidos de primavera-periódicos-sugieren la posibilidad de una polinosis, cualquiera que sea el cuadro sindrómico que ofrezcan; catarros ligados a la permanencia en un determinado sitio, lo mismo. ¡Cuántas veces un enfermo refiere que tal clima no le sienta bien, porque es allí únicamente cuando se acatarra!; y se busca erróneamente la causa en la humedad, en los cambios de temperatura, etc., cuando es muchas veces un animal existente en la casa, la proximidad de una cuadra o de un palomar, etc., la causa de los "perjuicios climáticos". Estos son los casos en los que la eosinofilia—sobre todo en las épocas de ataque—es mayor; el síndrome de la expectoración suele ser más típico y, en cambio, el componente inflamatorio, polinucleosis del esputo, carácter purulento de los mismos apenas si se manifiesta. Otro dato muy importante es la situación entre los accesos; la falta de todo hallazgo objetivo del aparato respiratorio en esos momentos; la existencia de un enfisema funcional intenso durante el catarro—recognoscible por los datos que ya se expusieron—y la observación de su remisión fuera del momento agudo, etc., etc.

Las cutirreacciones, demostrando una determinada sensibilización, dan la clave definitiva muchas veces; pero, según sabemos, ocurre una sensibilización secundaria a las bacterias, por establecerse a la larga una verdadera bronquitis en estos casos, y es un estudio ulterior en la evolución de estas formas de asmas que convierten el "catarro alérgico" en una "bronquitis alérgica". En todo caso de asma con bronquitis exploraremos, pues, las sensibilizaciones bacterianas y además otras posibles; atenderemos en un detenido interrogatorio a todas las causas externas que influyen la marcha clínica del enfermo, etc., etc.; muchas veces son varias las causas alérgicas que influyen a estos enfermos, y solamente con mucha sagacidad y una colaboración del enfermo que permita una observación suficientemente prolongada, puede llegarse a la supresión de los accesos.

La alergia respiratoria, manifiesta en la forma del "catarro alérgico seco" (traqueobronquitis espástica de los autores franceses), forma seca del catarro eosinófilo de *Hoffmann-Teichmuller*, puede ofrecer alguna dificultad en los primeros momentos, cuando son aún pocos los accesos, y principalmente se confunde entonces con la tos ferina; ya dijimos en la página 448 cómo se diferencia de ella y otras afecciones que pueden imitarla; la insistente repetición de los ataques y la forma clínica de los mismos hacen, sin embargo, fácil el diagnóstico.

En cuanto al "coriza espástico", habríamos de repetir lo que anteriormente hemos dejado dicho. Recuérdese, sin embargo, que aparte del coriza puramente alérgico—ya sea periódico o aperiódico—, es cierto que numerosas veces un proceso nasal inflamatorio, consecuencia de lesiones del órgano, afecta todo

el aspecto del coriza espástico, verosímilmente por una sensibilización secundaria.

Una vez hecho el diagnóstico de asma bronquial (en este sentido amplio de alergia respiratoria, como nosotros lo concebimos, es decir, incluyendo todo aquello que antes se consideraba como equivalente), tendríamos que averiguar si se trata de un asma alérgico o no, semejantemente a lo que es preciso hacer con la urticaria; pero nosotros no creemos que haya lugar a esto nunca, porque, según hemos venido sosteniendo en todo el curso de esta obra, para nosotros todo asma verdadero es de naturaleza alérgica; existirán casos en los que ni la exploración clínica ni las investigaciones complementarias nos permitan hallar un alergeno; pero a pesar de esto, que no significa sino una limitación de nuestros conocimientos de los alergenos y de las posibilidades diagnósticas, la naturaleza alérgica se descubre. También es cierto que existen asmas en los que clínicamente todo parece depender de otra circunstancia, y esto es lo que ha hecho hablar de asmas endocrinos, asmas reflejos, asmas psicógenos, etc., etc. Pero ya hemos dejado dicho cómo debemos concebir la constelación genética de un estado alérgico y la diversidad de mecanismos de desencadenamiento, con lo cual sabemos a qué atenernos con respecto a esas formas de asma. Ya se tratará de la revelación clínica de un estado alérgico anteriormente equilibrado o larvado, siendo un factor endocrino o neurovegetativo el que crea el deseguilibrio que permite hacerse clínicamente manifiesta la sensibilización (asmas menstruales, ováricos, hipertiroideos, etc.); ya es una espina local que fija la tendencia alérgica en un determinado lugar y puede ser punto de partida de la crisis, aunque ésta no se desarrollaría simplemente por eso, a no ser que existiera el estado alérgico determinante. En resumen, todo asma es alérgico, y en nuestro diagnóstico lo que sí tenemos que tener presente es nuestro deber de averiguar la causa fundamental (diagnóstico del o los alergenos) y además recoger por un examen atento del enfermo las otras circunstancias concurrentes o facilitadoras (espinas locales, mecánica respiratoria perturbada,

factores psíquicos, endocrinos, humorales (calcemia), neurovegetativos, etc., etc., porque solamente así completamos en realidad nuestro diagnóstico.

El interrogatorio y su valor diagnóstico en el asma.

Lo principal es un detenido interrogatorio. Convencidos de que el interrogatorio forma parte esencial del arte clínico y es, por consiguiente, algo muy personal, prescindimos de repetir un programa de interrogatorio para estos enfermos. Kammerer, S. v. Leeuwen, etc., publican esquemas de éstos en sus obras.

Lo esencial es que sea detenido y tenga la vitalidad que le presta el conocimiento del problema; mal puede orientarse en el interrogatorio de un asmático el médico que no conozca bien los problemas de la alergia y sobre todo los alergenos principales y el carácter clínico que cada alergeno presta al cuadro, como hemos ido indicando en cada capítulo. Los antecedentes familiares son aquí de mucho interés, no solamente en el sentido de la misma enfermedad (parientes asmáticos), sino en el de enfermedades alérgicas en general (herencia diatésica, eczemas, erupciones diversas, jaqueca; la antes llamada familia neurópata, o neuroartrítica, herpética, etc.); interesa esto al diagnóstico y también al pronóstico, como luego veremos (herencia mono o bilateral). Entre los antecedentes del enfermo, es preciso que hagamos hincapié en su infancia, en la existencia eventual durante la misma de catarros intensos de repetición, de eczemas, escrofulismo, linfadenitis, etc.; interesan mucho también los trastornos digestivos de esa época y los síntomas de otras enfermedades, sobre todo lesiones ganglionares u óseas, adenopatía tráqueobronquial, etc., etc. Ulteriormente deberá averiguarse la existencia de trastornos digestivos, indigestiones frecuentes, vómitos accesionales, dolores abdominales sin causa aparente, colitis mucosa o mixorrea colii, frecuencia de estos trastornos, incompatibilidades alimenticias, repugnancia de siempre por ciertos alimentos que no puede tomar, etc. Es muy fundamental averiguar también si es muy intolerante o muy susceptible para ciertos medicamentos, sobre todo para la aspirina, antipirina,

piramidón, etc. Urticarias, prurito, afecciones cutáneas en general, eczemas sobre todo; eventualmente edema angioneurótico; jaquecas, dolores articulares o mialgias, sensibilidad para los cambios atmosféricos; estado psíquico, historia psíquica del enfermo estudiada en detalle, etc., son otros tantos datos fundamentales. Con respecto al cuadro clínico presentado, deberemos analizar todos sus detalles, forma de comienzo, cambios que ha experimentado su asma en la evolución seguida, si se ha hecho más constante, si han variado las épocas de aparición; haremos detallar mucho uno de los accesos que parezcan típicos; existencia de coriza espástico, tos espasmódica, etc., etc., interesan notablemente. Es preciso en seguida insistir mucho sobre la época de presentación; si aparece siempre en una determinada estación y única y exclusivamente en ella, hablaremos de una alergia respiratoria estrictamente periódica; en el caso opuesto, pensaremos, desde luego, en una forma irregular o aperiódica.

En el primer caso tendremos ya pensado que se trata de una polinosis, interesando mucho entonces fijar exactamente la época de aparición del ataque en el sitio donde vive, para de ahí deducir cuál pueda ser más probablemente la planta o las plantas causales; las cutirreacciones a los polen en la forma y con las especies que ya hemos marcado, concluyen casi siempre el diagnóstico. No se olvidarán, sin embargo, otras posibles causas de alergias estacionales que ya estudiamos: insectos determinados de esa época, clima o vivienda a la cual el paciente suela transportarse en esa época y, en último caso, alimentos del tiempo. Téngase, pues, presente que aun en estos casos estacionales será a veces preciso, si las reacciones de polen resultan negativas, hacer otras cutirreacciones. Asimismo, aun en formas no periódicas de asma, cabe pensar en las sensibilizaciones polínicas, como ya hemos dicho, o bien porque el polen, persistiendo en el polvo de la vivienda, produzca síntomas extraestacionales, o bien porque exista algún factor complicativo alérgico (sensibilización bacteriana al polvo, etc.) o no alérgico (factores psíquicos, etc.), que hagan aparecer síntomas fuera de la época de los polen.

En lo restante recuérdense los tipos clínicos principales de asma que como síntesis diagnósticas hemos estudiado ya, y se

comprenderá en qué detalles del interrogatorio hay que insistir más. Lugares donde el sujeto vive, condiciones atmosféricas (si es clima húmedo y bajo), existencia allí de frecuente asma o no, cómo se halla fuera de aquel clima, si ha estado en otros climas semejantes y no tuvo síntomas, si en cualquier sitio de semejante clima los presenta, etc., tendiendo esto a orientar si el caso es de clima o de la vivienda principalmente. Si parece más bien lo último, averiguación de la existencia de animales, relaciones entre la presencia de éstos y los accesos; si hay dependencias próximas sospechosas, por ejemplo, molinos, fábricas de harinas, almacenes de cereales, gallineros, palomar, cuadras, establos, etc.; relaciones que el enfermo guarda con estos sitios, si vive en tienda, si el asma es preferentemente nocturno, si maneja libros almacenados, si percibe algún síntoma cuando anda cerca del polvo, al barrer, al hacer las camas; si su habitación tiene muchas cortinas, si hay muebles con relleno de crin, lana o miraguano, etc.; qué ropas tiene en la cama, si hay almohadas o edredones de pluma, almohadas de miraguano, algún jergón antiguo o colchones rellenos de crin, etc., etc. (grupo de asmas profesionales, de la vivienda o del clima). Si sus síntomas son principalmente invernales, si se acompañan de fiebre, si tiene frecuentes catarros aun fuera de los accesos, si padece de catarros nasales (insistir en el tipo hidrorreico-asmas bacterianos-).

Estudiar su estado psíquico, analizar posibles factores endocrinos: si en el hombre, emotividad, palpitaciones, temblor, sudores, cambios de color, apetito, existencia de diarreas, función genital, etc.; si en la mujer, períodos, estado al preceder los mismos, eventualmente embarazos, climaterio, etc., etc. Analícense también procesos nasales o respiratorios en general, aparte del asma; préstese atención también a otros padecimientos, sobre todo circulatorios, renales, reumatismo, focos infectivos (amígdalas, faringe, dientes, etc.).

Las cutirreacciones tendrán un máximo valor diagnóstico efectuadas en la forma que detallamos en el capítulo XVI; casi siempre el interrogatorio nos habrá orientado acerca de cuáles son las que precisamos hacer; la exploración debe ser completa y al tiempo específica y anespecífica.

Los métodos de provocación experimental del asma pueden ser muy decisivos, pero a la comprobación rara vez serán precisos. En cambio, la comprobación por medidas de supresión del alergeno sospechoso es necesario hacerla siempre.

Aun averiguada la causa específica del asma, no ha concluído la labor del médico: es necesario entonces analizar todavía las causas concurrentes en el proceso, investigando intensa y detenidamente al enfermo; haciéndole ver cuando sea preciso por el otorrinolaringólogo; examinando bien el aparato circulatorio y respiratorio, eventualmente también a rayos X, con lo cual además nos damos cuenta de la existencia o no de las secuelas cardiopulmonares del asma; medir la tensión arterial, examinar la orina, en ocasiones investigar la retención uréica, la calcemia, etc., etc.

Con lo anterior adquiriremos un conocimiento del enfermo que nos permitirá orientar bien su tratamiento. Y al mismo tiempo ayudará mucho a establecer bien el

Pronóstico.

El pronóstico del asma bronquial no es fácil de hacer en conjunto; es necesario hacer numerosos distingos según el enfermo, tipo de sensibilización, antigüedad de ésta, síntomas concurrentes, estado psíquico, etc.

En lo que respecta a la vida, el pronóstico del asma bronquial no es, en general, malo. Se viene diciendo que, por fuerte que sea el ataque de asma, al cabo pasará, y no debe causar la muerte nunca. Es poco frecuente que el enfermo muera por un ataque de asma, y a veces uno se sorprende, en efecto, viendo al enfermo en una situación muy angustiosa, que da al tiempo impresión de inminente gravedad, cuando al cesar la crisis espontáneamente o por la terapéutica empleada, todo desaparece y el enfermo, que momentos antes parecía tan grave, se halla como si nada hubiera pasado. Pero a pesar de ser esto con mucho lo más frecuente, no es, sin embargo, una regla absoluta; existen en la literatura varios casos que se mencionaron en el capítulo anterior, de muerte en el ataque de asma, y muchos más, sin duda, que no se han publicado. Buena prueba de ello es que.

al prestarse atención a la posibilidad de la muerte en pleno acceso asmático, va creciendo rápidamente la casuística. Recientemente los casos de Rackemann, Steimberg y Figley, Paula, Alexander v Kounts, Harkavy, Wrigth, Murphy v Case han venido a aumentar el número de casos anteriormente conocidos. En la discusión del caso de los últimos. Caulfield refiere cuatro casos de muerte en pleno ataque observados por él en los dos últimos años, y Vaughan dos más, sacándose por todo ello la impresión de ser este suceso más frecuente de lo que antes se creía, lo cual nos hará no decir a las familias que la vida del enfermo no está amenazada, sino advertir que, aunque sea poco frecuente, puede morirse en un ataque intenso. Casi todos los casos en los que acaeció la muerte en esta forma fueron sujetos que pasaron una última época en verdadero status intenso, aumentando la intensidad de los ataques hasta aparecer uno más intenso y prolongado. La muerte acontece con un cuadro típico de asfixia, cianosis intensa y debilitación del pulso; alguna vez ha sido la muerte más brusca. ¿Cuál es la causa de la muerte? Algunos autores han pensado principalmente en una debilitación intensa de la acción cardíaca para explicarla, otros la atribuyen directamente a la asfixia. En realidad, esta distinción es excesivamente sutil; todo sujeto que muere en asfixia, muere al tiempo con una debilitación progresiva del miocardio; no se trata directamente, sin embargo, de esto último sino en algunos casos. Cabe, en efecto, la posibilidad de que una lesión cardíaca anterior (miocarditis, angor) sin síntomas clínicos se actualice con motivo de la sobrecarga que al corazón supone un prolongado status asmático. Recordamos un enfermo cuyo diagnóstico diferencial ofreció serias dificultades para nosotros, que estando antes bien desde el punto de vista circulatorio, comenzó a tener ataques de asma, y al cabo de un año aproximadamente de ataques fuertes, empezó a sobreañadirse a los mismos un dolor precordial sumamente angustioso, con la típica irradiación del angor; este síntoma duraba aún después de pasado el acceso disneico y se empeoraba intensamente al inyectar adrenalina, por cuya razón hubo que suprimir este fármaco en el tratamiento del proceso. La exploración demostró un proceso de arterioesclerosis involutiva con aorta dilatada ateromatosa. Leopold

ha pensado también que en algunos casos la existencia de un angor simultáneo, empeorado por la invección de adrenalina, pudiera ser la causa de la muerte. Influencias medicamentosas extemporáneas pueden originar la muerte algunas veces: la adrenalina en grandes dosis, cuando el enfermo es un aórtico; a veces, a un hipertenso está fuertemente contraindicada o debe emplearse al menos con mucha precaución, añadiendo vasodilatadores cuando apareciera algún signo sospechoso de angor; la morfina en los ataques intensos puede ser también muy expuesta: Dehner ha dicho que muchos de los casos muertos en acceso lo fueron por la morfina, habiendo recogido de entre la historia de muchos de los pacientes que murieron en pleno ataque el dato de habérseles inyectado morfina; la morfina disminuye la excitabilidad del centro respiratorio, y ya dijimos en el capítulo XVIII que cuando la intensidad del ataque o la amplitud de los territorios pulmonares obstruídos es suficiente, aumenta en la sangre la tensión del CO₂; en tanto el centro respiratorio responda, el aumento de ventilación compensará la anoxemia; pero si éste no responde suficientemente, la anoxemia v el aumento de carbónico aumentarán, produciendo la muerte asfíctica.

Un médico asmático que había sido anteriormente morfinómano y de cuyo vicio se había curado fué explorado por nosotros, hallándole sensible a bacterias y tratándole con vacunas específicas. Mejoró indudablemente, pero un día recientemente se halla molesto y tiene un fuertísimo acceso. Los colegas que le ven le ponen adrenalina y similares; como no pasara el acceso se le pone al fin morfina. De momento queda tranquilo, pero unas horas después se despierta sobresaltado y angustiadísimo, sin respirar. Se pone intensamente cianótico y da una sensación a todos de muerte próxima, con un pulso muy frecuente y depresible, y sin darse cuenta de nada. La sangría y todos los analépticos, etcétera, le logran arrancar de la muerte, pasando al fin el ataque y restituyéndose después. Fué éste, en mi opinión, un típico caso de anestesia de centro respiratorio que le puso a dos dedos de la muerte como en los de Dehner; sin tan intensos cuidados es seguro que hubiera muerto. Por su interés le incluímos durante la corrección de estas pruebas.

Existen posiblemente casos de muerte aparente que, abandonados por creerlo todo acabado, mueren desde luego; la intoxicación asfíctica puede hacer perder el sentido al paciente y darle ese aspecto inanimado. Duke ha referido un caso de un enfermo considerado como muerto en pleno acceso, al que por persistir la cianosis se pensó que no había muerto aún, y merced a la respiración artificial e intervenciones medicamentosas, "resucitó"; la cianosis persistente sería un síntoma precioso, según él, de que el éxito no ha sobrevenido, tomando en cambio un color pálido que substituye a la cianosis cuando la muerte es cierta.

Si el pronóstico quod ad vitam es, en general, bueno en lo que respecta a su porvenir, cada asmático evoluciona de diferente forma. Cabría que nos preguntáramos ante todo: el asma bronquial, ¿es una enfermedad curable? Pero la respuesta exigiría primero ponerse de acuerdo acerca de lo que debe entenderse por curación del asma. Si quiere decirse curó solamente a aquel enfermo al cual le desaparecen todos los ataques y manifestaciones equivalentes, y comienza por tolerar perfectamente aquella substancia para la cual era antes sensible, sin demostrar ya en lo futuro reacción ninguna frente a ella ni frente a ninguna otra, desapareciendo las cutirreacciones positivas y los estigmas hemáticos, vegetativos, etc., con seguridad por nuestra parte de que nada ha de volver ya en lo futuro, resulta muy dudoso que el asma pueda curarse; por mi parte, después de tantos asmáticos como llevo estudiados, no tengo aún ningún caso del que pudiera hacer esas aseveraciones; casos que no volvieron a tener ningún síntoma, alguno de ellos después de seis años de observación frecuente, tengo varios; pero su constitución alérgica queda existente. Pero ¿hemos de ser tan exigentes con el tratamiento del asma? Es como si negáramos la curabilidad de la obesidad porque el sujeto tiende a engordar, o como si negáramos la de los eczemas porque el fondo diatésico persista, aunque el sujeto no vuelva a tener el eczema que hemos clínicamente curado; podremos decir que la "diátesis o tendencia a las respuestas alérgicas" no se ha demostrado aún que se cure; pero afirmaremos, en cambio, la curabilidad del asma ante sujetos que tuvieron sus accesos y éstos les desaparecen para siempre, a juzgar por unos años de observación. En este sentido no cabe duda que el asma es curable y en un gran procento de los casos. Kahn, para quien el asma, en el primer sentido, no sería

curable, explicándolo por la importancia del factor hereditario v por considerar el asma como algo integrante de la personalidad del asmático e indestructible mientras viva, ha hecho una interesante encuesta entre los principales alergólogos de Norteamérica, reproduciendo las respuestas. Mientras algunos, como Gottlieb, niegan la curabilidad absoluta del asma, por haber visto recidivas en casos que estuvieron hasta quince años libres de ataques, otros hacen claramente la distinción entre la curabilidad absoluta y desaparición de toda manifestación de modo duradero (Eyermann, verbigracia); Piness propone por esto hablar de asmáticos "libres de síntomas" más propiamente que de "asmáticos curados". En este último sentido, que es en el que nos interesa más el pronóstico, todos están de acuerdo en registrar numerosos éxitos, que van creciendo a medida que mejoran nuestros conocimientos del proceso; ahora piensa uno hacia atrás, unos pocos años, cuando, por ejemplo, no era sabido el papel del polvo de la vivienda como alergeno, y se explica perfectamente que se hablara de incurabilidad del asma ante enfermos sensibles al polvo de su vivienda, que tomaban todo el ioduro potásico que se les recetaba con mejor empeño, mientras seguían en contacto perpetuo con la causa. ¡Cuántos enfermos de los que hoy llamamos incurables, dentro de unos años que nuestros conocimientos de los alergenos hayan progresado aún más, nos avergonzaríamos de no dejarles libres de síntomas! En nuestra opinión, el asma es clínicamente curable en un procento relativamente alto de casos, siempre que hablemos de liberación de síntomas, existiendo otros muchos casos en los que se logran notables alivios, y otros—relativamente pocos en los cuales no conseguimos otra cosa que aliviar al enfermo en los paroxismos. Pero al tiempo debemos afirmar que la proporción de asmáticos que podemos dejar sin síntomas de su enfermedad, va rápidamente creciendo desde que vamos conociendo mejor la etiología del proceso.

Los casos de mejor pronóstico son aquellos en los que, conocido el alergeno, se puede suprimir su contacto con él (traslado de clima, supresión de animales, mudanza de vivienda o desalergenización de la misma, supresión de alimentos perjudiciales, etc.). Aquí, cuando no se trata de un asmático inveterado con multisensibilizaciones, es donde el pronóstico es mejor, porque con extraordinaria brillantez vemos que el día que hacemos el diagnóstico etiológico se acabó el asma. Cuando uno ha visto muchos enfermos que pasaron varios años sufriendo denodadamente y desaparecieron sus accesos al evitar tal o cual circunstancia que nuestra exploración ha descubierto, cree superflua la discusión de si el asma se cura verdaderamente o sólo en apariencia.

Tienen también buen pronóstico los casos de asmas estacionales, en primer término, porque aunque las molestias persistan, al fin y al cabo atacan una pequeña época del año y le dejan el resto del tiempo libre de molestias, y aun los ataques pueden evitarse trasladándose a una altura durante la polinación alergógena.

El pronóstico es variable en aquellos enfermos en los que no es posible alejarle del alergeno, bien porque no se conozca, o más frecuentemente porque el enfermo tenga su vida ligada a la permanencia en el medio nocivo; la desensibilización da menor procento de curaciones que la desalergenización. Pero con todo, el tratamiento desensibilizante ha alcanzado en el asma un número alto de éxitos. Walker, con una notable experiencia de muchos años con su método, afirma que un 75 por 100 de los casos desensibilizados en un otoño dejan de tener ataques en el invierno siguiente, y que son numerosísimos los casos curados prácticamente de diferentes etiologías. Rackemann ha comunicado su experiencia sobre 1.074 casos, de los cuales quedaron, por más de dos años de observación, libres de síntomas 213 (20 por 100). Entre los factores de influencia refiere la edad (27 por 100 en los diez primeros años de la vida, 17 por 100 en los diez siguientes, 22 por 100 y 17 por 100 hasta los treinta y cuarenta años, respectivamente; 11 por 100 de los cuarenta a los cincuenta, y un mínimo de 5 por 100 a los sesenta años). También halla el máximo de curabilidad por el método de exclusión de un determinado alergeno.

En resumidas cuentas: establecer de primera intención el pronóstico de un asmático es muy difícil; ya sabemos que puede curar clínicamente, mejorar mucho, obteniéndose temporadas de mejoría largas, aliviarse algo, no conseguirse nada o rara vez

morir en un ataque. La edad: deberemos tenerla en cuenta; el asma infantil cura más fácilmente; aquí los remedios higiénicos (de exclusión del alergeno) son más frecuentemente útiles; la sensibilización a otra cosa es más difícil, y en la crisis de la pubertad o de la menofanía desaparecen espontáneamente muchos asmas: la desensibilización es también más fácil: en las edades medias también: asmas aparecidos en una crisis endocrina (embarazo, climaterio, etc.) son muchas veces transitorios, desapareciendo al pasar dicha crisis. La herencia: es otro factor; los casos con más sobrecarga hereditaria (herencia bilateral) tienen peor pronóstico, por reaparecer, después de curados en apariencia, con una sensibilización ulterior. La simultánea existencia de otras alergias, sobre todo si éstas son muy insistentes, también empeora el pronóstico. La etiología: le influencia mucho; los asmas en los que la desalergenización es más fácil (tiendas, almacenes, molinos, etc., dejando el oficio; animales o dependencias, suprimiéndolos; polvo de vivienda o clima, cambiando, etc.), son de pronóstico muy bueno, como dijimos; los asmas bacterianos tratados en la forma que dijimos e insistentemente, tienen, en general, buen pronóstico; los asmas alimenticios, cuando se trata de una sola substancia sensibilizante, tienen un pronóstico buenísimo; cuando, en cambio, se trata, como en algunos, de sensibilizaciones múltiples, la dificultad de la alimentación va creciendo: muchos de éstos son precisamente aquellos casos sensibles a la aspirina, según el dictado de Coke, que constituyen un grupo más resistente.

El pronóstico del asmático, según lo expuesto, depende, no solamente del enfermo, sino de como se le explore y como se le trate muy principalmente. Con todo, hay ciertamente algunos casos en los que todos nuestros esfuerzos se estrellan y en los cuales contemplamos cómo en medio de molestias crecientes y en angustiosa situación persisten sus síntomas, amenguándose a veces con el tiempo para desaparecer espontáneamente, como pasa con la jaqueca al llegar a cierta edad, o creando otras veces la angustia constante alrededor del acceso, la inutilización social y lesiones más definitivas respiratorias o circulatorias que poco a poco hacen más complejos los sufrimientos y cercenan la existencia del organismo de tan desdichados pacientes.

CAPITULO XXIII

Tratamiento del asma bronquial.—El tratamiento en el acceso.—
Tratamiento preventivo y en el comienzo del ataque (medidas generales, fumigaciones, cigarrillos antiasmáticos, pulverizaciones nasales, efetonina, etc., etc.).—Tratamiento del ataque: la adrenalina, suero Heckel, efetonina, racedrina y similares; pituitrina, belladona, atropina, papaverina, benzoato de bencilo, opio y narcóticos; aspirina, eufilina, neopancarpine, etc., etc.—Remedios compuestos.—Tratamiento del acceso prolongado.

Los tratamientos propuestos para el asma bronquial son infinitos; uno se queda absorto ante tan diferentes vías terapéuticas y la diversidad de resultados de unos a otros autores con semejantes métodos. Bastaría con esto para afirmar de primera intención la dificultad de tratar a un asmático como es debido y la necesidad de atender a diferentes vías de tratamiento. Solamente en los últimos tiempos, cuando la fisiopatología y la patogenia del asma se han ido conociendo mejor, se han abierto vías más eficaces en la terapéutica de esta enfermedad. Para comprender bien cómo debemos orientar la terapéutica, es necesario recordar que, según se ha venido sosteniendo en este libro, si la producción del asma obedece a un mecanismo constante en esencia, la sensibilización alérgica, en la génesis del estado, confluyen diferentes factores, a todos los cuales es preciso verter la atención. Expondremos las diferentes terapéuticas ordenadamente, refiriéndonos primero al tratamiento en

el paroxismo agudo—acceso—y después al tratamiento de fondo, resumiendo al final una serie de reglas de orientación para el práctico.

EL TRATAMIENTO DEL ACCESO

Distingamos el caso de hallarnos ante un acceso simple agudo o acceso prolongado ya desarrollado, o en el comienzo del mismo; muchas veces bastan, en efecto, algunas medidas cuando el enfermo comienza a percibir los primeros síntomas de su ataque para que éste se yugule.

- 1) Profilaxis del ataque.—La profilaxis del ataque es, en realidad, el tratamiento interparoxístico; éste no tiene otro objeto desde luego que evitar el ataque agudo, por eso todo lo que digamos de tratamiento de fondo del asma es, en realidad, profilaxis del ataque.
- Tratamiento al comienzo del ataque.—Los asmáticos perciben muchas veces antes del acceso declarado una serie de molestias prodrómicas o aura que, cuando llevan ya cierta experiencia de ataques, saben valorar. La aplicación de cualquiera de los medios que se aconsejan en el ataque ya declarado le yugulan frecuentemente; muchos enfermos refieren la experiencia de que 0,5 centímetro cúbico de la solución de adrenalina puesta al comienzo, basta para yugular un ataque que, una vez aparecido, exige dos o más centímetros cúbicos; entre los asmáticos crónicos vemos muchas veces que se ponen sus invecciones con ciertos intervalos varias veces al día y antes de tener verdadera disnea, simplemente para evitar su aparición. Hay, sin embargo, algunos remedios más sencillos que, aplicados en los primeros momentos, evitan a veces la aparición de los accesos; entre éstos debemos mencionar ahora sin detalle, puesto que todos ellos son revisados después más detenidamente, los siguientes:
- a) Alimentación.—Muchos asmáticos refieren sus pródromos como una sensación de peso e inflazón epigástrica, ruidos de vientre, etc., que les hace pensar que sus ataques "vienen del estómago". Muchos de tales sujetos, aunque su sensibilización no sea alimenticia, hallan gran mejoría con reducir la alimenta-

ción; un asmático mío, sensible al polvo de la tienda de comestibles donde trabaja, se yugulaba, según él, muchas crisis poniéndose a leche al notarse pesado. Es evidente que puede haber algo de sugestión en estos resultados, pero no es menos cierto que puede desde luego obtenerse un efecto beneficioso de las restricciones alimenticias, bien en forma de reducción de volumen alimenticio, bien como dieta láctea o bien como un ayuno total; sobre todo en aquellos casos de "asmas alimenticios amplios", en los que, como luego veremos, el día de ayuno, prolongado a veces más días, resuelve un acceso intenso, el establecimiento de ese mismo régimen puede evitar la aparición de uno iniciado.

- b) Purgantes y sudoríficos.—Era antiguamente una medida que se tomaba con cierta frecuencia para evitar un ataque iniciado; muchos enfermos refieren verdaderos beneficios de un purgante salino o de un diaforético (pilocarpina, polvo de Dower, etcétera). Más veces tendremos ocasión de emplear alguno de estos remedios en una crisis prolongada de asma que en evitación de la misma; luego nos referiremos a su empleo en aquel caso.
- c) Pulverizaciones nasales.—Diferentes remedios de los llamados secretos contra el asma se utilizan en forma de pulverizaciones, asegurándose un resultado eficaz en la evitación de los accesos. Casi todos esos remedios se componen de adrenalina, cocaína o similares, atropina, etc., etc. Los remedios de Tucker, el Lancelot empleado ampliamente durante la guerra europea, y luego muy generalizado entre los asmáticos, parecen tener alguna utilidad; del último hemos visto muchos enfermos que le llevan constantemente consigo y se pulverizan al notar los primeros síntomas, mejorando en seguida su respiración. La cloretona inhalante y ésta con adrenalina y novocaína puestas al comercio por Parke Davis, son muchas veces de evidente utilidad; lo mismo puede decirse de otra gran cantidad de fórmulas. Claude aconseja la siguiente:

| Estovaína | 15 | centigr. |
|----------------------------|-----|----------|
| Adrenalina al milésimo | 7,5 | c. c. |
| Suero fisiológico, c. s. p | 15 | |

Balyeat no cree convenientes las preparaciones de adrenalina en aplicación local, a las que el paciente se acostumbraría pronto, resultando a la larga perjudicial para la mucosa nasal. Prefiere una solución oleosa de efetonina, bien pulverizada o bien aplicada por un algodón empapado que se coloca en la nariz. La simple aplicación de aceite también puede ser eficaz para evitar la penetración del alergeno, sobre todo en los casos de polen, durante la época de floración (Scheppegrell, Balyeat).

Duke recomienda el empleo de la siguiente loción en aplicación nasal:

| Solución | de | adrenalina al milésimo | 1 | c. c. |
|----------|----|----------------------------------|-----|-------|
| | de | ácido acético diluído | 0,3 | |
| | de | resorcina al 2 por 100, c. s. p. | 32 | |

Grimm recomienda el glicerinán (solución de epirenán al 1:1.000 en una solución acuosa de glicerina al 25 por 100) en diferentes combinaciones:

| Glicerinán al 1: 1.000 | | | 50 | c. c. |
|------------------------|--|------|-----|-------|
| Novocaína | | | 0.5 | gr. |

o bien:

| Sulfato de atropina | 0,05 | gr. |
|-----------------------|-------|------|
| Cloruro de cocaína | 0,5 | |
| Sulfato potásico | 0,5 | |
| Glicerina | 5 | |
| Adrenalina al 1:1.000 | 25 c. | c. |
| | (Edei | ıs.) |

Cualquiera de estas soluciones o una que nosotros formulemos a base de novocaína o cocaína con adrenalina puede ser útil, bien en aplicación directa con un algodón, bien con un pulverizador como el de *Tucker*, el de *Einhorn*, etc., o el de *Graiño*, fabricado según las indicaciones de *Tapia*. Debemos, sin embargo, evitar su empleo constante, que a la larga, a más de acarrear un hábito, disminuye en eficacia y crea alteraciones de la mucosa nasal.

d) Fumigaciones: Cigarrillos asmáticos.—En el humo resultante de la combustión de determinadas plantas existen productos que pueden ser útiles más bien en la evitación de la crisis ini-

ciada, aunque también presten ayuda una vez desarrollado el ataque; en este último caso su efecto es transitorio, sin embargo; y en las crisis intensas no mejora nada o casi nada. Numerosos remedios en forma de cigarrillos se expenden en el mercado con el nombre de antiasmáticos (cigarrillos de Espic, de Neumeier, de Plaut, de Bombelon, Bier frères, de Andreu, etcétera). Muchos más productos existen aún para emplear en fumigaciones, quemándolos y aspirando los humos desprendidos. En la composición de todos ellos vienen a entrar, de diferentes formas combinadas, las mismas cosas, principalmente belladona, estramonio, opio, lobelia, eucaliptus, grindelia, hyosciamus, nitrato potásico, etc. La fórmula de *Trousseau* para los cigarrillos era:

| | | | | | | rs. |
|---------|----------------------------------|--|--|--|--|--------------------|
| | de | datura est | ramonio. |) 22 | 0.15 | |
| | de | hyosciamu | ıs |) aa | 0,15 | |
| tebaic | ο | | | | 13 mili | grs. |
| laurel | cer | ezo | | | 9,5 c. | c. |
| ojas d | ebei | n ser emp | apadas e | n una | solución | de |
| otásico | , p | ara evitar | la prod | ucción | máxima | de |
| | | | | | | |
| | — tebaic laurel ojas de | — de — de tebaico . laurel cer ojas debe | — de datura est — de hyosciamu tebaico | de datura estramonio. de hyosciamus tebaico laurel cerezo ojas deben ser empapadas e | — de datura estramonio. aa — de hyosciamus | hojas de belladona |

Tanto para estos cigarrillos como para los polvos antiasmáticos podemos emplear una fórmula cualquiera a base de estas mismas cosas, verbigracia:

| Polvo de hojas de belladona | . 15 grs. |
|-------------------------------------|-----------|
| Nitrato potásico | |
| Mézclese para quemar una cucharadit | a y aspi- |
| rar el humo. | |

o bien:

| Polve | de datura estramonio) | 15 | ~~~ |
|-------|--------------------------------------|-----|------|
| | de datura estramonio | 13 | grs. |
| | de belladona) de lobelia | 10 | are |
| | de lobelia | 10 | grs. |
| Nitra | to potásico | 15 | |
| M | ézclese para emplear en la misma for | ma. | |

Algunos enfermos perciben un efecto beneficioso aun del

mismo tabaco (¿efecto de la nicotina?); otros prefieren mezclar al tabaco algunos polvos de las citadas hojas (cigarrillos compuestos). Los alcaloides eficaces en estos casos son, principalmente, la atropina, papaverina, hiosciamina, etc.; además existen otras substancias útiles no alcaloides en este humo.

Krez ha combatido su empleo por la posibilidad de producir a la larga coniosis pulmonares por el humo, y Frugoni y Ancona han señalado, como dijimos, la existencia de casos sensibilizados a los productos de estos vegetales. Hay un inconveniente mayor en su empleo, en nuestro criterio, y es la posibilidad de engendrar el hábito haciendo el enfermo abuso ulterior del método. Con todo, recurriremos muchas veces a estos medios en asmáticos en los que veamos que son eficaces en el comienzo del ataque, sobre todo cuando la falta de resultado en un tratamiento bien dirigido haga preciso calmar, aunque sea sintomáticamente, las molestias.

Sergent recomienda también la piridina puesta en la proximidad del enfermo para su aspiración; igualmente han sido aconsejados otros muchos remedios semejantes. Unos asmáticos verán más beneficio de uno y otros de otro de estos medios.

- e) Efetonina.—La efetonina, de la cual nos ocupamos después, es muchas veces de gran utilidad para cortar los ataques. Recientemente Sánchez Cuenca y yo hemos publicado nuestros resultados en este sentido. Numerosos enfermos toman, al empezar a tener molestias, esta substancia, con la cual las calman. El modo mejor de emplearla es: tomar medio comprimido, y a la media hora otro medio; si a pesar de todo las molestias no desaparecen, tomar otro comprimido entero. En caso negativo, es mejor recurrir desde luego a la adrenalina o similares. La toma sistemática en la época de accesos de la efetonina en dosis de dos a tres medios comprimidos diarios, según la intensidad de las molestias, actúa frecuentemente como un valioso profiláctico de las crisis, sobre todo en los sujetos afectos de tos espasmódica o coriza hidrorreico.
- f) La adrenalina, bien per os, bien en inyecciones, la emplean muchos enfermos al notar las primeras molestias. Debe evitarse esta práctica, porque los asmáticos tienen gran temor a las crisis y fácilmente interpretan cualquier molestia general como

una crisis que comienza, poniéndose entonces adrenalina en grandes cantidades, a las que en nuestra experiencia fácil mente se habitúa el asmático. Cuando se trate va de un asma in veterado en estado casi continuo de mal, es cuando únicamento creemos conveniente ponerse la adrenalina a las primeras manifestaciones.

Acerca de ciertas prácticas de gimnasia respiratoria (método de Saenger, verbigracia, etc.) nos referimos más adelante, haciendo allí constar que no solamente se preconizan para el ataque va desarrollado, sino quizá, como más útiles, al iniciarse el mismo.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS AGUDA

De todos los remedios que pueden emplearse, los más importantes son determinados medicamentos, a la cabeza de los cuales se halla

a) La adrenalina.-Propuesto su empleo por Salis Cohen, Kaplan, v. Jagic, etc., se ha generalizado, pudiéndose decir actualmente que es el remedio más poderoso con que contamos para combatir la crisis asmática.

Habitualmente se emplea en forma de invección hipodérmica; la dosis es variable en cada caso, y pronto sabemos y sabe el enfermo mismo a qué atenerse a este respecto. De primera intención podemos poner una invección de medio c. c. al 1: 1.000; si al cabo de algún rato no se ha notado ningún efecto, esta dosis se repetirá, con observación, hasta tres o cuatro veces. Cuando se trata de enfermos más inveterados que ya han empleado mucho la adrenalina, no hay inconveniente (salvo en las contraindicaciones que luego marcamos) en dar dosis mayores desde el principio. Un enfermo mío se ponía hasta 36 c. c. (!) diarios de adrenalina Clin al milésimo.

El efecto de la adrenalina es muchas veces maravilloso; la respiración se comienza a hacer en seguida mucho más fácil, la disnea disminuye, el aire entra mejor y la expectoración aumenta, semejando mucho a lo que ocurre en el final espontáneo de la crisis. Cuando el ataque es muy intenso o no mejoran nada los síntomas hasta que se aplique dosis mayor, o

existe esa facilitación que es transitoria, el ataque está como "contenido", el enfermo mejora, sabe que la crisis no ha pasado y es necesaria nueva dosis.

¿Cómo actúa la adrenalina en el asma? Algunos, apoyados precisamente en este efecto, han pensado que debería considerarse el asma como una consecuencia de la insuficiencia suprarrenal (Dziembowsky, Bolten, etc.); ya hemos discutido, sin embargo, esta hipótesis anteriormente y concluído negativamente; por otro lado, el que un fármaco vegetatropo como la adrenalina desarrolle un efecto terapéutico, no quiere decir que las glándulas que normalmente le segregan funcionen mal. También la efetonina y similares tienen efecto semejante. El desequilibrio neurovegetativo de la crisis asmática ha sido ya estudiado, y allí nos hemos podido convencer de que alternan diferentes combinaciones distónicas no del todo aclaradas. Parece, sin embargo, que la hipertonía vagal con hipotonía simpática es lo dominante; la adrenalina actuaría, en primer término, elevando el tono simpático y deprimiendo con ello el del vago. No es, seguramente, ésta su única manera de actuar, porque si no no se comprendería cómo la adrenalina actúa más potentemente en el ataque asmático que la atropina, aunque también ésta sea útil. Ya sabemos que la adrenalina es eficaz, en realidad, contra todos los síndromes alérgicos; lo es, por ejemplo, contra la urticaria, la enfermedad del suero, el edema angioneurótico, etcétera, etc. Aquí, más bien que antiespástico, el efecto de la adrenalina parece ser antiedematoso; lo mismo creemos que ocurre en la crisis del asma. Si, como se ha probado experimentalmente, la adrenalina disminuye el espasmo bronquial provocado por la excitación del vago, y así debe actuar en parte, en gran parte también debe su eficacia a combatir el edema de la mucosa bronquial, factor muy principal en la génesis del ataque, como sabemos.

A la larga, los asmáticos pueden manifestar signos de habituación a la adrenalina; algunos autores han señalado ya esta posibilidad (Coke, Duke, Lamson, etc.); pero por nuestra parte debemos insistir en ello. Tenemos la impresión de que la adrenalomanía puede llegar a ser una causa de creación del estado asmático crónico; muchos enfermos sienten la necesidad de acre-

cer las dosis y cada vez van notando un menor efecto del fármaco. En algún caso, aun después de mejorado el sujeto por haberse descubierto el alergeno y haber roto el contacto con él, siguieron los accesos hasta que se fué logrando la supresión gradual de la adrenalina. Por otra parte, se emplean muchas veces dosis excesivas, cuando con dosis menores se hubiera logrado lo mismo (Peshkin, Kahn). La habituación a la adrenalina es tanto más fácil cuanto que el estado asmático crea, como hemos dejado dicho, una serie de complejos psíquicos de temor, de angustia, que hacen al enfermo recurrir fácilmente a su empleo; en cambio, tiene sobre otras habituaciones la ventaja de que no se acompaña de síntomas generales malos. En efecto: las alteraciones vasculares que podrían esperarse, dadas las ideas corrientes acerca de las ateromatosis por exceso de adrenalina (experiencias de Josué) y la posibilidad de crear hipertensiones arteriales, no se dan aun en asmáticos que hacen un empleo brutal de la adrenalina; el enfermo que hemos citado que se ponía 36 miligramos diarios de adrenalina durante varios años, tenía presión arterial normal y no más fenómenos esclerosos vasculares de los que correspondían a su edad. En otros casos de empleo intensivo del fármaco y prolongadamente, tampoco hemos visto ninguna consecuencia molesta. Exceptuemos un hecho que he observado dos veces en enfermos que se ponían mucha adrenalina y que tiendo a considerar como una consecuencia: me refiero a una especial tendencia a tener heridas tórpidas de lenta cicatrización, sobre todo en las piernas. Duke ha señalado en un caso la aparición de un síndrome addisoniano. En general, pues, la adrenalina habitúa, y este hábito exige un aumento constante de la dosis y favorece la creación de estado asmático crónico. Pero su tolerancia por el organismo es enorme, según experiencia general (Hofbauer, Grimm, Coke, Hosnie y Morris, Balyeat, Peshkin, Kahn, nosotros, etc.).

En cuanto a contraindicaciones, éstas son pocas; la principal de todas es el angor pectoris. Personas sin ningún síntoma anterior de angor pueden tener éste como complicativo de una crisis de asma, según ya hemos dicho; también ocurre que, en ausencia de todo síntoma sospechoso, un determinado día, al inyectar adrenalina en un ataque de asma, aparece un dolor precordial cuya intensidad puede subir hasta parecer un típico acceso de angor o simplemente quedarse en eso. Sin embargo, este dato tiene ya mucho valor de por sí; recientemente Levine ha aconsejado para el diagnóstico de los casos dudosos de angor la inyección de adrenalina; la aparición de un dolor traesternal después de la misma debe hacer tomar como segura la existencia del angor. En estos enfermos el empleo de la adrenalina debe proscribirse en absoluto, siendo entonces preferible emplear otros remedios de los que luego estudiamos (belladona, papaverina, etc.). En los nefríticos hipertensos o en los hipertensos esenciales con tendencias a las crisis vasculares, consideramos también peligroso su empleo; siempre que se pueda, se empleará otro remedio; solamente cuando la intensidad del ataque lo exija emplearemos la adrenalina cuidadosamente.

No constituye una contraindicación absoluta, pero exige algún cuidado su uso en los hipertiroideos. La reacción adrenalínica, muy bien estudiada por *Cannon, Marañón*, etc. (temblor, fenómenos vasomotores, taquicardia, sensación opresiva como de emoción, sudores, etc.), se inicia a veces con dosis altas en todos los asmáticos poco después de la inyección para desaparecer prontamente; pero algunas veces estos fenómenos son muy intensos.

Uno de nuestros asmáticos sensibles a la caspa del caballo, durante uno de sus ataques, le habían aplicado una inyección de adrenalina de un c. c.; el efecto fué terrible en los primeros momentos, hasta producir serios temores, y aunque la reacción de taquicardia, palidez, temblor, sudores, persistió buen rato, la lipotimia de los primeros momentos cedió, afortunadamente, pronto. Desde entonces, el enfermo rechazaba el empleo de la adrenalina; después se le ha podido poner en menores dosis. Este enfermo, en nuestra exploración, resultó ser un hipertiroideo.

Esta hipersensibilidad a la adrenalina, que ha sido empleada incluso en el diagnóstico funcional del hipertiroidismo (Csepai, etcétera), es muy constante en estos casos y debe tenerse presente.

Para evitar en lo posible la frecuente repetición de las dosis, *Balyeat* ha propuesto el siguiente método: Si después de una inyección de adrenalina el enfermo ha mejorado, y pasado cierto tiempo persisten algunos síntomas o parece que va a recomenzar el ataque, antes de poner nueva inyección debe darse un masaje en el sitio donde se puso la inyección, con lo cual se lograría a veces el mismo efecto que con una nueva dosis. Se funda esto en el hecho demostrado por Luckardt y Kopanyi, por medidas de la presión arterial, de que la adrenalina se deposita en el sitio de la inyección por varias horas, desde donde puede ser forzada a pasar a la circulación general por el masaje; Lillientahl ha hecho semejante observación en asmáticos tuberculosos. No solamente tendría esta maniobra el objeto de ahorrar inyecciones, sino que haría más fácil el empleo de la adrenalina en los hipertensos, porque bastaría con una dosis menor y, por consiguiente, menos peligrosa para su presión arterial. Peshkin no dice haber, sin embargo, visto ningún resultado con este método.

Aparte del *empleo* en inyección hipodérmica, como antes hemos dicho, que es el fundamental modo de usar la adrenalina, se han aconsejado otras vías: pulverizaciones nasales, empleo intrabronquial (*Ephraim*, *Romero Rodríguez*), etc., métodos que tienen sus indicaciones; en parte ya nos hemos referido a ellos y en parte los estudiamos después.

Algunas palabras merece el uso aconsejado por algunos de la adrenalina por vía bucal (Sergent, Groer, etc.). La impresión de algunos es que su utilidad es nula (Jagic, yo mismo) en el tratamiento del ataque, pudiendo prestar alguna utilidad solamente como profiláctico o en el tratamiento intervalar de los asmáticos. Sergent afirma que el no haberse visto resultados por la mayoría de los autores, se debe a que la emplean en dosis timoratas, aconsejando él dar 20 gotas de una vez, cuya dosis, con intervalo de media hora, puede repetirse dos y tres veces. Aun así, yo no he visto la utilidad de su empleo ni veo razón para que no se ponga en inyección, dada su utilidad por esta vía.

La inyección intravenosa, que aun a dosis muy bajas se acompaña de fuertes manifestaciones generales, no nos parece ni necesaria ni aconsejable.

Suero antiasmático Heckel. — Este producto antiasmático, indicado para el tratamiento de las crisis, como la adrenalina, parece contener solamente extracto total desalbuminizado de

glándula suprarrenal y suero; se parte del principio de ser más útil el extracto total que la adrenalina y de desalbuminizar el extracto para no crear una nueva sensibilización. No sabemos exactamente si es ésta, en efecto, su única composición o si contiene alguna otra cosa más; lo cierto es que sus efectos difieren algo de los de la simple solución de adrenalina; su efecto calmante del ataque es más intenso quizá que el de la adrenalina, y, sobre todo, se pueden emplear mayores dosis sin que se acompañe de fenómeno alguno desagradable: es más tolerable que la adrenalina. Por mi parte, fundado en estas razones, le prescribo de preferencia sobre la adrenalina. Unicamente he creído observar que la habituación es más fácil con el suero que con la solución de adrenalina; existiría una verdadera Heckelomanía, aunque se observe con poca frecuencia; de aquí que en casos con crisis muy frecuentes evitemos, en cambio, este producto cuando el enfermo lo ha empleado ya antes.

La adrenalina es además el componente esencial de numerosos productos del comercio, en los que se halla combinada con la atropina, papaverina, pituitrina, etc., y a los que luego nos referiremos.

Efetonina, efedrina, racedrina, etc.--La efedrina es el principio activo de la Ephedra vulgaris, planta abundante, sobre todo en la China, donde se llama vulgarmente Maw-Huang, y existente también en España en la región central y oriental con los nombres de belcho o uva de mar. Las virtudes medicinales de la efedra son conocidas y empleadas por los chinos desde unos dos mil años antes de J. C., considerada como tónico circulatorio y como balsámico o pectoral en los bronquíticos crónicos, asmáticos, etc. Los estudios de numerosos autores, principalmente los de Chen, Callies, Amtsu y Kubota, etc., han revelado la verdadera actividad de esta planta y han permitido el estudio de su principio activo, la efedrina, desde el punto de vista de su mecanismo de acción. El estudio ulterior ha permitido obtener la efedrina por vía sintética, y asimismo el conocimiento de ésta y la seudoeferina, formas dextro y levogiras y racémicas. La efedrina sintética racémica sería la efetonina puesta al servicio del médico por la casa Merck.

Los estudios de los mencionados autores han permitido sa-

ber que el efecto de la efedrina es muy similar al de la adrenalina sobre cada una de las estructuras orgánicas (elevación de la presión arterial, acción sobre la musculatura lisa, etc.). Sobre su mecanismo de acción hase tendido a considerarla asimismo como una droga de acción neurotropa excitante del simpático (Chen, Read, etc.). De aquí el haberse aconsejado su empleo en los estados alérgicos y principalmente en el asma bronquial. Tendría un efecto frenador del broncospasmo, así como de otras manifestaciones del choque alérgico (el edema, efectos en urticarias, edemas angioneuróticos, etc.). Swanson ha estudiado recientemente el efecto sobre el broncospasmo utilizando el método pletismográfico; de sus investigaciones resulta que el broncospasmo logrado por la arecolina, pilocarpina, morfina, histamina y eserina sería abolido por la adrenalina, la efedrina o la seudoeferina; esta última sería la menos eficaz. Entre la acción de la adrenalina y la de la efedrina sobre el broncospasmo habría una diferencia fundamental: en tanto que la primera es un broncodilatador más intenso y su acción es transitoria, la efedrina produciría un efecto menos intenso y más lentamente desarrollado, pero en cambio mucho más duradero. En cuanto al punto donde actúa, parecería resultar que mientras la epinefrina actúa solamente por intermedio del simpático, la efedrina actúa sobre éste y sobre la musculatura directamente.

Correspondiendo a estas diferencias en la acción experimental están los datos recogidos en la observación clínica. Leopold y Miller la emplearon en 59 casos, hallando total alivio en 56 por 100; alivio parcial, en 29 por 100, y efecto nulo, en el 15 por 100; el 84 por 100 de los casos probadamente alérgicos reaccionaron beneficiosamente. Gaarde y Maytum hallan una proporción muy semejante en el tratamiento per os de sus casos. Otros muchos autores han publicado resultados semejantes (Munns y Aldrich, Stewart, Barlow y Frye, Thomas, Duke, Balyeat, Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca, etc., etc.).

En conjunto, según uniforme experiencia de los citados autores, debe aceptarse que también clínicamente el efecto de la efedrina es más lento, menos potente y, en cambio, mucho más duradero que el de la adrenalina; esto y el ser activo por la

vía bucal son las dos características principales de esta droga. De aquí ya cuáles han de ser sus indicaciones. Aunque puede emplearse en pleno ataque de asma, debe en este caso, si el ataque es bastante intenso, emplearse la adrenalina; la efedrina, en cambio, vale mejor para abortar el ataque ya iniciado, para tratar los ataques muy poco intensos y para hacer tratamiento en los intervalos como profiláctico del ataque. En estos casos su empleo es, a nuestro juicio, muy superior al de cualquier otra droga. Empleamos más habitualmente la "efetonina Merck" en forma de comprimidos, de los cuales, para un tratamiento intervalar, profiláctico del acceso, solemos dar media tableta antes de comer y de cenar, e incluso también antes del desayuno (1½ al día) esta dosis puede acrecerse cuando se vea que no basta, o en los momentos en que aparezcan inicios de un acceso, llegando a dos o tres al día, y aun cuatro.

El empleo de la efetonina no solamente hace menos frecuentes los accesos y aun llega a veces a hacerlos desaparecer totalmente, sino que los accesos pierden corrientemente de intensidad y la dosis de adrenalina necesaria es menor. De aquí la asociación de la adrenalina y la efetonina (Efetralina Merck), de evidente utilidad práctica, en lugar de la adrenalina. Otros compuestos similares (racedrina per os o en inyecciones, etc.) tienen la misma aplicación que la efetonina. Barlow y Frye han estudiado gráficamente el efecto sobre el ataque de la adrenalina, efedrina y atropina, concluyendo que la primera actúa rápida y potentemente; la segunda, más lenta y prolongadamente, y la tercera, apenas si tiene acción, considerando, por tanto, que la adrenalina debe emplearse en pleno ataque intenso, la etedrina en los pequeños ataques o en su comienzo o en los intervalos, y la atropina no tiene utilidad alguna; conclusiones semejantes, pues, a las nuestras.

El empleo en inyección de la efedrina o derivados tiene menor aplicación; *Gaarde* y *Maytum* han propuesto la solución oleosa al 3 por 100 en pulverizaciones nasales, deduciéndose algún alivio en los casos tratados.

Pituitrina.—El efecto de los extractos de lóbulo posterior de hipófisis es a veces verdaderamente brillante; numerosos autores han aconsejado su empleo (entre nosotros R. Buendía)

en inyección hipodérmica de 1/2 a 1 c. c., que puede ser repetida; y alguno, como *Crookshank*, en forma de tabletas per os. Su aplicación local en la mucosa nasal produce la misma desingurgitación e isquemia que la adrenalina, siendo más prolongado su efecto, aunque menos intenso, y no acompañándose de la contrarreacción que suele dar la adrenalina.

Rara vez se emplea, sin embargo, la pituitrina sola en el tratamiento del ataque de asma, por ser menos eficaz que aquélla y por acompañarse además de una reacción general más desagradable. Habitualmente la utilidad de la pituitrina es combinándola a la adrenalina, con lo cual la acción de esta última se refuerza y se prolonga notablemente. Numerosas preparaciones comerciales (asmolisina, asmalicida, asmocrinol, asmopituitrina, antiasmol, etc., etc.) responden al mismo principio, entrando ambos fármacos en dosis de 0,8 mgrs. de extracto suprarrenal para 0,04 grs. de extracto hipofisario en ampolla de 1,1 c. c. Todas estas preparaciones son igualmente útiles y tienen los mismos inconvenientes; entre éstos es el principal la reacción general fuerte que muchos enfermos manifiestan por su empleo; este refuerzo es debido a la dosis de pituitrina, siendo la tolerancia para ella diferente de uno a otro sujeto, por cuya razón es preferible hacer la mezcla en la jeringuilla, poniendo dosis variables hasta llegar a la que mejor le cae al enfermo (empezar, por ejemplo, por 1/2 c. c. de adrenalina con 1/4 de pituitrina, variando ulteriormente).

¿Cuál es el mecanismo de la acción de la pituitrina? Las opiniones han sido diferentes y, sin embargo, la acción beneficiosa de la pituitrina constituye una aparente paradoja, por el hecho de que experimentalmente se puedan provocar estados asmoides, broncoconstricción con la pituitrina (Fröhlich y Pick); cabría atribuir estos diferentes efectos a la diversidad de dosis teniendo presente el difasismo de las acciones hormonales estudiado por Zondeck; lo mismo que otras acciones (fármacos, electrolitos), la de las hormonas seguiría la ley de Arndt-Schultz, invirtiéndose los efectos; de forma que mientras las pequeñas dosis de extractos hipofisarios frenarían el broncospasmo, las dosis más altas serían capaces de producirle.

Lo positivo es que la pituitrina sola es menos eficaz y que

lo útil es prácticamente sumar la adrenalina y el extracto hipofisario a dosis variables alrededor de las dosis que hemos señalado, con lo cual se refuerza y prolonga evidentemente la acción de la adrenalina. Sergent piensa que esta virtud se debe a que la pituitrina evitaría el efecto congestivo secundario de la adrenalina; Nicolescu y Boruttau piensan que se trata de un efecto de sumación, pero esto es todavía muy dudoso.

Belladona, atropina y similares.—Durante mucho tiempo el empleo de la belladona en el ataque de asma y en el tratamiento interparoxístico del asmático parecía insustituíble; Trousseau hizo un uso insistente, observando, tanto él como los autores posteriores, evidentes buenos efectos. Pero el empleo de la adrenalina ha relegado a segundo lugar la belladona; con todo, conserva cierta utilidad.

La atropina tiene efectos antianafilácticos (Auer); la administración de esta substancia sería, por consiguiente, atenuante del choque anafiláctico. El electivo efecto frenador del vago y su sistema, hace pensar en una evidente utilidad en el estado asmático, por su vagotonía; podemos distinguir su uso en el ataque y fuera del mismo. En el ataque, el empleo por la boca no tiene objeto, porque su acción es poco potente y tarda cierto tiempo en desarrollarse. Solamente se podría recurrir a la vía de inyección hipodérmica de atropina; en este caso la dosis debe ser de 0,5 a 1 c. c. de una solución al 1 : 1.000; puede emplearse sola o asociada a la adrenalina o a la morfina.

La atropina en el ataque tiene como única indicación su efecto coadyuvante; ante un enfermo en plena crisis asmática, debemos emplear, como ya hemos dicho, adrenalina, y repetir la dosis varias veces; emplear otro remedio que sea de más dudosa acción que éste es absurdo. Pero en aquellos casos en los que, a pesar de las grandes dosis de adrenalina, el ataque sigue, puede añadirse la atropina para acentuar el efecto antibroncospástico. En algunos enfermos en los que por el tratamiento de anteriores ataques ya sabemos que la adrenalina no tiene una eficacia grande o necesitan dosis más altas, podemos asociar en la misma jeringuilla 0,5 ó 1 mgr. de atropina con el 1/2 ó 1 c. c. de la solución de adrenalina. En el ataque mismo, cuando se trata de accesos muy intensos en los que creamos indicada

la inyección de morfina, es mucho mejor asociar ésta siempre a la atropina según esta fórmula:

O emplear productos comerciales de esta composición (espasmalgina, atropaver, etc.).

En los intervalos, *Lian* ha vuelto a recomendar el método de *Trousseau*, con el cual dice haber obtenido buenos resultados en algunos casos, sobre todo en aquellos más abiertamente vagoténicos. Empleando la misma fórmula clásica:

El enfermo deberá tomar una píldora nueve horas, otra seis horas y otra tres horas antes de la habitual de presentación de los ataques.

Las curas intermitentes de belladona en períodos de intervalo, a título solamente de remedio fisiopatológico, como la efetonina, etc., pueden ser muy útiles, sobre todo en algunos casos (asmas con hipertiroidismo, en neurósicos, en el climaterio, etcétera; en general, en aquellos en los cuales el desequilibrio vegetativo es más patente). Acostumbramos a alternar por temporadas de un mes, por ejemplo, unos y otros de estos remedios; la belladona en la forma anterior no solemos emplearla, recurriendo a ciertas preparaciones de acción más definida: la bellafolina Sandoz, verbigracia, y adaptando la dosis a las respuestas del paciente, desde 10 gotas diarias en adelante (acción midriática y sequedad de boca). La atropina es, sin embargo, siempre preferible; de una fórmula, por ejemplo, así:

que contiene medio miligramo de atropina por c. c., hacemos tomar 10 gotas dos veces al día, variando esta dosis según convenga; la asociación de la papaverina nos parece muy útil, como luego diremos.

Grimm recomienda empezar por 1 miligr. diario de atropina durante una semana, al cabo de la cual, si la tolerancia no es buena, desciende la dosis hasta la máxima tolerada; en caso de buena tolerancia, va aumentando de 1/4 en 1/4 de mgr. diariamente, hasta llegar a la dosis máxima, frecuentemente alrededor de los 4 mgrs. diarios, en cuya dosis permanece cierto tiempe, para bajar después a 1 mgr. y subir, y así sucesivamente. v. Noorden también ha recomendado las curas de atropina.

Papaverina, benzoato de bencilo.-Fundados en el efecto antiespasmódico de la papaverina, han aconsejado su empleo en el asma varios autores. Según Paal, la acción de la papaverina, más bien que contra el estado de contracción aguda de la musculatura lisa, es activa sobre el componente hipertónico; así no suprime el espasmo agudo del cardias, pero sí disminuye su estado de hipertono en las disfagias de este origen (achalasia de Hurst). De lo anterior podríamos deducir un efecto completo, teniendo en cambio utilidad por sí sola. Se le ha asociado, sobre todo, a la adrenalina, habiendo observado Csepai un evidente refuerzo de la acción de ésta por la sumación de ambas substancias; la spasmolysin, de Richter, no es sino esta mezcla (en 1 c. c., 0,8 mgrs. de adrenalina y 4 ctgrs. de papaverina). La mezcla la podemos hacer nosotros en la jeringuilla al poner la inyección de adrenalina en los casos que creamos necesario hacerlo, poniendo unos 3 a 4 ctgrs. de clorhidrato de papaverina. Es nuestra impresión que la papaverina es evidentemente útil en aquellos casos de acceso prolongado (estado asmático agudo prolongado) o de ataques subintrantes con molestias residuales en los intervalos. En estos casos asociamos sistemáticamente la adrenalina con la papaverina.

Al interior puede unirse a la atropina, como hemos visto emplearse en las curas prolongadas, o en su lugar el benzoato de bencilo, al que, según las conocidas investigaciones de *Macht*, se debe la actividad de la papaverina. La dosis de benzoato de bencilo es variable para cada sujeto: podemos empezar por la

solución alcohólica al 20 por 100, dando 20 gotas tres veces al día, o más. El Kelatox, el aspasmol Wassermann, las cápsulas P. Davis de benzoato de bencilo pueden emplearse también. Este mismo remedio por la boca, al tiempo que se inyecta adrenalina o lo que se crea preciso, hemos visto frecuentemento que es un buen auxiliar durante el ataque de asma. S. v. Leeuwen ha hecho semejante observación y aconseja dosis más altas de esa misma solución al 20 por 100 en alcohol, 5 c. c. tres veces al día en un poco de leche. También se ha empleado en inhalaciones, pero su efecto es así mucho más dudoso.

Morfina.-El empleo de esta droga en el tratamiento del paroxismo asmático es, en cierto modo, clásico; desde el principio, el uso de este medicamento no resultaba aconsejable sino en grandes accesos, por la facilidad con la cual se establece el acostumbramiento. Si en toda afección crónica de repetición de fenómenos agudos es temible su empleo y debe restringirse en lo posible por el peligro del hábito, en los asmáticos pasa esto aún más; la sensación de muerte por asfixia es tan intensa en algunos casos, que si saben que la morfina se lo ha calmado una vez, exigen su empleo en los ataques ulteriores, a pesar de las advertencias que se les haga. De otro lado, va hemos señalado esa sugestibilidad de los asmáticos: la reacción angustiosa que casi siempre exhiben, etc., para que se comprenda sin más que estos enfermos son más propicios al morfinismo. Esta sería ya una razón poderosa para evitar el empleo de la morfina; pero además los efectos de la morfina no son ni tan intensos ni tan completos como los de la adrenalina; cuando este fármaco es eficaz, la vuelta al estado normal es prácticamente completa; en cambio, con la morfina se calma la intensidad del ataque, el paciente se halla mejor, pero no queda su acción completamente libre de molestias. La adrenalina sola o en las asociaciones que hemos marcado, es siempre muy preferible y hace restringir hasta un pequeño número los casos en los cuales puede discutirse si se debe o no emplear la morfina.

Se han señalado peligros directos de la morfina en los asmáticos; posiblemente su efecto disminuidor de la estesia del centro respiratorio podría dificultar los mecanismos defensivos de la anoxemia. Ya dijimos antes que *Dehner* había señalado este

antecedente de inyección de morfina en algunos de los casos muertos en ataque de asma y referimos un caso nuestro muy demostrativo. Por las razones anteriores, el uso de la morfina, del que no debería hablarse siquiera sino para los accesos intensísimos en los cuales el fracaso de la adrenalina y todo otro remedio nos obliga a hacer algo que alivie al enfermo, debe restringirse lo más posible.

Cabría que nos preguntáramos: ¿debe rechazarse en absoluto y sistemáticamente el empleo de la morfina aun para los accesos más fuertes y más rebeldes a todo? Duke ha condenado en absoluto el uso de este alcaloide en el ataque de asma, afirmando que nunca ha necesitado echar mano de él; S. v. Leeuwen dice haberle usado raramente; Balyeat rechaza asimismo su uso, etcetera. Por nuestra parte, en estos últimos cuatro años no hemos tenido que poner morfina a un asmático más que una vez en un acceso intensísimo, temible, rebelde a todo y muy prolongado, y aun a trueque de que fuera perjudicial.

Si insisto en los peligros y en el criterio de restricción que actualmente impera en cuanto al uso de la morfina, es por la necesidad de que solamente se emplee la morfina como medida de excepción en ataques probadamente rebeldes a los tratamientos adecuados; y porque debe combatirse la tendencia que todavía se observa muchas veces a poner morfina sistemáticamente en los ataques de asma. Teniendo esto presente, no habrá inconveniente en que se ponga morfina cuando la situación angustiosa del enfermo lo reclame, en lo cual coincidimos con Kahn, Coke y muchos otros; la administración de otros alcaloides del opio (codeína, heroína, etc.) no requiere consideración aparte.

Narcóticos y calmantes.—Pagniez y Vallery-Radot han empleado el luminal en dosis de 5 a 30 ctgrs. en curas de varios días de duración; Falk ha aconsejado el empleo del eukodal; se ha recomendado también el veronal, hidrato de cloral, etcétera, etc.

El resultado de estos remedios debe achacarse, más que a una acción antiasmática, a su influencia sobre el estado psíquico, regularización del sueño, etc.; por esto, en los sujetos en los cuales este componente sea más manifiesto, puede utilizarse alguno de ellos, prefiriendo nosotros el luminal, del cual hacemos em-

pleo muy frecuente en los primeros momentos de tratamiento del asmático. Puede asociarse a la belladona (el belladenal Sandoz puede utilizarse), a la papaverina o a la efetonina, y aun a las bases púricas.

Bases púricas.—Se ha empleado la teobromina, la cafeína, la diuretina, etc. (Goldscheider, Kraus, Kahn, Rischawy, etc., etcétera). De todos estos remedios, el que parece haber dado resultados más brillantes es la eufilina; Rischawy ha comunicado su experiencia de varios casos tratados con la inyección intravenosa de eufilina en pleno ataque, habiendo visto retroceder éste rápidamente y desaparecer, y concluyendo, en su virtud, que éste es un remedio utilísimo y frecuentemente superior a todos los demás para tratar el acceso asmático. En pleno ataque recomienda la invección concentrada (0,48 gramos de eufilina en dos centímetros cúbicos de agua) en intravenosa; en el intervalo de los accesos aconseja curas intravenosas o en forma de supositorios (tres supositorios diarios de a 0,36 gramos de eufilina), con lo cual las crisis se espaciarían más, llegándose a totales remisiones temporales a veces. Por nuestra parte creemos que en las crisis intensas de asma que no obedezcan a la adrenalina en las dosis repetidas, antes de poner morfina debe probarse la invección de eufilina según la técnica de Rischawy. En varios casos hemos procedido así; el efecto es desagradable, angustioso, en los primeros momentos, pero en seguida da paso a una intensa mejoría; en todos los casos resistentes a la adrenalina debe ponerse; en los intervalos alternando con la belladona, efetonina y otros remedios, damos muchas veces bases púricas, prefiriendo la teobromina o la diuretina, habitualmente asociadas al luminal. Hacemos éstos, sobre todo, en los hipertensos; el teominal Bayer corresponde a esta combinación.

El mecanismo de actuación de este grupo de drogas en cl asma es probablemente la actividad relajante de la musculatura lisa que en mayor o menor grado se ha reconocido a estos compuestos, y a los que obedece su utilidad en los hipertensos, en los renales, en las crisis vasculares, etc. Pal ha encontrado esta acción sobre la musculatura vascular, también sobre la musculatura bronquial; y las experiencias de Trendelemburg y otros hablan en el mismo sentido.

La neopancarpina de Vernet.—Este remedio (extracto total hidroalcohólicoetéreo de jaborandi), obtenido y preconizado por Vernet en el tratamiento de las alergias respiratorias, no presta ninguna utilidad en el ataque; su acción, algunas veces muy evidente, se desarrolla por el empleo en los períodos interparoxísticos, haciendo menos intensas las crisis y distanciándolas más; la condición principal es que la dosis sea suficiente; podemos empezar por 20 gotas antes de cada comida, aumentándolas hasta que se llegue a la que podemos llamar dosis eficaz; ésta es aquella en la cual se inicia la sudoración y el saliveo. Acerca de su utilidad, manifiesta en algunos enfermos, ya hablaremos más adelante.

No sabemos tampoco cómo actúa; la hipótesis de *Vernet*, según la cual, la sensibilidad orgánica en déficit permanente condiciona la respuesta inadecuada, que es el ataque asmático, y la neopancarpina, actuaría excitando dicha sensibilidad y suprimiendo, por consiguiente, el déficit de fondo, es simplemente una hipótesis poco verosímil y no demostrada. Es posible que su eficacia esté ligada al mecanismo de "similia similibus curantur".

La aspirina.--Muchos autores han recomendado el uso de la aspirina en el ataque de asma; algunos, como Duke, le consideran un remedio de fuerza, hasta el punto de que para él una buena dosis de aspirina con whisky y azúcar repetida eventualmente cada quince minutos, es más eficaz que la invección de morfina (!). Muchos de nuestros enfermos nos han referido que una pastilla de aspirina tomada al notar los primeros síntomas les corta el ataque mejor que ninguna otra cosa; pero muchos otros enfermos no notan beneficio alguno de la aspirina y hay, en cambio, otros que son intolerantes en absoluto para la aspirina, hasta el extremo de que con su administración empeoran notablemente y se pueden producir graves accidentes. Ya nos referimos en páginas arriba al grupo de asmáticos sensibles a diferentes medicamentos y a numerosos alimentos, que son habitualmente más difíciles de mejorar que ningunos otros por la multiplicidad de sus sensibilizaciones, al cual ha propuesto Coke llamar el grupo de sensibles a la aspirina, por la frecuencia con la cual la aspirina no es tolerada por estos sujetos; las observaciones de v. Leeuwen y Varenkamp y las nuestras coinciden con este punto de vista.

Por lo anterior, cuando viene a nosotros un asmático, una de las cosas que preguntamos siempre es cómo le sienta la aspirina; si tiene experiencia de que le va mal, o si no ha fijado su atención sobre esto, le prohibimos la aspirina, por si acaso; cuando nos refiere que le va bien, puesto que hay muchos que sin prescripción alguna la han tomado por su cuenta, o que no han notado nada, les dejamos que la tomen e incluso les aconsejamos su empleo. Tengamos presente que, en general, debemos andar con cuidado en su empleo en los asmáticos.

Oxígeno.—Durante los fuertes accesos de asma, en los que veamos cianosis, y la respuesta a los fármacos empleados se haga esperar, debe utilizarse siempre la respiración de oxígeno, preferentemente con un aparato de mezcla al aire, o en su defecto por la expresión del balón, cuyo tubo de salida pasa por un frasco lavador delante de la boca del enfermo.

El empleo en el ataque de tónicos cardíacos, nitrito sódico, etcétera, no debe ser tratado aquí en detalle; en algunos casos puede ser preciso, siendo la observación cuidadosa del médico lo que lo determine. Lo mismo decimos de la respiración artificial en los casos de intensísimo ataque con extrema cianosis, en los que se dé la impresión de muerte próxima; esta respiración artificial debe seguirse hasta que el enfermo mejore, o quedándose pálido (Duke) nos haga pensar en una muerte efectiva. La lobelina, como excitante del centro respiratorio, será también necesaria en estos casos.

Tratamiento del acceso duradero (estado asmático agudo, ataque prolongado, etc.).—En esta situación emplearemos fundamentalmente los mismos remedios antes citados para la crisis pasajera de asma, que no es sino una forma particular del mismo proceso. Las inyecciones de adrenalina deberán ser repetidas tantas veces como sea preciso, añadiéndoles, cuando parezca necesario reforzar su acción, pituitrina, papaverina o atropina en la forma que ya hemos dejado expuesta. Al tiempo puede emplearse al interior efetonina, benzoato de bencilo, luminal; las pulverizaciones nasales con las fórmulas antes propuestas, o el empleo intratraqueal de la adrenalina—cuando se pueda-por los métodos de Epphraim y de Romero Rodríguez. Muchas

veces son también útiles durante estos momentos los expectorantes (benzoato sódico con cafeína, licor amoniacal, terpina, gomenol, etc.) por la boca; o los balsámicos en inyecciones. Entre éstos hemos visto muchas veces buenos resultados de los compuestos a base de cinamato de bencilo (la cinameína colesterinada *Luzón*, por ejemplo), del eucaliptol, gomenol, alcanfor, etc., en fórmulas concentradas asociadas a un aceite iodado. Todo el arsenal terapéutico antes mencionado sale en estos casos a relucir, debiendo individualizarse en cada enfermo a base de una observación atenta.

CAPITULO XXIV

Sigue el tratamiento del asma.—El tratamiento de fondo.—Terapéutica etiológica.—La supresión del contacto con el alergeno.—a) En los asmas polínicos.—b) En los asmas de origen animal.—c) En los casos de polvo de diferentes clases (asmas profesionales, de la vivienda, del clima).—Instalaciones de la casa.—Muebles, ropas, cama, ventilación.—Las cámaras libres de alergenos: utilidad, empleo terapéutico, resultados, crítica. Fundamento general de los sistemas de filtros: método de Cohen, Frenkel y Lewy, Peshkin y Beck.—Nuestro método. Práctica de la desalergenización en estos tipos de asma.—d) La supresión en los asmas alimenticios: fundamentos de la alimentación en general de los asmáticos y circunstancias modificadoras en los asmas alimenticios.—Curas de ayuno: indicaciones.

La esperanza en la terapéutica de toda enfermedad está en el tratamiento etiológico; en el asma mismo, cuando esto es posible, se consiguen los resultados más brillantes. La terapéutica etiológica del asma debe dirigirse ante todo al elemento fundamental, es decir, al alergeno mismo, determinante de la respuesta asmática; pero ya hemos dicho en páginas anteriores que en la producción del asma no puede hablarse de una sola causa; aun siendo el alergeno el principal, existe en cada caso una constelación etiológica. A todos esos detalles clínicos, que nos revelan otros tantos factores determinantes, debe prestarse, como allí dijimos, una especial atención, y en el tratamiento

etiológico del asma debemos distinguir: a) el tratamiento etiológico fundamental (contra los alergenos causales), y b) el tratamiento etiológico accesorio (contra los restantes factores etiológicos).

A) El tratamiento etiotropo fundamental o antialergénico.

Emprender un tratamiento de fondo del asmático presupone un perfecto conocimiento por una detallada exploración del alergeno determinante, para lo cual nos serviremos de los métodos ya estudiados. Una vez conocido éste quedan, ante todo, dos grupos principales de medios de acción:

- a) Los encaminados a suprimir el contacto del sujeto con la substancia sensibilizante (sublata causa). Desalergenización.
- b) Los que tienden a impedir la respuesta alérgica, aun en presencia del alergeno, a hacer perder la sensibilización (adaptatio causa). Desensibilización.
- a) Los métodos de eliminación del contacto.—En algunos casos esto es muy fácil (por ejemplo, ante una única sensibilización alimenticia, a un animal determinado, etc.). Entonces el resultado terapéutico es de la máxima brillantez, desapareciendo todo el cuadro morboso a lo mejor de muchos años de fecha. Otras veces esta separación es difícil, bien por la naturaleza misma del alergeno causal (en el caso del polvo de la casa, del alergeno climático o profesional, etc.), bien por la existencia de sensibilizaciones múltiples, etc. Tendremos, pues, presentes una serie de medidas útiles en cada caso particular.
- 1) La evitación en los asmas de polen.—La práctica de esta evitación es más fácil en unos países que en otros. En América, por ejemplo, en los casos autumnales, debidos sobre todo a las plantas del género Ambrosía, ésta es muy difícil por la gran difusión que tiene dicha planta. En cambio, en España y en otros países la evitación es más fácil, sobre todo para ciertas plantas (verbigracia, olivo, palmera), que tienen una distribución marcadamente local. Por esto, una vez conocida la planta causal del caso que tenemos ante nosotros, estudiaremos su extensión con el objeto de ver si puede o no hacerse una separación del contacto.

Las gramíneas en general, productoras de las formas primaverales, se suelen hallar muy extendidas; en toda España hallamos phleum, dactylis, poa, cereales, etc., que son las causas más frecuentes. Solamente en los sitios fríos o, sobre todo, pasada cierta altura, estas plantas o no existen o son muy escasas. De aquí la oportunidad del empleo del clima de altura durante la estación en los casos de fiebre del heno. En la práctica las cosas no son muy sencillas a veces, o bien porque existan más sensibilizaciones, o bien porque el género de vida, la posición del enfermo, etc., le impidan poder hacer esta cura; cuando se trate de una sensibilización polínica exclusivamente, bien comprobada, y los accesos sean de asma intenso muy perturbador para el enfermo, siempre que su posición lo permita debemos aconsejar, aunque al tiempo se hagan los restantes tratamientos, la cura de altura. Algunos enfermos nuestros, en estas condiciones, han resuelto el problema de su polinosis simplemente con ello. Por propia observación un enfermo nuestro, cuyo hijo tiene también asma de heno, hace muchos años que tiene solucionada su enfermedad de esta manera: cuando comienza a sentir algún síntoma sube a un sitio alto de Sierra Nevada y no baja hasta que llega el verano; con ello hace muchos años que prácticamente no está enfermo. Cuando la alergia polínica respiratoria no se manifieste sino simplemente por coriza espasmódico, y éste no sea muy molesto, como quiera que el padecimiento solamente se tiene un par de meses al año, puede prescindirse de la cura de altura.

En los enfermos en que no pueda o no consideremos indispensable hacerse este traslado, puede aconsejarse una serie de medios que, si no son totalmente desalergenizantes, al menos disminuyen la intensidad del contacto. Por algunos se ha aconsejado la llamada cura de "ambiente frío" durante la estación. El efecto no sería del frío, que en todo caso podría actuar como perjudicial, sino más bien del hecho de estar la habitación sin contacto con el exterior y, por consiguiente, el aire libre de alergenos. Es, en efecto, conveniente cuando se pueda limpiar la habitación, más bien a la caída de la tarde, cuando el polen en el aire es menos abundante, y conservar las ventanas bien cerradas el resto de las veinticuatro horas. Dormir con las ventanas el resto de las veinticuatro horas.

tanas abiertas o ventilar excesivamente la casa por las mañanas, es evidentemente perjudicial a estos enfermos.

Hay muchos casos de sensibilizados a los polen que tienen sus ataques dentro de la ciudad donde viven, por llegar fácilmente y en suficiente abundancia los polen; pero, en cambio, hay otros sujetos que no tienen ataques sino cuando salen al campo, pues aunque exista su polen en el aire de la ciudad es en proporciones muy bajas. Un enfermo nuestro, que sólo tenía sus ataques cuando jugaba al polo, y resultó sensible al phleum, los tenía porque lo hacía en un campo próximo a Madrid rico en esta planta, mientras que en Madrid no tenía los ataques porque, aunque en su aire existe este polen, según las observaciones de Sánchez Cuenca y mías, no es en ella suficiente abundancia para su grado de sensibilidad. Por esto, en dicha época debemos procurar también que el enfermo salga poco al campo, sobre todo por las mañanas, y viva más bien dentro de la población. Por otra parte, ya sabemos cómo un paroxismo crea el Bahnung para otros sucesivos, y así ocurre que el enfermo, que por permanecer algún día en medio más abundante en polen tiene accesos, ulteriormente los tiene también en la ciudad por haber aumentado su sensibilidad. Los días de sol y de aire es cuando sobre todo el paciente deberá evitar ir al campo. Con estas reglas puede distanciarse más la aparición de accesos o disminuirse su intensidad.

Pero algunas veces, bien por una intervención quirúrgica (por ejemplo, de cataratas) es preciso evitar a todo trance los ataques, y entonces puede recurrirse a diferentes métodos; por ejemplo, la cámara libre de alergenos, las máscaras o los filtros, que luego describimos. Scheppegrell recomienda poner en las ventanas del enfermo una tela empapada de agua con el objeto de que el polen no penetre, sino que quede adherido a la tela. También se han empleado las piezas nasales o las máscaras con semejante filtro de tela y, en último lugar, el empapar con pomada o una pulverización o algodones empapados en aceite la mucosa nasal; puede con ello no solamente evitarse el contacto de la mucosa directamente con el polen, sino además detenerle e impedir su ulterior progreso dentro del árbol respiratorio.

2) En los casos de origen animal.—Distingamos cuando se

trate directamente de la presencia del animal o de alguno de sus productos (lana, plumas, pieles, etc.). En el primer caso, muchas veces basta la supresión del animal. Esto ocurre, por ejemplo, dando lugar a un éxito grande en sensibilizados a un perro, un gato, etc., existente en la casa. Pero muchas veces el problema es más complejo: por ejemplo, en el caso de un aldeano sensible a las gallinas que tiene o a las palomas de un palomar vecino, o bien a los caballos, las ovejas, las cabras, las vacas, etc. Pasa aquí como en todo caso de asma profesional o de la vivienda: hay que contrapesar las ventajas y los inconvenientes, advertir al enfermo cuál es la causa de sus ataques e instruirle sobre el hecho de que solamente abandonando del todo el contacto es segura su curación, que con otros medios puede lograrse también esto, pero el resultado es más inconstante. A veces la separación puede ponerse en práctica porque al enfermo no le importe cambiar de residencia o de profesión; pero en otras ocasiones, en que lleva su vida totalmente ligada al sitio donde abunda el alergeno y le es completamente imposible separarse de allí, esto no puede, naturalmente, hacerse. Procuraremos en estos casos evitar la intensidad del contacto: alejamiento del gallinero, verbigracia, o evitar en absoluto la entrada en el mismo, en el palomar, etc., según el caso. Es también muy útil en estos casos la separación, aunque no sea más que temporal, de vez en cuando, de su ambiente habitual. Algunas veces con estas medidas restrictivas simplemente y el tratamiento de sensibilizante, se consigue la curación clínica del enfermo; pero cuando los accesos insistan a pesar de todo, será el momento de colocar al enfermo en el dilema de un cambio de medio o la resignación a persistir enfermo. La medida radical no la tomamos sin antes convencernos por un cambio de ambiente temporal, de que desaparece así toda molestia.

En los sujetos sensibles a las plumas, lana, pieles, etc., debe hacerse un estudio detenido del enfermo para averiguar si verdaderamente es sensible a estos productos o a su infestación secundaria o al depósito en ellos de los alergenos del clima o de la casa. En tanto que en el primer caso deberá buscarse una substitución para los materiales de relleno, evitando para siempre las almohadas de lana o de pluma, las pieles, etc., y con ello

se logrará la desaparición de todo síntoma; en el otro caso, con esto se conseguiría algún beneficio de momento, pero después la sensibilización al alergeno climático o al polvo de la vivienda haría reaparecer los síntomas como al principio.

La desensibilización en estos casos es conveniente, aunque no indispensable, cuando se ha conseguido que el enfermo pierda todo contacto con su alergeno; cuando esto no sea posible es cuando la desensibilización debe hacerse, sobre todo conviniendo que, mientras se hace, el enfermo se halle una temporada fuera de ese medio (en una clínica, en un hotel, en otra casa, etcétera).

3) En los casos de polvo de la casa, de diferentes orígenes.— Sin que se sepa siempre el porqué, ocurre que hay casa que tiene una gran riqueza de alergenos. Algunas sí se sabe a qué atribuir esto, pero otras no.

Conforme hemos dicho anteriormente, en algunas casas la potencia alergénica del polvo está condicionada por un foco próximo: una fábrica de harinas, un palomar, el establo, una tienda, el almacén de granos, etc., etc. Todas estas casas deberán investigarse bien, único modo de hacer una desalergenización efectiva. Como se comprende, nada conseguimos con limpiar bien la casa o con trasladar al enfermo cuando en la nueva casa se hallen las mismas condiciones. Enfermos sensibles al polvo del palomar, del gallinero, de la cuadra, etc., bastará cuando sea posible suprimir éste después de bien limpio para que tolere bien la casa, o bien trasladarse a otra casa que no tenga ni en sus proximidades esos anejos; debe cuidarse mucho de la desalergenización previa de los muebles, colchones, almohadas, mantas, etc., por los métodos que luego diremos, porque muchas veces se lleva el alergeno mismo al hacer el traslado. Téngase presente que en enfermos sensibles a un anejo de la casa, por ejemplo, a una tienda, hemos observado que, aunque se traslade de casa, si todo el día permanece en el medio alergénico puede insistir en sus ataques. En este caso, como en todo asma profesional, no hay más remedio nuchas veces que sacrificar la profesión a la salud, sobre todo una vez visto que los medios de desensibilización específica y anespecífica y los restantes tratamientos quedan sin resultado alguno.

Otras veces no sabemos cuál es la naturaleza del alergeno casero, ni siguiera su procedencia; pertenecen estos casos a aquellos que va hemos estudiado, en los cuales la reacción positiva, tanto la que obtenemos con el polvo de su misma casa, como con el de otra casa cualquiera también rica en alergenos; en resumen, podríamos decir que una casa tiene tanta más potencia alergénica cuanto más polvo contiene, no dejando de reconocer que unos polvos tienen más poder sensibilizante que otros. Hay una serie de medios que tienden a desalergenizar la vivienda en general y muchas veces tendremos que ponerlos en práctica. Hay casos en los cuales basta el cambio de casa para que desaparezca todo síntoma; páginas atrás he descrito algunos de éstos; entre nuestras observaciones, casi siempre, la casa donde aparecían los ataques era vieja, tenía más muebles, más telas, etc., y, en cambio, en otras casas no pasaba lo mismo. Entonces podemos hacer al enfermo que cambie de vivienda y con esto simplemente desaparece todo síntoma, a condición de disponerla v amueblarla en cierta forma; muchas veces no es preciso abandonar la vivienda (cuando no existe un foco anejo de los antes citados), basta con tomar ciertas medidas, que estudiamos a continuación.

Instalaciones de la casa.—La casa conviene que sea nueva o que esté bien blanqueada, evitando moradas en las cuales haya rincones, doblado con suelo de tablas por el cual pueda pasar polvo a la vivienda; vigas, pared irregular, etc. Nada tan beneficioso a estos enfermos como unas habitaciones de paredes lisas y recortadas. La limpieza debe ser muy meticulosa y debe efectuarse, antes de la instalación en ella del enfermo, muy completamente, y la limpieza diaria aprovechando momentos en que el enfermo se halle ausente de allí, conviene cuando sea posible hacerla con aspiradores que permiten una depuración más completa y no extienden el polvo en el aire; sacudir los muebles, barrer los suelos sin mojarlos, etc., es muy perjudicial a estos casos; si no hay posibilidad de emplear un aspirador se recomendará barrer siempre sobre suelo húmedo o con serrín, y limpiar los muebles con un paño; ello es que se evite en absoluto la acumulación o la difusión del polvo.

La importancia grande del mueblaje exige que nos detenga mos un momento a este respecto. El amueblado debe ser lo más esquemático y sencillo posible; hay que huir en absoluto de los muebles con relleno de cualquier clase; si se tiene alguno de éstos (chaisse-longue, meridianas, divanes, butacas tapizadas, etcétera) debe desecharse en seguida, porque, según hemos dicho, es muchas veces en ellos donde el acúmulo de polvo a lo largo de los años o la infestación produce los accesos. Conviene el mueble moderno, sencillo, de madera o de metal fácilmente limpiable y en el que nada de polvo puede ocultarse. En la alcoba no se precisa otra cosa que una cama, una mesita y una o dos sillas, todos estos muebles de las características enunciadas. Se evitarán también los cortinajes gordos, forrados, que son otros tantos sitios donde el polvo se recoge, así como también los tapices espesos, las alfombras, mucho más todavía el esterado, etc.

La cama.—À todo asmático de este tipo es indispensable cambiarle las ropas de la cama; deben deshacerse los colchones y las almohadas y probar su sensibilidad al polvo y a la lana; solamente si con ninguna de estas cosas aparece reacción positiva, o en su defecto, si al hacerle estar en contacto con ella no percibe ningún síntoma morboso, puede utilizarse de nuevo después de bien lavada y sacudida la lana; en lo sucesivo deberá renovarse con frecuencia este lavado. Si el enfermo fuera sensible a la lana, se substituiría por la crin vegetal, bien limpia también, y limpiando el colchón con cierta frecuencia. Muchos asmáticos no toleran ésta y, en cambio, toleran mejor la lana; a otros les van mal ambas cosas; lo más frecuente es que se hallen bien al poco tiempo de ser perfectamente limpios los colchones y almohadas, volviendo después a encontrarse peor; se trata de una infestación que se renueva y a la que sólo podemos combatir con frecuentes lavados. También pueden emplearse las llamadas plumas metálicas, recientemente ideadas, o simplemente dormir sobre un colchón metálico semejante a los sommiers, no excesivamente tenso, con una pieza gorda de lana (por ejemplo, dos mantas), suficiente, pasados los primeros días, para poder dormir cómodamente y evitar el depósito de alergenos. Las almohadas lo mismo; de todos los materiales, los que menos convienen son las plumas; los edredones, almacén muy frecuente

de polvo alergénico o sitio de infestación, son muy frecuentemente focos de las crisis y deben ser omitidos siempre.

Todos los sitios sospechosos de almacenamiento de polvo deben ser destruídos o bien limpios; los libros, por ejemplo, son muchas veces origen de estos fenómenos; conviene por esto limpiarlos bien, sacarlos fuertemente, hacer una perfeta limpieza de los estantes, etc.

En resumen: es preferible hacerle al asmático mudarse de casa, que reúna las condiciones de paredes muy lisas, limpieza fácilmente muy completa, buena ventilación, supresión de cortinajes, alfombras, tapices, simplicidad en los muebles, que no deben tener relleno y deben ser fácilmente limpiables; cama sencilla de metal, con ropas de cama cuidadas. Cuando se trate de una casa vieja que el enfermo no puede abandonar, deberá hacerse el arreglo preciso para que reúna las condiciones adecuadas ya expuestas.

Ventilación.—Así como en los asmas polínicos la mayor ventilación empeora al enfermo, en los otros tipos de asma es ésta indispensable; el establecimiento de una corriente de aire, puesto que en unidad de aire hay tan poquísimos alergenos, equivaldría ya, evitando su deposición, a un cierto grado de desalergenización; cuando la temperatura exterior no se oponga a ello, debemos procurar la entrada y salida de aire.

Es también útil que el enfermo no permanezca excesivo número de horas en su casa; como v. Leeuwen ha probado, el enfermo que pasa un cierto número de horas todos los días fuera del contacto con el alergeno, puede permanecer sin síntomas aunque el resto del tiempo esté en su medio.

4) En los asmas de clima.—En el asma ligado a un clima, es absolutamente inútil muchas veces todo intento que se haga; ante esto tendremos que aconsejar al enfermo el cambio de residencia; como ya hemos dicho, son habitualmente los sitios bajos y húmedos, con suelo terroso vegetal, las costas, etc., los lugares donde es más frecuente el asma, posiblemente por desarrollarse allí más fácilmente los hongos y los ácaros infestantes. En cambio, los sitios altos y secos (meseta castellana, la Sierra, etc.) tienen en menor cuantía estos alergenos; en

ocasiones es preciso el traslado al clima de altura, de montaña, donde pueden desaparecer totalmente los accesos.

La limpieza perfecta de la casa y la disposición que hemos indicado antes basta, según he visto algunas veces, para hacer desaparecer todo síntoma en un asmático para los alergenos climáticos. Es que, según ya dijimos, los alergenos del clima mismo parecen condensarse en la casa, sobre todo en cierto tipo de muebles, con cuya destrucción la concentración de los alergenos puede no ser suficiente para desencadenar accesos. Enfrente del fracaso de estos medios no queda otra disyuntiva que ésta: o el abandono del clima o el empleo de los medios especiales de desalergenización, que estudiamos a continuación, y que son, en resumen, las cámaras libres de alergenos, los filtros, las máscaras.

La cámara libre de alergenos de sistema de Storm v. Leeuwen.-La cámara ideada por S. v. Leeuwen y el ingeniero Einthoven obedece al siguiente fundamento: recoger el aire de lo alto, con lo cual la cuantía de alergenos es mucho menor, y hacerle entrar por un ventilador en un sistema de tubos que vienen a parar a las cámaras, donde se hallan los pacientes; este aire debe ser aún depurado de los alergenos que contenga, para lo cual pasa por una cámara frigorífica, donde se pone a temperatura de -5°, helándose el agua existente en la atmósfera y quedándose con esta agua las substancias, por finas que sean, que irán en suspensión en el aire. De allí el aire que emerge es ya puro y seco, pero frío, por lo cual pasa antes por los dispositivos de calentamiento, a fin de lograr una temperatura de alrededor de 20°, entrando así ya en la cámara. El aire de la cámara es, pues, sin alergenos, seco y templado, cuidándose por el cierre hermético de que no penetre otra clase de aire en ella. La habitación misma está muy sencillamente instalada, con cama metálica y colchón de crin o de plumas metálicas y con una mesilla de noche, también metálica; las paredes y el techo cubierto de una substancia "eternita", a base de amianto y pintado. Las cubiertas de la cama, etc., son esterilizadas siempre, y el enfermo, al entrar en la cámara, se desnuda en otra habitación y entra allí solamente con las ropas de dormir.

Cómo se pone en práctica el método de construcción cuyo

fundamento hemos marcado, no es cuestión de detallarlo ahora; en la cámara instalada se pone una torre metálica que sostiene el tubo de 0,5 m. de ancho y 35 m. de altura para recoger aire

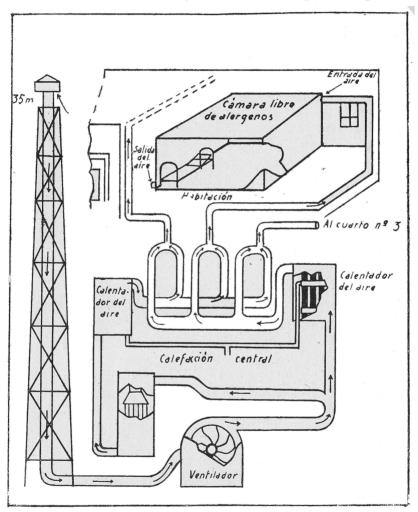


Figura 84.-La cámara libre de alergenos de S. v. Leeuwen.

más puro y menos alergénico desde luego; la figura 84 reproduce en esquema el plano de la cámara donde observamos los dispositivos principales; como el agua atmosférica se condensa en hielo, a la larga debería obstruirse el tubo de paso del

aire; para evitarlo, automáticamente, cuando el conducto se estrecha, entra en circuito un dispositivo eléctrico de calentamiento que hace fundirse el hielo y limpia de él la cámara; al acabar esta fusión y tener entonces una temperatura aproximada de 1º vuelve a suprimirse el calentamiento y a funcionar la cámara frigorífica; el tiempo que se tarda en el deshielo es cuando únicamente está suprimido el ingreso de aire en la cámara.

Las cámaras privadas, para instalar en cada casa.—Posteriormente estos autores han tratado de adaptar el método de forma que pudiera hacerse la instalación en toda casa, con el objeto de que el asmático se trate en su misma vivienda y sin alterar su vida. S. v. Leeuwen y Tissot Van Patot han publicado ulteriormente sus resultados con dichas instalaciones. El fundamento es algo semejante: se trata de hacer penetrar, sin necesidad de la alta chimenea, aire depurado de alergenos, seco y templado. Lo primero se logra quemando el aire, y lo mismo sirve para calentarle, sin lo cual la fuerte ventilación lograda con un motor eléctrico haría percibirle como una corriente; la cámara resulta al alcance de algunas personas solamente, por el precio que alcanza. Más recientemente. S. v. Leeuwen ha modificado aún más y mejorado estas cámaras para la vivienda privada, habiendo descendido notablemente su coste; constituyen todavía, sin embargo, una cosa cara y, como luego veremos, a nuestro parecer sustituíble por otros medios (filtros).

Utilidades de las cámaras libres de alergenos.—Los enfermos sensibles al polvo de la casa o a los alergenos climáticos introducidos en la cámara en elevado tanto por ciento, quedan, desde que permanecen en ella, sin ataques; esto que, como hemos visto, constituye una prueba de la hipótesis de Leeuwen, es muy útil, tanto desde el punto de vista terapéutico como desde el diagnóstico. En efecto: existen, según nuestra experiencia, enfermos asmáticos sensibles a alergenos climáticos y de la vivienda que, sin embargo, no nos dan reacciones positivas, y de la misma manera ocurre que después de obtener una reacción positiva nos interesa comprobar que es ésa la sensibilización principal. En ambos sentidos, la cámara libre de alergenos es muy interesante como elemento diagnóstico: el enfermo que introducido en la cámara libre de alergenos queda sin accesos, es evidente-

mente sensible a un producto de su casa o del clima; entonces podemos nosotros distinguir si el enfermo queda libre de síntomas solamente por el ingreso en la clínica, aunque se abastezca su cuarto con aire no depurado; en este caso es evidente que la sensibilización era a algún elemento de la casa (polvo ingenere, plumas, almohadillado de los muebles, algún animal casero, polvos industriales, etc.). En cambio, a veces es solamente ventilando con aire libre de alergenos como el enfermo se halla bien; entonces se trata más propiamente de un asma climático. Hay enfermos que, a pesar de estar en la cámara, no mejoran, y entonces, o no corresponden a los asmas de polvo, o tienen alguna otra sensibilización alimenticia, v. gr., que debe interpretarse al tiempo. S. v. Leeuwen propone en estos casos la cura de ayuno de uno a dos días; si el enfermo queda sin asma, evidentemente había factores alimenticios.

Aparte de su notable interés diagnóstico, tiene su principal utilidad desde el punto de vista terapéutico.

Empleo terapéutico de la cámara de v. Leeuwen.—Si el asmático tuviera que permanecer constantemente dentro de la cámara libre de alergenos, sería un grave inconveniente y limitaría su importancia terapéutica, porque ya se comprende que aunque un asmático celebre estar sin sus accesos, queda inutilizado desde el momento que tiene que vivir dentro de la cámara; en ese caso sería cien veces preferible el traslado de clima o limitar su uso a los grandes accesos. Pero lo interesante es que basta a un asmático estar un cierto número de horas fuera del contacto con los alergenos para hallarse bien el resto del día. La cantidad de horas que un asmático precisa estar en aire libre de alergenos para quedar sin síntomas el resto del tiempo, es variable según cada caso. En general, cuanto más rico sea el medio en que vive en el alergeno causal, tantas más horas tiene que estar en la cámara. Pero esto puede determinarse en cada caso particular por una serie fácil de tanteos.

Los asmáticos, una vez diagnosticados y después de suprimidos sus ataques, y atendiendo a las demás cosas que haya que hacerles, pasarán en una cámara libre de alergenos el tiempo que necesiten y con ello se quedan sin ataques prolongadamente. La experiencia de v. Leeuwen alcanza en una de sus publica-

ciones la cifra de 600 asmáticos tratados así, y los resultados fueron los siguientes: en el 74 por 100 de los casos, dentro de los dos a tres primeros días de estar en la cámara quedaron libres de ataques, 16 por 100 mejoraron visiblemente a las dos y tres semanas, y 10 por 100 fueron refractarios al método. En sus observaciones posteriores estas cifras se han mejorado notablemente todavía. En las instalaciones en las casas de asmáticos, concluyen v. Leeuwen y v. Patot que, de 25 casos en los que se hicieron bien, se consiguió un total resultado en 23 casos, otro con mejoría y solamente uno de fracaso. Téngase presente que por el sitio en que viven estos autores casi todos sus casos de asma son de clima; no así entre nosotros.

Para v. Leeuwen, los casos que mejoran en la cámara libre de alergenos también manifiestan mejoría simplemente con aire tomado de las alturas aunque no esté depurado por el enfriamiento; la causa de ello es que a más altura la cantidad de alergenos existentes en el aire es muy pequeña, y solamente cuando éstos se concentran sobre los muebles, etc., es cuando producen los accesos; esta misma idea profesamos nosotros, según nuestras observaciones anteriormente expuestas. El sujeto que vive en un clima alto y seco está en una cámara libre de alergenos prácticamente, y hacer allí semejante instalación sería absurdo. Madrid, por ejemplo, supone una notable mejoría para todos los asmáticos de clima procedentes de ordinario de sitios más bajos y húmedos; así vemos muchos de éstos que cuando vienen de fuera a consultarnos nos declaran que desde que han venido no tienen ya ataques; en cierto modo, constituye para ellos la capital como una cámara con un aire más pobre en alergenos. Algunos de nuestros asmáticos son procedentes de barrios húmedos de Madrid (próximo al Manzanares), y basta su entrada en la clínica para que queden sin ataques.

Crítica de la cámara libre de alergenos.—Las razones expuestas permiten ver claro cuáles son los factores curativos de estas cámaras sobre los asmáticos.

a) El principal de todos es la desalergenización de la cámara, aunque el aire que penetre siga teniendo alergenos. La vivienda de casi todo asmático contiene, no sólo en los casos de asma de vivienda, sino aun en los que podemos llamar propia-

mente asmas climáticos, los alergenos concentrados en los muebles y en el material infestable; de aquí que la supresión del contacto con ellos y su sustitución por otro aire perfectamente depurado se traduzca de momento ya en una notable mejoría; para nosotros, por lo menos en un 50 por 100, el beneficio de la cámara es por su instalación especial; hasta que los alergenos del clima tornen a llenar los muebles ha de pasar mucho tiempo; en los asmáticos caseros, como antes decíamos, deben en su casa misma tenerse presentes todos estos hechos: disponer una habitación en esta forma de mobiliario, limpieza, desinfección de las ropas de cama, etc., etc., es muchas veces ya tener una cámara libre de alergenos.

- b) La depuración del aire; es sin duda también un elemento importante, pero su importancia depende de la cuantía en dichos alergenos del aire; por ejemplo, en un sitio bajo y húmedo, y más todavía si es una ciudad, el aire contiene más alergenos y es más precisa esta depuración; en sitios de altura media y sobre todo si el sujeto vive en un piso alto y de las afueras o en el campo, la depuración no es absolutamente necesaria; bastaría entonces con la habitación dispuesta en la forma que hemos dicho. Si calentamos la habitación, disminuímos así la humedad del aire, por lo cual éste puede ser un buen medio auxiliar.
- c) La temperatura constante del aire y su sequedad es otro resultado favorable de la cámara; la producción de hongos es, como se sabe, mucho más difícil si el ambiente está seco; en los climas o en las casas muy húmedas la necesidad de secar el aire puede ser imperiosa: el calentamiento suficiente es muchas veces bastante para lograrlo.
- d) El factor psíquico; no puede pensarse de ninguna manera que los efectos de la cámara libre de alergenos sean única y exclusivamente sugestivos; pero no cabe duda que este factor, que tanta importancia reviste en la clínica de los estados alérgicos, debe tenerse también presente. En la clínica el enfermo se halla más próximo al médico, sabe que se le está estudiando más detenidamente, le consta que tiene a su alcance los remedios más prontos en el caso de acceso, y además se entera de que va a respirar un aire puro templado; el ambiente es tranquilo, uni-

forme, etc.; todas estas causas ayudan evidentemente a los efectos terapéuticos.

En resumen: como vemos, la cámara libre de alergenos es un progreso notable; merced a su empleo se han podido averiguar una porción de hechos interesantes, que constituyen el núcleo de los notables trabajos de v. Leeuwen; en ella se hallan compendiados muchos factores lógicamente útiles en el tratamiento de estas enfermedades. Pero al tiempo no resulta indispensable. Será un eficaz substitutivo casi siempre instalar una habitación con el cuidado mismo que si fuera una cámara libre de alergenos: dotarla de aire suficiente, si es preciso con un ventilador; calentarla para tener aire seco y templado, y si es posible, colocar esta vivienda en sitio alto o en un piso elevado y a las afueras si es en una ciudad, y ya se tiene suficiente muchas veces; otras no basta esto, sobre todo si se trata de un clima bajo y húmedo, y entonces es preciso poseer un método de renovación y depuración del aire. Pero la cámara no precisa posiblemente el dispositivo más complicado y costoso de v. Leeuwen; la depuración del aire puede hacerse por filtros semejantes a los ideados por Cohen, Peshkin y Beck, Frankel y Levy, nosotros, etc.

Nuestra experiencia directa con la cámara de v. Leeuwen es hasta el presente nula; no la poseemos por haber seguido la orientación que hemos trazado antes y tendido a la filtración del aire cuando se ha creído necesario; aceptamos, sin embargo, las conclusiones del autor, corroboradas por cuantos la han empleado (v. Rhunstruck).

La cámara de Leopold y Leopold.—Con semejante objeto, y poco después de la primera comunicación de Leeuwen sobre el particular, estos autores publicaron la construcción de una cámara con la que habían hecho sus primeros ensayos; consta ésta de una habitación amueblada ad hoc, que tiene puertas y ventanas con cierre hermético; la única llegada de aire se hace desde una pequeña cámara adjunta, en la cual existe un sistema lavador del aire que le priva totalmente de partículas en suspensión y de dispositivos que permiten regular la temperatura y la humedad del aire que entra; con dicho aparato, cuyos detalles

no queremos describir ahora, se obtendrían resultados semejantes a los de v. Leeuwen en los asmas de polvo en general.

Los sistemas de filtros: Fundamento general.—En resumen, estos métodos substituyen la construcción de la cámara de alergenos por un sistema de filtración de aire en cuya virtud éste ingresa libre de alergenos también; se harían aquí innecesarios los cierres herméticos de las puertas para lograr el perfecto aislamiento del aire de la cámara, porque tratándose de un aparato que inyecta el aire en el cuarto, establece una corriente en cuya virtud hay mayor presión dentro de la habitación que fuera, y el mismo aire tiende a salir a las demás habitaciones e impide la entrada de aire de fuera; el problema se simplificaría mucho, porque todo sería poner un filtro en la ventana de la alcoba del enfermo, sin más instalación. Los métodos empleados para poner en práctica estos principios han sido varios; los principales son los que siguen:

El filtro de Cohen.—Es en esquema un ventilador que inyecta el aire del exterior al interior de la habitación, pasando previamente este aire por unos filtros donde dejarían las partículas en suspensión. Todo el dispositivo va montado en una cubierta de conjunto, con un aspecto semejante al de una salamandra de calefacción, y la entrada del aire se hace por una chimenea que se enchufa en la misma ventana del cuarto; el motor del ventilador se mueve por electricidad; basta, por consiguiente, enchufar en la ventana el tubo de toma del aire exterior y en la corriente eléctrica el enchufe del ventilador.

El autor aconseja su método principalmente para los enfermos de polinosis durante su estación; el tiempo que necesita el enfermo permanecer en el aire libre de polen para no tener manifestaciones durante el día es variable, pero alrededor de ocho a catorce o dieciséis horas si se trata de enfermos sometidos a un tratamiento desensibilizante preestacional, con ocho horas hay bastante; puesto este aparato en la alcoba y tenido en marcha mientras el sujeto duerme por las noches, sería suficiente para hacer desaparecer los síntomas.

El aparato tiene varios inconvenientes, comprobados por la experiencia de otros autores (Kahn, Peshkin). En primer término hace demasiado ruido y transmite al suelo la vibración del

motor, lo cual le hace desagradable; en segundo término, el polvo aéreo se acumula en la bolsa del filtro, y a la larga, sobre todo siendo cálido el tiempo, sufre procesos de descomposición que despiden olores desagradables; por otro lado, si el filtro no marcha absolutamente bien, el aire que pasa por ese depósito de alergenos podría más bien enriquecerse en ellos; todos estos inconvenientes hacen deseables modificaciones, algunas de las cuales ya se han hecho en otros modelos posteriores.

El dispositivo de Frenkel y Levy.—En fundamento semejante al anterior, utilizan estos autores un filtro que recibe el aire del exterior enviado por un ventilador y cuyo aire, una vez filtrado, pasa al interior de una cámara que posee una válvula de salida del aire; en esa cámara son introducidos los enfermos. Pero para casos en los que se piensa que el alergeno entra por la vía respiratoria, no sería precisa la cámara; bastaría, según ellos, con máscaras semejantes a las empleadas contra los gases asfixiantes, que tienen un tubo de inspiración que se conecta con el aparato de filtración. Un mismo aparato que termine en un tubo al que puedan insertarse varios conductores de inspiración para sendas máscaras, permitiría someter al tratamiento a varias personas a la vez.

Los autores utilizan su dispositivo con fines diagnósticos y terapéuticos. Desde el primer punto hacen como los Leopold en su cámara la introducción en el aire de la substancia que resultó ser el sensibilizante en las cutirreacciones; por ejemplo, un enfermo sensible a determinado polen se le hace la provocación con este polen introducido por el tubo de inspiración con el aire, y así con otros aeroalergenos. Ya hemos dicho en páginas anteriores cómo debemos pensar de estos métodos de provocación, no siempre de efectos inmediatos y, por consiguiente, de resultados a veces muy dudosos. También investigan la vía de penetración del alergeno en cada caso, según precisen estar en el interior de la cámara o baste con la máscara (penetración en el primer caso por la piel u otras mucosas); y aun dentro del grupo que se bastan con la máscara, distinguirían, descubriendo o no los ojos, la penetración nasal o conjuntival; así afirman haber visto desarrollarse los síntomas nasales de una polinosis, aunque el polen no penetró con la nariz conectada a la máscara, sino simplemente por la conjuntiva.

Desde el punto de vista terapéutico, hacen, como otros autores, curas de cierto número de horas, según el caso, en aire sin alergenos, con resultados buenos. El método no difiere en esencia del de *Cohen*, según vemos, si se exceptúa la posibilidad de bastar con un aparato para varias personas mediante el empleo de la cámara; la ventaja principal de estos métodos es, sin embargo, el ser económicos y ponerse a disposición de cualquiera, y en ese caso la máscara no tiene objeto, necesitándose el aparato personal, cuyos inconvenientes y ventajas son exactamente los mismos que los señalados del aparato de *Cohen*, puesto que al fin y al cabo son la misma cosa.

El aparato de Peshkin y Beck.-Recientemente estos autores, que han trabajado anteriormente con el de Cohen, cuyos defectos han criticado, han ideado otro aparato, consistente, en esencia, también en un ventilador y un filtro, pero cuya disposición ofrecería ventajas sobre los anteriores. El aparato puede ser colocado en una ventana y afecta la forma de una caja aplastada que, colocada en ella en posición vertical en la parte más baia, no estorba absolutamente nada; por la parte de fuera de la ventana sólo se ve la protección del ventilador contra las inclemencias del tiempo; por dentro todo está cubierto por una tapa a modo de persiana de tela metálica; si se quita esta tapa, se ve debajo una nueva bandeja que contiene el filtro de celulosa arrugado como un cierre metálico para aumentar su superficie; esta pantalla-filtro puede ser quitada, viéndose entonces debajo de ella el ventilador; el movimiento de éste se hace por un motorcito que se enchufa en la corriente. El aparato es mucho más sencillo; la pantalla debe cambiarse cada quince o veinte días, pudiéndose substituir por otra limpia, con lo cual se evitan malos olores; la ventilación es suficiente, y la depuración del aire se demostró como perfecta en el estudio de los portavaselinados puestos a la salida del filtro; marchando el motor a una velocidad media o pequeña, el ruido no existe, y aun en la máxima velocidad, se trata de un ruido nada molesto.

Nuestro método.—Lo principal es, según hemos visto, disponer la cámara donde el enfermo haya de permanecer, con paredes y techo lisos, pintado al óleo o estucado, sin cortinajes y con los muebles que ya hemos indicado anteriormente; las ropas de cama deben ser esteriliazdas y debe haber un dispositivo de calefacción que permita tener la habitación alrededor de los 18°. Es preferible que la habitación esté en un piso alto y, a ser posible, en las afueras de la ciudad; con esto y mantener la habitación exquisitamente limpia, es, en un procento muy alto de los casos, suficiente para evitar hacer desaparecer asmas de polvo a veces de muchos años de fecha.

En algunos casos es precisa además la filtración del aire; éste es el caso de los asmas de polen, desde luego, y es también en los casos en los que el enfermo vive en un medio rico en alergenos; en estos casos hacemos instalar un dispositivo de filtro en la ventana.

Yo he ideado un aparato, en unión de mi hermano, el ingeniero E. Jiménez Díaz (1), que se ha encargado de su construcción; en él, el aire tomado por un ventilador es enviado sobre un filtro de celulosa, donde queda el polvo, y pasa al interior de la habitación; el motor tiene un reóstato que permite diferentes velocidades, según las necesidades de ventilación; dicho motor es casi absolutamente silencioso. Cuando en la habitación existe calefacción, ésta es suficiente para mantener caliente la atmósfera y suficientemente seca; cuando ésta no exista o fuera insuficiente se podría poner un dispositivo adicional anejo a un tubo de salida del aire; éste pasa por dicho tubo, que se halla en forma de serpentín en el seno del calor engendrado por una estufita de gas; el aire así obtenido es seco y el enfermo no siente la ventilación como corriente de aire. Los filtros son fácilmente limpiables, debiendo hacerse esta operación en ausencia del enfermo y metiendo el filtro en una bolsita que se traslada para limpiarse fuera de la habitación, cuidando mucho que no difunda en absoluto el polvo; la limpieza de los filtros débese hacer con cierta frecuencia-alrededor de una vez por semana—, dependiendo, sin embargo, esto de la riqueza en alergenos y del tiempo que marcha. En general, basta con que el en-

⁽¹⁾ Actualmente estamos aún en modificaciones de este aparato para suprimirle ciertos inconvenientes y ponerle al fácil alcance de todos los enfermos que le precisaren.

fermo, después de la cena, quede en su habitación, poniendo en marcha el aparato después de cerrar la puerta y ventanas, durmiendo allí y permaneciendo, por tanto, alrededor de diez a doce horas; en el caso de accesos persistentes, debe sometérsele a uno o más días enteros de permanencia, viendo luego de reducir gradualmente el tiempo hasta que se llegue a la tolerancia. Insistimos una vez más, sin embargo, en que muchas veces no es precisa la instalación del filtro teniendo presentes las restantes reglas.

Resultados.—La desalergenización en los asmas de polvo, cuyos fundamentos debemos sobre todo a S. v. Leeuwen, constituye el mayor progreso en el tratamiento de estos asmáticos. Un procento muy alto queda libre en absoluto de síntomas, pudiendo volver a su anterior actividad. En otros casos de asma de polvo la desalergenización exige simplemente la supresión del foco (establo, fábrica, etc.), como antes dijimos; todo depende de una buena observación y un buen diagnóstico causal, que es la clave del éxito. Rara vez hará falta echar mano de los filtros y cámaras si nos atenemos a los consejos dados de desalergenización.

Debemos también advertir que en todo asmático, aunque su sensibilización sea otra, debe evitarse la vivienda vieja, polvorienta, que no pueda fácilmente limpiarse, y aunque la desalergenización de la vivienda no se lleve con tanto detalle, se debe procurar que ésta sea pobre en alergenos; ya hemos estudiado, en efecto, la facilidad con que un sujeto sensible a una substancia se hace secundariamente a otra, y, por tanto, no es de extrañar que estas precauciones se deban llevar a cabo en evitación de una sensibilización ulterior, más difícilmente de tratar una vez ya establecida.

5) La supresión en los asmas alimenticios. — En realidad, tiene la misma significación que la desalergenización del medio que hemos anteriormente estudiado; la supresión de determinados alimentos en algunos asmáticos, convergen al mismo objeto: la supresión del contacto con los alergenos.

Existen influjos alimenticios posibles en todos los asmáticos, aunque sean de cualquier otro origen, por lo cual deberemos distinguir la manera de llevar a cabo la alimentación en cualquier asmático de origen no alimenticio, en los asmáticos de una determinada sensibilización y en aquellos otros casos difíciles en los que posiblemente existen sensibilizaciones múltiples.

La alimentación de los asmáticos en general.

Hoy por hoy, los tres elementos que deben guiar la alimentación de los asmáticos son los siguientes:

- 1.º Dieta adecuada al estado de nutrición del enfermo.— Existen, en efecto, asmáticos obesos y asmáticos delgados, debiendo nosotros tener presente este dato, sin que se sepa bien por qué en asmáticos obesos se contribuye a mejorar el asma con una cura de adelgazamiento—luego mencionamos un caso muy demostrativo—y en los delgados con una cura de engorde; la proporción de unos a otros principios inmediatos debe ser adecuada al fin que nos proponemos, de engorde, de mantenimiento o de adelgazamiento, teniendo siempre presente que dentro de esto el enfermo debe recibir suficientes hidrocarbonados.
- 2.º Disminución de purinas en la dieta.—Con los datos que dimos en el capítulo XI se comprende, sin insistir más en ello, la importancia que reviste tener esto presente; en muchas ocasiones el influjo perjudicial del alimento sobre un asmático, de cualquier origen que sea, es debido simplemente a las purinas de la dieta.
- 3.º La evitación de la histamina de los alimentos.—También hemos ya dejado sentado cómo este factor puede ser de importancia.

Teniendo presentes estos tres principios esenciales, podremos trazar unas reglas primeras de alimentación en general de los asmáticos, variables después según el estado digestivo, de nutrición, etc., en cada caso.

Debemos suprimir principalmente a estos enfermos: los mariscos, pescados de los llamados azules, pescados no frescos, quesos fermentados, conservas, embutidos, caza de pelo, carnes faisandés, cecinas, vísceras, como riñones, hígado y, sobre todo, mollejas (timo, por su riqueza en purinas).

De productos animales solamente permitiremos carnes frescas, no haciendo distinción entre las llamadas carnes blancas y las rojas, sino si acaso en el sentido de ser más perjudiciales las primeras por contener más purinas (pollo, pichón, ternera, etc.). Lo principal es que la toma de carne sea de preferencia en la comida de mediodía y su cantidad no rebase los 100 gramos aproximadamente. Es, en efecto, sabido que, aparte de las purinas contenidas en toda carne, la ingestión de estos alimentos produce una elevación de ácido úrico, posiblemente debida a un efecto irritativo sobre el metabolismo endógeno del úrico (Reizharnsäure, Joel); sus efectos nocivos son siempre menos manifiestos cuando la toma de carne se hace durante el día, según las observaciones de Umber y sus colaboradores.

El mínimo proteico puede quedar satisfactoriamente cubierto con esta cantidad de carne, a la que puede además añadirse, salvo en caso de una sensibilización especial, huevos (uno o dos en las veinticuatro horas) y las proteínas vegetales.

Los vegetales son el elemento principal en la alimentación de los asmáticos; convienen especialmente las frutas de todas clases y en cualquier forma (confituras, mermeladas, compotas, frutas frescas). Muy a menudo es útil intercalar algún día exclusivamente de frutas, como han propuesto Galup y Segard, Martinet, etc.; pero esto más veces es necesario en los asmáticos alimenticios, como luego veremos. Las legumbres (judías, lentejas, guisantes, garbanzos) son en general bien toleradas; una excesiva cantidad tampoco es conveniente, en primer término porque algunas (lentejas sobre todo) pueden, a cantidades más altas, liberar bastante ácido úrico; además, deben tenerse en cuenta con respecto a esto otros factores: los enfermos dispépticos con aerofagia, peso epigástrico postprandial, tendencia a los eructos, etc., se empeoran notablemente con un régimen voluminoso y las legumbres suelen caerles mal; lo mismo diremos en el caso de asmáticos obesos.

Las verduras o legumbres frescas (acelgas, col, coliflor, lechuga, escarola, espinacas, habichuelas verdes, guisantes frescos, etc., etc.) y otros alimentos feculentos (arroz, patatas) son en general bien tolerados por los asmáticos, cuando no se trate naturalmente de asmas alimenticios; en éstos son precisamente estos alimentos de los que más frecuentemente provocan asma. Lo mismo por lo que respecta a ciertos frutos (almendras, nue-

ces, castañas, avellanas, etc.). Las harinas (de avena, maíz, trigo, el pan, etc.) son en los asmáticos no alimenticios bien toleradas siempre; en cambio, en los asmáticos que tienen sensibilizaciones múltiples es muy frecuente que se dé la sensibilización a alguna de éstas, sobre todo al pan y, en general, a la harina de trigo; téngase esto presente, porque cuando tratado un asmático que no mejora por el ayuno queda sin accesos, tenemos, como luego decimos, que averiguar qué alimentos producen ese efecto perjudicial, y con mucha frecuencia alguno de estos feculentos es la causa aun en ausencia de cutirreacciones positivas.

La leche, los quesos frescos, la mantequilla, el requesón, suelen ser bien tolerados, y no tenemos por qué suprimirlos de primera intención. Recientemente, *Tiefensee* ha propuesto tratar sistemáticamente a los asmáticos, como se ha hecho en la epilepsia y en la jaqueca, con un régimen de predominio ácido (carnes, alimentos proteicos y grasas, y, en cambio, disminución de hidrocarbonados). Nuestros hallazgos anteriormente expuestos (*Jiménez Díaz y Franquelo*) no nos inclinan a creer que este proceder sea muy útil. Nosotros le hemos empleado solamente en casos de asma complejo, sin haber visto resultados apreciables.

La distribución de las comidas y la cuantía de las mismas.— No puede establecerse de antemano, dependiendo del estado digestivo y de nutrición del sujeto; en general, suele convenir a los asmáticos no hacer nunca comidas muy voluminosas, sino más bien limitadas, de poco volumen, aunque sean más repetidas; la cena, sobre todo, debe ser más breve; la cantidad de agua tomada durante la comida tampoco debe ser mucha. Estas reglas las acentuaremos en aquellos asmáticos que tienen molestias de peso epigástrico, aerofagia, acidismo, etc., considerándole para ordenar sus comidas como tal enfermo de estómago, al tiempo que para los alimentos que convienen tenemos presente su estado alérgico. La gimnasia respiratoria después de las comidas la hemos empleado con buen resultado en algunos asmáticos con estas molestias.

Si tratamos a un asmático obeso debemos tender desde el primer momento a hacer, a base de los alimentos permitidos, una cura de adelgazamiento; para ello seguiremos las mismas reglas, en general, que en una cura de obesidad, aunque limitando aquí ciertos alimentos perjudiciales por el hecho del asma. Disminuiremos el ingreso de grasas; suprimiremos o reduciremos a uno los huevos ingeridos; daremos principalmente verduras, cuyo poder calórico es tan escaso, frutas, quesos magros frescos, carne en una cantidad algo mayor para llenar con ella las nececidades calóricas (unos 150 grs.), pescados frescos, etc. Introduciremos de vez en cuando, si el grado de obesidad lo aconseja, días de ayuno o semiayuno con purgante, y añadiremos un tratamiento medicamentoso de la obesidad simultáneo al que nos exija el asma. No nos parece de este momento detallar estas curas, cuyos principios generales ya dejamos trazados.

Es incalculable cuánto beneficio se reporta a veces a un asmático obeso simplemente con la cura de adelgazamiento, sin que sea segura la explicación del hecho; pero alguna vez nos hemos quedado sorprendidos del resultado, sobre todo en el caso siguiente, tan extraordinario:

Una señora de Sevilla, de cuarenta y dos años, nos consulta por la existencia de unos ataques claramente asmáticos que viene padeciendo en los dos últimos años con una frecuencia creciente, hasta el extremo de ser antes cada diez o quince días y últimamente con sólo tres o cuatro días de intervalo. Estos ataques suelen ser nocturnos y con una sintomatología clásica y muy intensa; a veces duran unas cinco o seis horas, quedando después perfectamente; no tiene antecedentes de asma en la familia, y del interrogatorio no puede sacarse cuál sea la causa; le dan en cualquier época; no se influyen por el sitio donde vive ni por la alimentación, etc. Todas las cutirreacciones fueron negativas; las pruebas que hicimos para averiguar la génesis, también negativas; había una eosinofilia de 9 por 100, presiones arteriales de 14/9; nada objetivo por examen físico ni radiológico del aparato respiratorio o circulatorio, y una obesidad marcada, pues, siendo baja, pesaba 89 kilogramos. En vista de la negatividad de todo, la hicimos un tratamiento intramuscular con azufre en aceite, sin obtener resultado visible; entonces procedimos a hacerle una cura de adelgazamiento intensa; a medida que fué perdiendo peso se hallaba mejor; dos meses después los ataques habían desaparecido y su peso descendió a 72 kilogramos; seguimos la cura de adelgazamiento y quedó la enferma en un peso alrededor de 65 kilogramos, con lo cual se hallaba perfectamente; y hasta la fecha, después de cinco años, no ha vuelto a tener la más leve molestia respiratoria.

En los asmáticos muy delgados, que, como ha observado

Coke, son muchas veces asmáticos especialmente intensos, irritables, vivos, con contracciones idiomusculares, gran excitabilidad de sus músculos a la percusión (¿factor hipopatiroideo?), debe intentarse con la dieta mejorar su estado de nutrición. Esto, sin embargo, no es muchas veces fácil de conseguir; hemos tenido asmáticos de este tipo en los que, sin haber aumento del M. B. y a pesar de alimentarse ampliamente, no se ha conseguido nada. El mecanismo de este adelgazamiento puede ser la frecuencia misma de los choques simplemente, como quiere Coke, puesto que ya se sabe que experimentalmente la repetición de choques no mortales en los animales sensibilizados ocasiona una emaciación evidente. También cabe recordar aquí que ya Grawitz, en su monografía del marasmo orgánico, distingue un tipo que llama "caquexia enterógena", debido a una serie de choques alimenticios; luego insistiremos sobre éstos, con motivo de las alergias digestivas; pero recordemos ahora que el adelgazamiento de muchos asmáticos puede deberse a esto mismo y que muchas veces estos sujetos tienen múltiples sensibilizaciones, algunas de ellas alimenticias; basta entonces descubrir la substancia o substancias perjudiales de la dieta para conseguir un mejoramiento de su estado de nutrición.

En los asmáticos con manifestaciones de hígado, nuestro tratamiento debe tener esto presente en la dieta; es, sobre todo, principal aumentar sus reservas de glucógeno, ya que, según las investigaciones de Umber y colaboradores y las de Jiménez Díaz, Mansera, Sánchez Cuenca y Puig Leal, la suficiencia hepática está directamente relacionada con su contenido en glucógeno. La alimentación muy feculenta (papillas, harinas, pastas, legumbres, purés, frutas, dulces, etc.) es aquí muy útil, y con frecuencia las curas de insulina simultáneas se traducen en un beneficio muy estimable. Estas curas de "aumento de reservas glucogénicas con insulina y régimen rico en hidrocarbonados" están indicadas sobre todo en los enfermos muy delgados o sospechosos de lesión hepática simultánea (colemia familiar, colangias, precirrosis, etc.).

En los asmáticos hipertensos o con función renal deficiente el régimen se acomodará a estos datos; la cura declorurada aconsejada por *Deltheil* en el asma halla aquí su principal indicación.

La alimentación en los asmáticos de etiología directamente alimenticia.

Como ya se dijo en el capítulo XI, debemos distinguir netamente dos tipos de sensibilización alimenticia, siendo el tratamiento dietético diferente en uno y otro caso.

El primer tipo corresponde al choque inmediato, intenso habitualmente, no sólo de asma, sino también con manifestaciones cutáneas-urticaria, edema, etc.-, y con signos de grave mal estado general—hipotensión, lipotimia, sudor frío, etc.—, en el que el mismo enfermo va sabe cuál es el alimento que le perjudica. Aquí la dieta debe seguir las mismas líneas que se han trazado más arriba para cualquier asmático de otro origen, añadiendo a ello la estricta supresión del alimento causal; con esto se logran éxitos definitivos muchas veces; pero es éste el lugar de insistir en que con esto no ha acabado nuestra labor terapéutica en estos casos, porque estos asmáticos tienen tendencia a ulteriores sensibilizaciones, por lo cual debemos disponerles una serie de medidas higiénicas de alimentación, de género de vida, de higiene de la casa, etc., encaminadas a evitar su colocación en un medio rico en alergenos; con esto hacemos profilaxis de una sensibilización secundaria.

Pero todo lo fácil que es el tratamiento en estos casos lo es difícil en ese otro tipo de sensibilizaciones múltiples de tipo clínico diferente, del cual ya nos hemos ocupado nosotros y conocemos bien, merced sobre todo a los trabajos de Rowe, S. v. Leeuwen y Varekamp. Son enfermos que tienen sus ataques independientemente de la hora del alimento; ataques que no se diferencian por sus caracteres clínicos de los de otra etiología, y en los que los accesos no se acompañan de esos fenómenos graves, más claramente anafilácticos. Las cutirreacciones son aquí casi siempre negativas o de una débil positividad (Coke), a la que es preciso saber dar su valor; el papel que juega la sensibilización alimenticia no se sabe sino por el efecto a veces brillante que tiene una restrición dietética intensa. V. Leeuwen recomienda en los asmáticos en los cuales no vemos clara la causa. que no mejoran, verbigracia, en la cámara libre de alergenos, hacer un ayuno total de cuarenta y ocho horas.

Técnica e indicaciones de la cura de ayuno en el asma.

Las indicaciones de la cura de ayuno en los asmáticos las podemos resumir de esta forma:

- a) En los asmáticos cuya causa no aparece clara después de las investigaciones efectuadas.—En todos estos casos instituiremos una cura de ayuno.
- b) En los asmáticos de cualquier causa, pero con ataques todavía aun a pesar de un tratamiento bien dirigido en este sentido.—La tendencia a las sensibilizaciones múltiples en todos los asmáticos en general, pero más especialmente en cierto tipo de ellos—esos que hemos llamado del grupo aspirina, según Coke—, es una cosa muy evidente, y es la causa de numerosos fracasos de un tratamiento bien dirigido; un enfermo sensible al polvo de su casa que retirado de él no mejora sino en parte, un paciente sensibilizado a los caballos o a las palomas que tiene en su casa, que persiste en los accesos aun después de separado de su medio, etc., debe ser siempre sospechoso de influencias alimenticias sumadas. En estos casos la cura de ayuno tiene, además de su valor terapéutico, un valor diagnóstico muy importante.
- c) En asmáticos portadores simultáneamente de otras enfermedades que en general se benefician del ayuno (obesidad, hipertensión arterial, lesiones renales, etc.).—Aunque los motivos de la indicación en estos casos difieran de los que nos fuerzan a estas curas en los anteriores, debemos tenerlos aquí presentes; en estos últimos la técnica de las curas de ayuno difiere, sin embargo, de los anteriores casos.

El ayuno puede hacerse preceder de un purgante o no; durante este tiempo el enfermo no tomará otra cosa que té, y si acaso algo de coñac, tres o cuatro veces en el curso del día; después de las primeras veinticuatro horas puede notarse ya un beneficio evidente; en las siguientes veinticuatro horas es cuando, en el caso de un asma con factores alimenticios, se suele notar la gran mejoría.

Después del ayuno no debe pasarse a la alimentación habitual; a partir de él haremos la construcción del régimen que va a convenir al enfermo; para esto es preciso siempre proceder por tanteo.

- V. Leeuwen agrupa los alimentos de esta forma:
- a) Leche, manteca y queso.
- b) Carnes y verduras (excluyendo desde luego la carne de cerdo, y si las cutirreacciones lo aconsejan, alguna verdura).
 - c) Huevos.
 - d) Hidrocarbonados.

En los niños recomienda comenzar a tentar la tolerancia con el grupo b); en los adultos con los a) o d); poco a poco se van introduciendo nuevos alimentos hasta descartar aquellos que tengan verdadera influencia.

Fundados en nuestra experiencia, no hallamos bien este orden; por eso hemos construído nuestro esquema para probar después del ayuno en el orden que exponemos en la página 784.

Lo mismo supone en realidad, aunque sean más completas, la vuelta a una alimentación con las dietas de exclusión de Rowe, o con las nuestras, que detallamos en el capítulo XXX; con uno u otro método, o simplemente con una pauta cualquiera que nosotros nos queramos trazar con tal de que sea ordenada y sistemática, podemos llegar a averiguar cuál debe ser la alimentación del caso que tenemos ante nosotros. A pesar de todo, puede ser preciso en las fases de empeoramiento retornar a un ayuno de cuarenta y ocho horas, después del cual ya no es preciso volver a comenzar, sino seguir haciendo la dieta que habíamos demostrado antes como tolerada. Los resultados de estas restricciones alimenticias son a veces tan útiles que resuelven el problema de casos que no podían mejorarse con ningún procedimiento; desgraciadamente, lo que también ocurre muchas veces es que las sensibilizaciones nuevas se establecen ulteriormente, achicando de modo desesperante el marco de los alimentos tolerados.

CAPITULO XXV

La desensibilización específica y anespecífica en las alergias respiratorias.—Desensibilización específica en los casos de polen, productos animales, polvo y clima, alimentos y medicamentos: métodos y guía práctica.—Desensibilización en los asmas de factor bacteriano: vacunoterapia del asma: métodos y técnica recomendada; resultados.—Los choques anespecíficos: tuberculina, vacunas intravenosas, azufre, peptona, leche, autosero y autohemoterapia.— Medicaciones de acción fisiopatológica: calciterapia, hormonoterapia,— Tratamientos endobronquiales.— Extirpación de focos.— Psicoterapia del asma.

Si el método terapéutico más eficaz con que actualmente contamos en el asma es la separación del antígeno, una vez que éste sea descubierto y analizadas las ocasiones de contacto con el paciente, en algunos casos bien porque esta separación no sea posible, bien porque no puedan evitarse todas las ocasiones de contacto, etc., es necesario intentar la tolerancia del organismo sensible contra el alergeno. Una serie de métodos encaminados a este fin, que constituyen en realidad métodos de tratamiento etiotropo, deben ser estudiados. Esta desensibilización, como podemos momentáneamente llamarla, puede lograrse por diferentes métodos: unas veces utilizando para ello el alergeno mismo y otras echando mano del empleo de substancias que provocan una reacción en el organismo que disminuye su hiperestesia frente al alergeno; la desensibilización es específica en el primer caso, anespecífica en el segundo. Puede parecer dudoso si

es oportuno el empleo del término de desensibilización, sobre todo si se acuerda con Doerr que el de sensibilización tampoco es estrictamente apropiado; para este autor, como ya dijimos anteriormente, el choque está provocado, como en la anafilaxia, por la combinación del antígeno con el anticuerpo (alergeno y reagina, en este caso), y es esta unión la que origina el producto tóxico determinante del choque, por lo cual no hay verdadera hipersensibilidad del organismo, que siempre respondería así frente a la unión antígeno-anticuerpo, sino que lo patológico es la existencia de "reaginas" para aquella substancia; sin embargo, no hay inconveniente en emplear prácticamente el término de sensibilización, porque aunque no sea ése su mecanismo, lo positivo es que el enfermo alérgico responde vivamente frente a una substancia a la que normalmente no lo hace; y si es así, el amenguamiento de esta reactividad específica o su desaparición podríamos llamarla "desensibilización", como habitualmente se hace.

El mecanismo de la desensibilización es muy obscuro. Besredka piensa que los métodos desensibilizantes (antianafilácticos) actúan en conjunto por apoderarse de los anticuerpos anafilácticos existentes, con lo cual la penetración de la dosis desencadenante no halla anticuerpos con los cuales combinarse; distingue dos métodos principales:

- 1) Skeptofilaxia.—Consistente en la administración de pequeñas cantidades del alergeno previamente a la dosis perjudicial; el método fué estudiado y así llamado por Lambert, Ancel y Bouin.
- 2) Antianafilaxia propiamente dicha.—Consiste en lă inyección repetida de dosis situadas por debajo de las que desencadenarían el choque, con lo que se habitúa el organismo, que queda así en condiciones de poder recibir sin perjuicio la dosis desencadenante. Rosenau y Anderson observaron ya que después del choque anafiláctico, si éste no fué mortal, queda durante un cierto tiempo el animal en situación no receptiva, es decir, desensibilizado, si bien esta desensibilización brusca (taquifilaxia) es temporal; Arthus, Otto, etc., han hecho semejante observación. Desde un punto de vista exclusivamente clínico, contamos con observaciones de semejante valor: De Be-

sche, después de una dosis de suero equino, que le produjo in tensos fenómenos de choque por ser sensible a la caspa de caballo, estuvo una temporada desensibilizado; *Mackenzie* ha relatado observaciones similares, y yo mismo, en uno de los casos sensibles al huevo, en el cual la intradermo de prueba produjo un choque intensísimo, observé cómo durante varios meses quedó libre de accesos.

Tanto uno como otro método han sido empleados en la práctica; la skeptofilaxia, más frecuentemente para la desensibilización a los alimentos y medicamentos; el método de las inyecciones repetidas, más frecuentemente para los restantes alergenos, como vamos a exponer. Uno y otro método se han empleado en la terapia específica y anespecífica; la peptonoterapia per os, según han propuesto Pagniez y Pasteur Vallery-Radot, etcétera, es una skeptofilaxia anespecífica, y como ejemplo del segundo (antianafilaxia anespecífica) pueden valer los tratamientos con tuberculina, azufre, vacuna antitífica, etc.

Se ha dudado si realmente el efecto terapéutico de estos métodos es propiamente por desensibilización; a pesar de que el sujeto deje de responder a las mismas concentraciones de alergeno que antes provocaban en su ambiente los accesos, las cutirreacciones pueden persistir positivas, y Levine y Coca han visto que las reaginas persisten en la sangre. A pesar de todo, no puede dudarse que, aunque persista cierta cutirreacción (Cooke), ésta es más débil que anteriormente. Durante cierto tiempo he probado sistemáticamente el dintel de las cutirreacciones empleando dosis de diluciones sucesivas, y al final de un tratamiento desensibilizante hemos repetido la misma averiguación: en los casos en que clínicamente había lugar a aceptar una disminución de la sensibilidad por la mejoría del enfermo, la intensidad de reacción de la piel había también disminuído siempre; en varios casos de asma de polen y en uno de nuestros pacientes sensibles a la caspa de caballo, hallamos un descenso notable de la cutisensibilidad: también Walker dice haber visto disminuir ésta a 1/100 de la anterior al tratamiento, y Sterling se sirve de este progresivo descenso de la cutirreacción para determinar las dosis sucesivas que va empleando en las curas.

Técnica de la desensibilización específica en general.

Puede hacerse, como hemos dicho, de diferentes modos; pero el método más corriente es el de las inyecciones subcutáneas de dosis crecientes del antígeno; los extractos preparados según el alergeno son empleados en diferentes diluciones (1:100.000, 1:10.000, 1:10.000, 1:100) y según esquema que trazamos luego detalladamente. Los principales factores de esta terapéutica son los siguientes:

a) Las condiciones en que deben comenzarse estos tratamientos.—Conviene desde luego efectuarlos estando el sujeto fuera del contacto del antígeno, siempre que esto sea posible; en los asmáticos de clima o de vivienda, solamente cuando se hallen fuera de su medio y lleven unos cuantos días sin accesos, es oportuno comenzar las inyecciones; cuando el tratamiento vaya más avanzado y haya motivos para pensar que el sujeto es ya menos sensible se pueden continuar, si es preciso, aun en el medio alergénico, siendo, como luego veremos, conveniente que el paciente siga recibiendo durante algún tiempo la dosis máxima con intervalos ya mayores. En los asmas de polen es esto más sencillo, puesto que todo consiste en hacer el tratamiento preestacional.

No quiere decir lo anterior que esté absolutamente contraindicada la terapéutica en el medio alergénico; muchos casos de asmas de polen se tratan durante la estación, y nosotros tenemos muchos casos así tratados sin accidente alguno; el resultado es, sin embargo, muy inferior, y muchas veces se observa una cierta reactivación de la sensibilidad más que otra cosa. En los sensibles a polvos y a productos dérmicos de animales, muchas veces la terapéutica hecha en su mismo medio acentúa los síntomas. No cabe duda que esto disminuye su eficacia.

b) La dosis de comienzo.—Es variable para cada caso, y el criterio es también distinto para cada tipo de alergeno; en general, recomiendan muchos autores determinar primeramente la sensibilidad por las cutirreacciones o las intradermo a diluciones progresivas; la dosis de comienzo puede ser 1/2 ó 1/3 de la dosis mínima, que da una reacción intradérmica. La determinación de esta que podemos llamar "dosis umbral" no se hace exclusiva-

mente así; nosotros solemos hacer desde siempre lo siguiente: una dosis alta, que se sabe que no produce ningún perjuicio, es empleada el primer día, poniendo una gota en intradermo; si la reacción es negativa, pasado un día intermedio se pone la segunda inyección, y subcutánea, de 0,2 c. c.; dejando siempre un día intermedio de descanso, seguimos avanzando al doble (0,4, 0,8, 1 c. c.) de aquella dilución, para pasar a 0,25, 0,50 y 1 c. c. de la dilución siguiente, y así sucesivamente. La dosis de comienzo varía para cada alergeno, y la señalaremos luego en particular. Algunas veces se teme la aparición de síntomas alarmantes en las primeras dosis; esto puede evitarse de diferentes maneras:

- 1) Poniendo la inyección de una mezcla previa de la dosis de alergeno con adrenalina (por ejemplo, 1/4 ó 1/2 c. c. de la solución de adrenalina al : 1.000 (Duke, etc.).
- 2) Administrando al enfermo belladona per os simultáneamente (Widal, Abrami, Joltrain).
- 3) Haciendo la ligadura del brazo en el cual se puso la inyección, la cual se aflojará luego lentamente, según el método que luego describimos, utilizado también para el tratamiento de las polinosis por *Hager y Duke*.
 - 4) Dando al enfermo efetonina per os (nosotros).

En los casos en que tememos que la primera dosis pueda producir algún síntoma, sometemos al enfermo desde el día antes a una terapéutica por efetonina, que proseguimos ulteriormente.

c) El modo de ir aumentando y los intervalos entre las dosis.—En general, vamos subiendo de una dilución a la diez veces más concentrada, y en cada dosis de 1/4 en 1/4 de c. c.; sin embargo, muchas veces será necesario detener el ascenso o retroceder cuando la intensidad de la reacción lo reclame. Cuando una inyección produce fenómenos locales intensos, o cuando aparece alguna manifestación general que deba interpretarse en este sentido, quedamos en la dosis anterior, que no había producido ninguna molestia; entonces aumentamos además el intervalo. Thomas aconseja, por ejemplo, para la desensibilización bacteriana detenerse en aquella dosis que comienza a producio una reacción local; éste puede ser, en efecto, un buen signo de la "dosis umbral"; más adelante esa misma dosis ya no suele

producir ninguna molestia, y entonces podemos seguir aumentando. Hemos observado además que cuando una dosis produce una reacción local, y después de insistir en ella la reacción ya no se da, el ulterior ascenso es más fácil, pareciendo como si los pequeños choques que la reacción significa fueran suficientes a acentuar la desensibilización.

Los intervalos varían según la altura de la dosis y la respuesta; en las primeras dosis, que pasan sin respuesta apreciable, dejamos solamente un día intermedio; cuando la reacción comienza a aparecer dejamos ya dos días, y cuando nos encontramos ya en dosis altas, que van siendo bien toleradas, hacemos una sola inyección semanal.

d) A qué dosis debemos llegar y en cuál debemos persistir, y cuánto tiempo.-S. v. Leeuwen ha encontrado en un enfermo sensible a la ipecacuana, y en el cual iba consiguiendo la desensibilización, que al elevar excesivamente las dosis retornó a aparecer el estado de hiperestesia; recomienda, por consiguiente, evitar las dosis excesivamente altas. De acuerdo con esta observación está un hecho que hemos visto nosotros en la terapéutica por vacunas de los casos bacterianos. Al comienzo, con dosis débiles no aparece ningún fenómeno reaccional; al llegar a cierta dosis, las reacciones se hacen muy patentes; después de insistir en ellas, la intensidad de las reacciones disminuye; pero si no lo hace debemos aumentarlas, aunque con los cuidados de rigor, viéndose entonces que las reacciones despiertas por las pequeñas dosis ya no aparecen con éstas más altas, que son bien toleradas; cuando aumentamos éstas más aún, se siguen tolerando; pero muchas veces se llega a una dosis que francamente empeora al enfermo; parece como si aquí se diera el mismo fenómeno de Arndt-Schultz, de la inversión de efectos que conocemos para la acción de fármacos y de hormonas. No debemos llegar, por tanto, a las dosis altas, que producen fenómenos intensos, ni quedarnos en dosis bajas que también provoquen reacción; las primeras pueden sensibilizar más, como dice v. Leeuwen, y con esas dosis pequeñas también Widal y Pasteur Vallery-Radot vieron acentuarse la sensibilización en un enfermo que lo estaba para la antipirina.

En resumen, debemos procurar llegar a dosis elevadas; pero

cuando observemos ya a cierta altura reacciones insistentes debemos retroceder un poco a dosis que se toleren mejor, llamando a ésta así determinada "dosis máxima persistente"; con esta dosis debemos insistir en el tratamiento prolongadamente; aun después de parecer el enfermo desensibilizado, o en los casos de polen fuera del tratamiento más intenso preestacional, debe darse una inyección de esa dosis cada ocho o diez días que, según Kahn, sería muy eficaz en el mantenimiento de la desensibilización.

Otras formas de desensibilizar específicamente.

Se ha aconsejado por algunos (Pasteur Vallery-Radot y Haguenau) la desensibilización por las cutirreacciones repetidas; otros autores han empleado las intradermo en dosis positivas repetidas de vez en cuando (Philips, Guttmann); se han aconsejado también la vía bucal (Longcope, Salmson, Black, etc.), la nasal (Caulfield, Mackenzie, Baldwin, etc.), etc., etc.; su valor es evidentemente menor que el del método subcutáneo, y sus indicaciones más limitadas desde luego, por lo cual haremos referencia a la oportunidad de su empleo en cada tipo de alergenos.

Estudiemos ahora las particularidades de la sensibilización para determinados alergenos.

La desensibilización en los casos de polen.

Dumbar inauguró el tratamiento inmunizante de los casos polínicos con la llamada por él polantina, supuesta antitoxina de polen obtenida en el suero de caballos inyectados previamente con polen; semejante procedimiento es el de Weichardt con el graminol, suero de rumiantes preparados con polen; los resultados por uno y otro suero fueron poco brillantes.

En 1911, Freeman y Noon, en Inglaterra, propusieron la inmunización por dosis progresivamente crecientes, también propuestas por Wolff-Eisner. El método se generalizó después, sobre todo en manos de los autores norteamericanos, a quienes por la abundancia de las polinosis interesaba especialmente el problema; numerosas publicaciones posteriores de éstos han per mitido conocer los resultados y las técnicas más convenientes.

Si bien es cierto que lo que debe hacerse ante todo caso de alergia polínica es establecer, por el interrogatorio primero y por las cutirreacciones después, cuál es la o las plantas productoras de la sensibilización, y una vez averiguado esto, instalar el tratamiento con un extracto que se haga con los polen causales. Con el objeto de hacer más asequible al práctico, algunos han recomendado el tratamiento con determinadas mezclas para cada país y cada estación, lo cual evitaría la necesidad de probar a diferentes plantas. Así, por ejemplo, en Norteamérica, donde las formas autumnales son casi siempre causadas por diferentes especies del género Ambrosía, se podría hacer el tratamiento con una mezcla de éstas (Bernton, Kahn, etc.); en las formas primaverales, en cambio, se haría con una mezcla de gramíneas (Goodale, Scheppegrell, Cooke y v. De Veer, etcétera). Coca y sus colaboradores, habiendo visto que en el polen de phleum existen substancias inmunizantes para enfermos sensibles a otros polen, que, en cambio, no contienen alguna de las que aquél lleva, han propuesto tratar sistemáticamente los casos de polinosis de primavera con un extracto de phleum, la pollaccine, que fabrica la casa P. Davis; es un extracto de phleum siguiendo estas orientaciones. El resultado obtenido tratando a los enfermos siempre con el polen de phleum, es, sin embargo, bueno solamente en algunos casos, existiendo muchos que resisten en absoluto a esta terapéutica; nuestra experiencia comparativa de casos tratados con pollaccines y con extractos individuales nos lo ha demostrado así, confirmando también los resultados de Piness, Rowe, Petow y Loeb, etc., etc.

Estos últimos han hecho preparar una vacuna que, con el nombre de "Helisen", emplean en el tratamiento de las polinosis de primavera, conteniendo el extracto de cinco polen (phleum pratensis, dactylis glomerata, arrenatherum elatius, holcus lanatus y lollium perenne); habiendo tratado 14 casos exclusivamente con esta mezcla, de los cuales 7 casos fueron bien, 5 regular y 2 no obtuvieron ningún beneficio. Eskuchen ha hecho también un preparado a base de polen de centeno y de phleum pratensis (Pollenantigen, de la casa W. Natterer). Con estas mezclas los resultados son siempre inferiores a los

obtenidos con el o los polen a los cuales se demuestra la sensibilidad en el caso particular; sin embargo, convencido de que supone muchas veces una gran abreviación para el práctico, sin necesidad de cutirreacciones especiales, poseer un producto con el cual pueda tratar de principio los casos de polinosis, hemos hecho obtener del Instituto Protos, dedicado bajo nuestra inspiración a la preparación de extractos terapéuticos para las enfermedades alérgicas, una mezcla llamada "Pangramin I", que contiene polen de phleum pratensis, poa pratensis, bromus, lollium perenne, dactylis glomerata, para el tratamiento de las formas primaverales; así como una "Pangramin III" que contiene maíz, cynodon dactylon, shorgum, halepensis, chenopodium album y amaranthus retroflexus, para el tratamiento de las formas estivales, y un "Pangramin II" de árboles (olivo, sauce, chopo, palmera, roble). Con estos productos puede comenzarse el tratamiento desensibilizante, que en caso de no ser suficientemente eficaz debe ser substituído por el extracto personal para cada enfermo, según los datos de las cutirreacciones.

En efecto: la especificidad de los efectos de los extractos es a veces muy intensa, tanto, que, por ejemplo, *Rowe* ha afirmado que un tratamiento desensibilizante con poa pratensis puede no ser eficaz a un enfermo sensible a la poa annua. Por otra parte, como ha señalado *Walker*, aunque en estas mezclas esté comprendido en un determinado caso el polen causal, la mezcla de varios hace que esté diluído en exceso, si bien esto no es un gran inconveniente, porque se van a ir elevando las dosis según sea preciso.

Cuando el enfermo sea sensible a un solo polen se practicará el tratamiento con éste; cuando se observan reacciones positivas a varios, haremos preparar o prepararemos una mezcla, que es la especial de aquel caso, conteniendo todos los polen sensibilizantes a partes iguales si la intensidad de las reacciones ha diferido poco entre unos y otros, pero en una proporción equivalente a la intensidad de las reacciones cuando unas fueron muy intensas y otras más débiles. La preparación de estos extractos para el tratamiento se ha hecho por diferentes métodos por cada autor. Noon y Freemann, y lo mismo Clowes, aconsejaron la extracción en agua destilada; Koessler hace la extrac-

ción en una solución salina al 8,5 por 100, que al diluirla luego diez veces con agua destilada queda en solución fisiológica. Walker recomienda la extracción de 0,5 gramos de polen en 44 centímetros cúbicos de una solución fisiológica de cloruro sódico. a la cual se añaden luego 6 centímetros cúbicos de alcohol absoluto, con lo cual resulta una extracción al 1 por 100 en solución salinoalcohólica. Ulteriores modificaciones se han hecho a estas técnicas, interesando, sobre todo, la extracción en medio alcalino hecho buffer con bicarbonato (Coca) y los extractos glicerinados. Según los estudios de Stier y Hollister, la actividad de los extractos polínicos glicerinados es mucho mayor que la de otros modos de obtención. Clock fué el primero que hizo extractos glicerinados en una solución de dos partes de glicerina y una de cloruro sódico; Stier y Hollister han probado diferentes proporciones de los componentes en el líquido de extracción, concluyendo que la máxima actividad se obtiene con un líquido que contiene 46 por 100 de glicerina, 47 por 100 de agua destilada y 7 por 100 de cloruro sódico. Ultimamente, Murphy y sus colaboradores (Masucci, Roos y Mac Alpine) han propuesto el empleo de suspensiones de polen conforme se hace con las bacterias para preparar las vacunas, porque tendrían una mayor actividad; su acción antigénica ha sido demostrada en la experimentación animal por Ramsdell y por ellos en las cutirreacciones; estas suspensiones llevan tricresol y ácido fénico, con lo cual la extracción sería más perfecta. Por nuestra parte hemos trabajado primeramente con extractos preparados según la técnica de Walker, con buen resultado, y últimamente empleamos los extractos glicerinados según la técnica de Stier y Hollister, que en las cutirreacciones se nos han manifestado como más activos.

La actividad en estos extractos es fácil de controlar, puesto que partimos para su preparación de la substancia que tiene las propiedades alergénicas, no ocurriendo lo que con otros extractos (de productos dérmicos, etc.), que pueden no ser activos. El modo de regular esta actividad para entendernos ha sido orientado de diferentes maneras; algunos proponen que la solución fuerte, punto de partida, tenga 10 miligramos por 100 de N-residual, haciéndose diluciones hasta el 1 por 100.000 de esta

solución; más sencillo es proceder, como propusieron *Noon y Freemann*, aceptando que en una solución de 1 gramo de polen en 100 de líquido de extracción existe 1.000.000 de "unidades"; en cada 1 centímetro cúbico habría, pues, 10.000 unidades y, por consiguiente, una unidad estaría en 1 centímetro cúbico de la dilución al 1 por 10.000 de la solución madre. Aunque prescindamos del término de unidades, lo esencial es partir de la solución al 1 por 100, a partir de la cual haremos diluciones para tratamiento

Si se quiere puede comenzarse por la dilución al 1 por 10.000.000 por precaución; en general, sin embargo, con la dilución al 1 por 1.000.000 (0,2 de centímetro cúbico) suele haber perfecta tolerancia; Eskuchen propone hacerla intradermo a diferentes diluciones y comenzar con la dilución 1/2 ó 1/3 de la mínima reaccional; técnica también recomendada por otros. El ascenso de dosis se hará en la forma que ya trazamos antes al ocuparnos en general de la técnica, y la dosis máxima a la cual podremos llegar es algo individual según las respuestas. Unger propone llegar siempre a la dilución madre al 1 por 100, y Eskuchen cree también que debe llegarse a las 5.000 unidades (o sea 1/2 centímetro cúbico de la solución al 1 por 100); nosotros acostumbramos también llegar a esta disolución, poniendo 0,25 centímetros cúbicos ó 0,50 de dosis máxima, según los casos,

La época de comienzo depende del tipo de polinosis; para las formas precoces de primavera solemos comenzar en diciembre; para las formas primaverales propiamente dichas (de fines de abril o primeros de mayo a julio) solemos comenzar el tratamiento en enero; para las formas estivales (de julio o agosto) comenzamos en marzo. Algunos autores proponen suspender el tratamiento al llegar la estación; nosotros seguimos poniendo durante ella, según aconseja *Kahn*, una dosis cada ocho o diez días. Acabada la estación puede descansarse si se observó que ya se ha obtenido una cierta desensibilización y recomenzar en el próximo enero, pudiéndose entonces ir más de prisa a la dosis máxima; si la desensibilización no era todavía marcada, aconsejamos persistir en una inyección semanal hasta la próxima estación.

El número de años que debe seguirse el tratamiento es va

riable; hay casos (v. Rackemann, Walker, observaciones nuestras) en los cuales, a partir del primer tratamiento, se ha obtenido la desensibilización, y no es preciso insistir más; hay otros en que se logra a la segunda o tercera temporada. En general, sin embargo, tenemos visto que aquellos casos que no mejoran el primer año son de peor pronóstico; se obtienen en ellos más difícilmente la desensibilización; cuanto más tiempo pase sin dar resultado el tratamiento, menos probable es que sea útil. A pesar de todo, recomendamos que aunque se haya visto que el paciente se ha desensibilizado ya, se prosiga el tratamiento durante dos o tres estaciones más.

Los resultados del tratamiento desensibilizante de las polinosis son muy superiores a los que depara el mismo tratamiento en otros tipos de sensibilización; es posible que influya en ello el hecho de que los casos de polen pasan una gran temporada del año sin tener contacto con el alergeno; pero parece más probable que sea esto debido a que poseemos aquí una substancia punto de partida para los extractos (el polen), que contiene el alergeno en gran proporción y puede obtenerse muy puramente. Es muy verosímil que los resultados de la desensibilización en otros tipos etiológicos de asmas se mejoren progresivamente a medida que contemos con nuevos medios de extracción y, sobre todo, los podamos obtener de medios que los contengan en más abundancia.

Bernton comunica entre sus casos tratados un 40 por 100 de desaparición de síntomas y un 5,6 por 100 de fracasos, habiendo los restantes mejorado. Walker manifiesta que en los casos en que se emplearon menos de tres dosis de la dilución al 1 por 500 como dosis más alta, los resultados fueron poco favorables, siéndolo, en cambio, más cuando las dosis son más altas, sobre todo cuando se llega a la dilución al 1 por 100. En los enfermos sensibles a gramíneas tratados así, se obtuvo un 60 por 100 de curaciones clínicas, un 21,8 por 100 quedó mejorado en más de tres cuartas partes de como antes se hallaba y en un 4 por 100 no se obtuvo nada. Sterling ha hablado de un 60 por 100 de supresión de síntomas; Clock obtuvo, entre 1.578 casos tratados, buenos resultados en el 84 por 100; Rackemann obtuvo absoluta curación clínica en el 9 por 100, notable mejoría en el 62 por 100 y

en los restantes casos el método fracasó; ulteriormente ha mejo rado estas cifras primeras, haciendo elevarse en su recientemente publicada estadística a un mayor procento de desaparición de síntomas. *Duke*, que halló en una primera serie un 40 por 100 de casos buenos, y en una segunda, empleando dosis más altas hasta un 61 por 100, afirma últimamente, desde que llega a las dosis de 1/2 centímetro cúbico de una solución al 5 por 100 (25.000 unidades), que en todo caso se obtiene o una desaparición total o casi total de los síntomas, hasta el extremo de que la falta de éxito debe hacer pensar en un error diagnóstico.

Caulfield comunicó completo bienestar en el 46,5 por 100, curación prácticamente completa 42 por 100, mejoría en el 11 por 100, ningún efecto en 7 por 100 y en 2,3 por 100 más bien empeoramiento. Si se suman las cifras de curación práctica resulta un 88 por 100. Scheppegrell ha obtenido semejantemente efectos beneficiosos en el 89 por 100 de los casos. Los resultados de otros autores (Ramírez, Goodale, v. De Veer y Cooke, Balyeat, etcétera, etc.) son similares y no es preciso que detallemos más. En nuestra experiencia se obtienen resultados muy buenos en un 80 por 100 de los casos; entre este 80 por 100 hay un cierto número de ellos que tienen alguna ligera manifestación en la época, y hay, en cambio, otros en los que la desaparición total de los síntomas permite hablar de una verdadera curación. No hemos tenido aún ningún caso de agravación.

Podemos resumir los resultados diciendo que si se emplea el tratamiento preestacional seguido varios meses y se llega a dosis altas (entre las 5.000 y 15.000 unidades) se obtienen resultados muy buenos en casi todos los casos, creyendo, como Duke, que cuando no se obtengan debe pensarse en un error diagnóstico o en la existencia de otras influencias sumadas (factores bacterianos Walker, Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca, etc.).

Otros modos de tratamiento específico de las polinosis.

Por la boca.—Longcope ha citado el hecho de que en algunos sitios los indígenas salvajes injieren la planta productora de las molestias; Salmson ha aconsejado la terapéutica per os, y

Black (él mismo sensibilizado) ha sometido a un análisis reciente la polenterapia bucal. El estudio de Black comprendió el de la riqueza de la sangre en antígenos, y en la orina y heces, observando que después de la toma de polen aumentaba la cantidad de antígenos en la sangre y en la orina, demostrando esto una absorción de la substancia alergénica de los polen, sin desintegrar; en las heces también existían, lo cual sería probatorio de que la absorción no sería completa. Aunque, en efecto, el método pueda ser eficaz, la administración del alergeno es más ciega porque no se sabe lo que se absorbe y lo que no, las reacciones más difíciles de controlar y el método caro por las grandes cantidades de polen que sería preciso emplear.

Por vía nasal.—Varios autores han recomendado la vía nasal (Caulfield, Scheppegrell, Mackenzie y Baldwin, etc.); como único tratamiento no es, sin duda, recomendable, por ser sus resultados muy inferiores a la terapéutica subcutánea; Caulfield lo recomendó más bien como coadyuvante a la desensibilización hipodérmica; aunque lo mencionamos, no creemos que merezca la pena recurrir a este método.

Los métodos de tratamiento intradérmico (Philips, Guttmann) no nos parecen adecuados a la terapéutica antipolínica, así como tampoco la desensibilización por las cutirreacciones repetidas (Pasteur Vallery-Radot y Haguenau); sin dudar que reporten cierta utilidad, es ésta mucho más cuestionable que la cierta y positiva obtenida con la terapéutica subcutánea.

Recientemente, Duke ha propuesto un método más rápido para la desensibilización; la inyección se debería hacer no intradérmica, sino "subcuticular", es decir, poniendo la aguja hasta el momento de atravesar la piel y hundiéndola entonces paralelamente a la piel del brazo; el extracto de polen es siempre inyectado con una mezcla de dos partes de efedrina al 3 por 100 y una parte de adrenalina al 1 por 1.000, de la cual se toma 0,15 de centímetro cúbico. Algunas veces este método originaría, sobre todo al llegar rápidamente a las dosis altas, reacciones desagradables; pero como pone adrenalina, ésta manifiesta su efecto antes que el polen, y al manifestar el enfermo los primeros síntomas de adrenalina—temblor, taquicardia, por la penetración en la vena o un linfático—, se coloca un torni-

quete en el brazo que evita el reflujo venoso sin impedir la llegada de sangre arterial; si la reacción es muy intensa se inyecta también adrenalina en el brazo opuesto; de rato en rato se quita el torniquete y se vuelve a aplicar, procediendo así durante unos cinco minutos, pasado cuyo tiempo no es ya verosímil que ocurra nada. Insley refiere un caso al que quiso inyectar 16 unidades y por error inyectó 16.000, al cual, aplicado el torniquete no le pasó nada, mejorando mucho de su afección; es posible que con el tiempo pueda utilizarse esta combinación de la inyección del extracto con efedrina y adrenalina (Koessler, Thomas y Balyeat) para retardar la absorción, empleando dosis más rápidamente crecientes bajo la protección del torniquete para llegar más rápidamente a la desensibilización total; hoy por hoy es, sin embargo, prematuro aconsejárselo al práctico.

El tratamiento por el llamado suero colirio de Billard, instilaciones en el ángulo interno del ojo de un suero obtenido de patos a los que se inyectó intraperitonealmente una mezcla de diferentes polen de gramíneas, con licopodio e ipecacuana, así como la autoseroterapia de Flandin (inyecciones de suero del propio enfermo obtenido durante una crisis), no tienen objeto, y los mencionamos sólo a título de curiosidad.

La desensibilización en los asmas de origen animal.

El elemento fundamental del tratamiento en los asmas de origen animal es la evitación de los contactos con el animal sensibilizante; cuando esto es posible no es preciso hacer la desensibilización, a menos que por la profesión del sujeto o el lugar donde vive convenga hacer descender su sensibilidad. Los resultados que se alcanzan con la desensibilización animal son menos eficaces en mi experiencia que los que, por ejemplo, hemos referido en los casos de polen. Walker refiere un 75 por 100 de notables mejorías en los casos tratados, siempre que el diagnóstico se haya hecho bien y el tratamiento desensibilizante se continúe suficiente tiempo, llegando, desde luego, a las dosis altas.

Nosotros hemos tenido algunos casos de verdadero éxito en

desensibilización de productos animales; en un caso nuestro, sensible al caballo intensísimamente, después de la primera serie desensibilizante el paciente pudo pasar varios días a caballo casi constantemente. Pero, en general, el grado de desensibilización que se logra es inferior al que se obtiene para los polen. V. Leeuwen también recuerda algún caso de resultado bueno y otros de fracaso; Whitte Stewart halla mucho más eficaces los métodos de separación que la desensibilización; Rowe comunica buenos resultados, pero precave contra la posibilidad de aumentar la sensibilidad por un tratamiento mal dirigido, etc.

Las causas de que fracase a veces la desensibilización en este tipo de enfermos están, según Coke, en la frecuencia con que estos enfermos tienen alguna otra sensibilización que a primera vista no se les ha hallado; en resumen, el tratamiento desensibilizante en estos enfermos no debe ser adoptado como única medida curativa; debe aconsejarse que se haga la separación del animal, y como cosa complementaria intentar la desensibilización. En los casos de sensibilidad para plumas es conveniente averiguar si el enfermo es sensible a las plumas en sí (a las palomas, gansos, etc.) o más bien a los productos de infestación de las mismas; en este segundo caso basta con la esterilización de la nueva almohada, o la substitución del relleno de plumas por miraguano, lana o crin; en el primer caso, debe evitarse el contacto con los animales originarios, según se ha dicho; en este caso es más necesaria la desensibilización.

La técnica en estos casos varía algo; los enfermos sensibles a estos productos tienen, en general, una hiperestesia muy intensa, y es habitualmente preciso comenzar por mayores diluciones; resulta por esto buena medida en estos casos hacer la cutirreacción en intradermo a la dilución al 1 por 100.000 y 1 por 10.000, empezando por una dosis diez veces más diluída que la que dé reacción. La marcha será la misma que hemos trazado en la parte general, pudiendo llegarse a las diluciones al 1 por 1.000, y en algunos casos al 1 por 500, como aconseja *Unger*.

Pueden también tratarse estos casos por intradermo, pero tiene el inconveniente de producir necrosis locales a veces (Duke), aunque sea activo; también las cutirreacciones, segun aconsejan Pasteur Vallery-Radot y Haguenau, pueden emplearse aquí con fines terapéuticos.

La desensibilización en los asmas de polvos y clima.

En estos casos la desalergenización es lo principal; sin ella no se consigue absolutamente nada, pero bien hecha la desalergenización no hay lugar al tratamiento desensibilizante de ordinario. Este es más eficaz cuando se conoce bien la naturaleza del alergeno existente en el polvo.

En los casos en los que se demostró bien la sensibilidad para un determinado hongo (aspergillus penicillium, etc.), el tratamiento desensibilizante es más fácil de llevar a cabo; en un enfermo con asma de las costas hemos conseguido nosotros, por un tratamiento desensibilizante con extracto de penicillium, hacerle tolerar el aire de mar, que antes se acompañaba de intensos fenómenos. Müller, Deham y Lasch también han obtenido buenos resultados en algunos de sus pasos sensibles a los hongos. El tratamiento se hará aquí, a partir de un extracto de hongos al 1 por 100, diluído en la misma forma que para los derivados epidérmicos. Debemos hacer observar, sin embargo, que en esta terapéutica desensibilizante es más frecuente, si la dosis es excesivamente alta o el sujeto muy sensible, obtener un aumento de la sensibilidad; una enferma mía sensible al penicillium, que sólo tenía sus ataques en Almería, después de unas cuantas invecciones en dosis sin duda excesiva, se aumentó su sensibilidad a tener también ataques en Madrid, pasando una larga temporada en verdadero status asmático. En caso de respuesta viva debe disminuirse, pues, la dosis y aumentar el intervalo entre cada dos invecciones.

La desensibilización al polvo parasitado de cereales o de harinas, etc., es también relativamente fácil, partiendo de la misma harina parasitada; *Rowe* ha relatado resultados buenos, y nosotros tenemos dos casos en los que no se abandonó sino temporalmente el contacto con el alergeno, habiéndose tolerado después del tratamiento. Cuando el polvo causal es, por

ejemplo, el del iris (polvos de la cara, etc.), también pueden obtenerse buenos resultados con la desensibilización (Balyeat); en cambio, en los casos complejos de polvos de naturaleza desconocida puede intentarse la desensibilización, algunas veces con buen resultado (Rowe), pero en muchos casos no se consigue un aumento de tolerancia hasta el extremo de poder vivir en la misma casa que antes producía los síntomas; es posible que esto sea debido, como ya señalábamos antes, a que no conociendo bien nosotros la naturaleza del alergeno existente en el polvo de las casas, no le poseamos a suficiente concentración.

En resumen, en este tipo de asmas es indispensable la desalergenización; la desensibilización puede ser un buen auxiliar en los casos de asmas por hongos definidos, por harinas o cereales parasitados, y menos eficaz en los polvos de la casa cuya naturaleza alergénica no conozcamos a qué se debe.

La desensibilización en los asmas alimenticios.

Rara vez tiene interés hacer un tratamiento desensibilizante en los casos de asmas alimenticios; la dieta, en el sentido que anteriormente hemos trazado, la exclusión cuando se trata de un alimento o de alimentos varios, pero bien filiados, es lo lógico y lo que basta muchas veces para hacer desaparecer toda molestia. Duke sólo aconseja la desensibilización cuando se trata de un alimento muy corriente, cuya supresión, además de ser difícil, es muy desagradable; tal pasa, por ejemplo, en los casos sensibles a la leche, al pan o a los huevos.

La desensibilización puede hacerse por vía oral o por inyecciones; de ordinario se prefiere para estos alergenos la vía oral. Podemos emplear un procedimiento genuinamente skeptofiláctico, dando al enfermo una pequeñísima cantidad del alimento que luego va a tomar, cierto tiempo antes de su injestión. En los casos en los cuales la sensibilidad no es muy grande, puede bastar esto para que el enfermo tolere la substancia para la cual antes era completamente intolerante (Widal y Pasteur Vallery-Radot). Es peligroso el método en los enfermos que tienen una intensa sensibilización a un producto; en un enfermo

sensible a la quinina, en el que para darle dosis terapéuticas de este fármaco administrábamos dosis pequeñas previas bien toleradas, al darle la dosis terapéutica aparecieron intensos accidentes alérgicos. Es por esto mejor hacer una verdadera desensibilización per os, administrando dosis muy pequeñas del alimento perjudicial, preparado en la misma forma que suele serle perjudicial, o en cualquier forma si es que sus efectos se manifestaban de todos modos, para que se pueda ir aumentando hasta lograr la tolerancia. Uno de nuestros casos sensible al huevo ha llegado a tolerarle después de un tratamiento hecho de esta forma: se disolvía una clara de huevo en un litro de agua por perfecto batido, separando después la espuma; de este líquido empezó tomando una gota, que toleraba muy bien; luego 2, 4, 8, 16; 1 c. c., 2, 4, 8, 16, 30. Entonces comenzamos con la clara pura, dándole una gota, 2, 4, etc., hasta que se llegó a la total tolerancia, que no ha perdido. Pagniez y Pasteur Vallery-Radot han comunicado otro enfermo desensibilizado con dosis de 10 a 100 gotas. Talbot, Sollier, Marmier, etc., han publicado casos semejantes.

Para hacer lo mismo con otros alimentos, *Coke* administra la substancia sensibilizante en píldoras, cuyo número va aumentando progresivamente; así trata, a veces con buenos resultados, estos casos; *Kammerer* aconseja hacer preparar píldoras de 5 y 10 mgrs. de la substancia en cuestión; si las de 10 mgrs. producen alguna molestia se bajará a las de 5, insistiendo en ellas y aumentando después las dosis.

Desde la piel pueden hacerse también las desensibilizaciones, sobre todo cuando la vía digestiva haya fracasado; en efecto, hay muchos enfermos que parecen sensibles al simple contacto del producto con la mucosa, y en éstos se obtiene mejor resultado con la desensibilización per os; hay otros en los que parece que el material necesita pasar al círculo en suficiente cantidad sin desdoblarse, y aquí la desensibilización no puede hacerse por la boca. Las cutirreacciones repetidas han permitido desensibilizar a la ovalbúmina, y a los guisantes y lentejas en algunos casos (Simonin y Parisot), las intradermo (un caso nuestro) y aun el método subcutáneo. Sin embargo, para la desensibilización alimenticia, cuando no se ha podido hacer per os.

aconsejo más bien las intradermo repetidas, comenzando por una dilución muy grande en los casos de gran sensibilidad (al 1: 1.000.000, verbigracia); después aumentaremos la concentración del líquido, inyectando siempre 0,1 c. c.; cuando ya obtengamos una reacción iniciada podemos, para ascender con mayor tranquilidad, hacer la combinación con la mezcla adrenalina-efetonina, según el método antes estudiado de *Duke*. No nos cansaremos nunca, sin embargo, de aconsejar extrema prudencia en las primeras dosis cuando se trate de hacer la desensibilización por inyecciones en un asma alimenticio.

El tratamiento con vacunas (desensibilización específica en los asmas bacterianos).

Para algunos autores el empleo de las vacunas es hacer proteinterapia anespecífica; sin embargo, después de haber utilizado muchas veces la proteinterapia o las vacunas del comercio en diferentes asmáticos y haber tratado a los mismos o a otros con vacunas específicas, tengo la certeza de que la vacunoterapia es, cuando se hace bien, un prototipo de terapéutica específica; así lo creen también otros autores (Walker, Thomas, Rackemann, Rowe, etc.).

En el capítulo XII están en realidad los fundamentos de esta terapéutica; y recordando su contenido se comprenderá que halle su indicación en dos tipos de casos: a) en los asmáticos puramente bacterianos, como única terapéutica directamente etiológica que podemos efectuar; y b) en los asmáticos de otro cualquier origen, con bronquitis y sensibilización bacteriana secundaria. Tanto en uno como en otro caso la técnica es la misma, y los resultados son a veces maravillosos.

Preferimos, como hemos dicho anteriormente, hacer una autovacunoterapia más bien que tratar con las vacunas stock del comercio; señalemos, sin embargo, ambos métodos, por las dificultades que a veces puede encontrar el práctico para hacerlo de otra manera. Detalles técnicos de la autovacunoterapia del asma bronquial.

Nosotros contamos con extractos preparados de diferentes bacterias de las habituales de la flora bronquial, siendo principalmente interesantes: estreptococos (hemolíticos y anhemolíticos), estafilococos, enterococos, tetrágeno, catarralis, neumococo, colibacilo, Pfeiffer; con estos extractos, cuya reacción en la piel de los sujetos normales hemos probado anteriormente, hacemos las pruebas en intradermo, obteniendo así un esquema de la sensibilización del sujeto; las positividades se marcan con cuatro cruces, o signos negativos en su defecto, obteniendo así cuatro grados de intensidad de reacción. Con los datos obtenidos hacemos preparar una vacuna, que es una mezcla de las bacterias que dieron reacción positiva, hecha en la proporción que corresponde a las intensidades. Por ejemplo, el caso que nos da estos resultados:

| Estreptococo | hemolítico | + | + | + | + |
|---------------|--------------|---|-----------|---|---|
| _ | anhemolítico | | + | | |
| Enterocos | | | + | | |
| Neumococos | | | | _ | |
| Pfeiffer | | + | | | |
| Catarralis | | + | _ | | |
| Tetrágeno . | | | | | |
| Estafilococo. | | + | $\dot{+}$ | | _ |

sería tratado con una vacuna que contenga un 40 por 100 de estreptococo hemolítico, un 20 por 100 de anhemolíticos, un 20 por 100 de enterococos y un 20 por 100 de estafilococos. Solemos comenzar, para tantear la susceptibilidad, por 10.000.000 de gérmenes, que es después aumentado progresivamente a 20, 50, 100, etc., hasta 500 ó 1.000 millones y aun más por inyección. Las inyecciones se hacen dos veces por semana, y el criterio de cómo se asciende lo determina la reacción local; si aparece una reacción local disminuímos la dosis, quedando siempre en la dosis mínima que produce reacción. Es muy frecuente que al comienzo del tratamiento hecho en esta forma el enfermo empeore notablemente, sus accesos se acentúan y tiene la impresión de que le cae positivamente.

mal el tratamiento; es necesario advertirlo y seguir, porque poco después comienza la mejoría; si, sin embargo, insisten las molestias, debe suspenderse el tratamiento unos días y tornar a él una vez transcurridos éstos, pero con dosis menores que antes. Es buena regla hacer al enfermo tomar efetonina durante los días de tratamiento, amén desde luego de la adrenalina, etc.; lo que fuere preciso, según su estado. El tratamiento debe prorrogarse bastante. En los enfermos que tienen una época preferente de aparición de sus accesos, éste debe comenzarse antes del momento en que suelen aparecer los síntomas y ser prolongado en su estación (otoño, meses de primavera, etc.).

La técnica que hemos anteriormente descrito ha sido ideada por nosotros como método más al alcance del práctico, por bastar con tener los extractos bacterianos de prueba y de más fácil ejecución. Sin embargo, cuando no hallemos así la sensibilidad de las dermorreacciones deberemos proceder más detaliadamente, como han aconsejado Walker y Thomas.

Thomas hace siembras de los esputos y de todo foco sospechoso del organismo: dientes, faringe, etc.; Thomas, Famulener y Thouart hacen sistemáticamente siembras con parte del material en caldo dextrosado y en placas de agar-sangre, utilizando otra parte para emulsionar en caldo común y sembrar después por el método de las diluciones en una serie de placas de agar-sangre. Ulteriormente, hecha la identificación y aislamiento de las colonias, se siembra bien agar plano o bien caldo dextrosado, según convenga para la especie. Luego se matan las bacterias a 60 ó 65º durante una hora y se emulsionan después de centrifugación al 1 por 100 en volumen (método de Hopkins). Walker hace también cultivos en caldo dextrosado y en placas de agar, tratando unas veces a los enfermos con los extractos de uno u otro cultivo.

En general, nosotros podemos proceder empleando primero el método referido anteriormente, de cuyos resultados estamos ya satisfechos. Cuando en las pruebas con los extractos
stock no se obtienen reacciones claramente positivas, o cuando
el beneficio obtenido con una vacuna así preparada es insuficiente, debe procederse al cultivo del esputo. Así hacemos
habitualmente; una vez aislados y filiados los gérmenes se ha-

cen sus extractos, que probamos en intradermo, construyendo la vacuna según las reacciones obtenidas. Con este método, en casos en que habíamos fracasado previamente, hemos obtenido después una desaparición de los síntomas. La especificidad está bien clara por los resultados; en los casos tratados por Sánchez Cuenca y yo hemos obtenido un 78 por 100 de remisión duradera de los síntomas y un 15 por 100 de alivios. Walker ha obtenido buenos resultados en el 75 por 100 de los casos que trató dando reacción específica, y solamente un 40 por 100 en aquellos que no habían dado reacción; esto es muy elocuente, puesto que prueba que las vacunas, como tratamiento anespecífico, pueden ser útiles como cualquiera otra proteinterapia, pero en grado mucho menor que lo son en los sujetos verdaderamente sensibles. Thomas halló una remisión total o notable de los síntomas en un 87 por 100 de los casos. También otros muchos autores (Rackemann, Rowe, etc.) han hallado buenos resultados del tratamiento por vacunas.

De las llamadas stock-vacunas hemos obtenido algunas veces algún resultado, las más nada, mejorando el enfermo en cambio cuando se le hizo una vacuna fundada en sus sensibilizaciones. Hemos usado en el primer sentido el bronquiopsón, las vacunas antigripales de *Ibys* o la vacuna antiasmática de P. Davis; *Thiroloix y Rousseau* han usado la vacuna del Instituto Pasteur (neumococo, estreptococo y Pfeiffer); *Segard* ha recomendado una vacuna semejante que contiene además catarralis, estafilococo y enterococo, etc.

El empleo de estas vacunas preparadas no tendría más objeto que facilitar al práctico; pero para eso es mejor siempre una autovacuna de los esputos, aunque sea más ciego que el método eficaz propuesto. No se olvide que entre los agentes que tienen importancia están, sobre todo, el estreptococo hemolítico (Walker, Thomas, Haibe, nosotros, etc.), el estreptococo viridans, el estafilococo, el catarralis y el enterococo. Acerca de la frecuencia con la cual este último da intensas reacciones positivas en los asmáticos, ya hemos insistido en otro lugar Sán chez Cuenca y yo.

Cuando una autovacuna hecha por el método habitual haya

fracasado, no se olvide que no ha fracasado el tratamiento, sino la técnica, y entonces el enfermo debe ser más completamente estudiado y llevado a cabo un tratamiento vaccinal bien hecho, es decir, fundado en las intradermo.

La desensibilización anespecífica.

Entre los numerosos procedimientos propuestos hay algunos que su mayor utilidad nos obliga a considerar más atentamente. Su mecanismo de acción no está absolutamente claro; los términos de "terapéutica por los choques", "activación protoplasmática", etc., empleados a este respecto señalan puntos de vista diferentes; pero fijarnos más en esta discusión sería salirnos del terreno que nos hemos marcado.

La tuberculinoterapia del asma.

En el capítulo especialmente dedicado a este asunto hemos dejado sentado cómo debemos pensar sobre la relación entre asma y tuberculosis, o mejor aún, sobre el papel disponente de la alergia tuberculosa para otras sensibilizaciones posteriores; ya se comprende, por tanto, la utilidad de la tuberculinoterapia, método principalmente estudiado por S. v. Leeuwen y Varekamp. Las indicaciones son, principalmente:

- a) En todo asma de cualquier etiología en el que simultáneamente exista una alergia tuberculosa; además de las medidas de exclusión de los alergenos, del tratamiento higiénico dietético, etc., etc., y de la desensibilización si se cree pertinente para dicho alergeno, debe instituirse la tuberculinoterapia.
- b) En los casos alérgicos en los cuales no tenemos conocimiento del alergeno causal y hemos de hacer una desensibilización anespecífica, es éste uno de los mejores métodos de tratarlos; si además el enfermo tiene un fondo tuberculoso, los resultados son mejores.

La técnica no difiere de la general de un tratamiento de tuberculina; nosotros empleamos siempre la tuberculina antigua de Koch. La dosis de comienzo depende de la intensidad de la reacción; en general solemos comenzar por la dilución al 1 por 1.000.000 en dosis de 0,1, ascendiendo a 0,2, 0,4, 0,8 y 1 c. c. para pasar a la dilución siguiente, llegando a una altura variable según el caso; en general no se suele poder pasar de la dilución al 1 por 10.000; en dos casos nuestros hemos inyectado hasta el 1 por 1.000; esto depende de la observación clínica.

Cuando una dosis produce una reacción local intensa o reacción general, descendemos la dosis o insistimos en ella aumentando el intervalo, que si en las primeras dosis puede ser solamente de uno o dos días, después necesita ampliarse a tres y más; cuando ya se ha obtenido una evidente mejoría del caso, o es marcada la reacción local, pasamos a dos inyecciones semanales, luego a una a la semana y, por último, y durante bastante tiempo para mantener el efecto, una vez cada diez o quince días.

Los resultados de esta terapéutica son tan excelentes, que no vacilamos en recomendar que en todo caso en el cual no se haya podido filiar clínicamente el alergeno, o aun hecho esto no tenga el médico a su disposición la posibilidad de una desensibilización específica, se emplee, antes que ningún otro, este método. Si el enfermo es un sospechoso de fímico y nos dió reacción fuerte positiva a la tuberculina, hacemos la tuberculinoterapia de todas formas.

La terapéutica por el azufre.

Desde los primeros trabajos de *Meyer-Bisch* acerca del empleo de esta terapéutica en los reumatismos, hemos utilizado sistemáticamente la sufroterapia en todo caso en el cual nos interesaba hacer piretoterapia; así lo hemos empleado con resultado a veces maravilloso en reumatismos de diferentes tipos: en la obesidad y en la adiposis dolorosa, en las neurolúes y en los diferentes estados alérgicos, independientemente y antes de las publicaciones de *S. v. Leeuwen*, que ha sido el primero en ocuparse de este tratamiento de las alergias.

Recientemente, Meyer-Bisch ha encontrado una carbonuria desoxidativa en los asmáticos que existiría también en ciertos

reumatismos crónicos y desaparecería con la sufroterapia; quizá esto indicara un efecto más profundo que el de simple piretoterapia.

Solemos emplear una emulsión al 1 por 100 de flores de azufre en aceite de olivas, conviniendo, antes de poner la inyección, agitar bien el frasco esmerilado que la contiene y templarla al baño de maría; las inyeciones serán intramusculares, en días alternos o dos días por semana, empezando por 1/4 de c. c. y aumentando a 1/2, 3/4, 1, 1 ½ y hasta 2 c. c. si la intensidad de reacción lo permitiera. Llegados a la dosis que llamamos máxima, por ser aquella de la que no debe pasarse, nos mantenemos en ésta, poniendo una inyección cada cuatro días, hasta unas seis. El sufrogel de Heyden y la sulfosina Leo equivalen a esta fórmula.

El efecto de la inyección no es inmediato; suele manifestarse a las cuatro o seis horas, apareciendo intensos dolores musculares, fiebre, cefalalgia y un malestar general comparable a la gripe; la reacción dura unas doce horas, pasado cuyo tiempo el enfermo queda como si hubiera hecho mucho ejercicio; en la dosis máxima se obtienen temperaturas de 39° y 39°,5 (no debemos detenernos en las dosis que no pase la temperatura de 38°) y la duración de las molestias es mayor.

S. v. Leeuwen recomienda dosis pequeñas que mejoren al paciente, pero no produzcan ninguna reacción (0,2 a 0,5 c. c.); nosotros no aconsejamos estas dosis, que tenemos por muy poco eficaces.

La sufroterapia no da lugar a ningún accidente desagradable; acerca de su utilidad en el asma somos, en cambio, poco optimistas; en algunos casos hemos creído ver mejorar al paciente; pero sus resultados son aquí, desde luego, muy inferiores a los realmente brillantes que obtenemos en las dermopatías alérgicas (pruritos, urticarias, etc.). Lasch ha estudiado la sufroterapia en el asma senil.

Vacunoterapias anespecíficas intravenosas.

En algunos casos de dermopatías alérgicas hemos empleado la inyección intravenosa de vacuna antitífica como una de las proteinterapias más activas y de más fácil dosificación. En el asma estaría también indicada como otras piretoterapias, sobre todo en los asmas acompañados de fenómenos exudativos, cutáneos, etc.; es desde luego más peligrosa, aunque más activa, que la sufroterapia, pero no más peligrosa que otros métodos de producir choques por inyección intravenosa (metales coloidales, peptona en vena, etc.). Solemos emplear la vacuna T. A. B. de Vincent, fabricada por *Ibys*, y comenzamos por 0,1 c. c. con 0,9 de suero fisiológico. La dosis puede aumentarse luego cautelosamente según la reacción producida.

Schottmuller ha propuesto también la inyección intravenosa de vacunas anespecíficas en el asma, y catalogamos aquí también las vacunas preparadas por el método de Danysz cultivando las bacterias intestinales, aunque no se empleen en intravenosas; lo mismo diríamos de las colivacunas (Coke), etc. Su eficacia es mucho menor que si se emplean en inyección intravenosa, y la consideramos como exclusivamente debida a su contenido en proteínas. También se ha aconsejado, sobre todo en los niños, su empleo per os (Danysz y Coke). Los llamados enteroantígenos de Danysz, preparados por la casa Fher con este nombre, han sido numerosas veces empleados por nosotros tanto per os como en inyecciones. En ningún caso de asma hemos visto el menor resultado; en algunas dermopatías hemos observado, en cambio, una influenciación favorable por las enterovacunas.

Peptonoterapia.

El empleo de la peptona, por muchos autores altamente recomendado, puede hacerse por diferentes vías:

a) Per os.—Especie de skeptofilaxia anespecífica, la administración de peptona por la boca antes de la toma de alimentos (una media hora a tres cuartos de hora) ha sido propuesta para el tratamiento de los estados alérgicos principalmente por Pagniez y Pasteur Vallery-Radot; puede administrarse en sellos de 0,5, de los cuales el enfermo toma uno en ayunas, precediendo una media hora al desayuno y otra a igual tiempo antes de la comida de mediodía. Su utilidad sería mayor, según

nuestra experiencia, en ciertos casos de alergia digestiva con manifestaciones cutáneas o intestinales; el caso de Pagniez y Nast, de enfermo sensible al chocolate, que en cambio podía tolerarle cuando tomaba previamente peptona y lo dejaba de tolerar en cuanto no tomaba la peptona, es muy elocuente; en algunas urticarias, pruritos, etc., la peptonoterapia puede ser útil; cuando lo es, sus efectos se notan en seguida; si después de pocos días de tomarla no se nota un aumento de tolerancia se puede suspender con la seguridad de que ya no va a hacer efecto. Puede formularse peptona Whitte o peptona Armours como puras, o bien la Phylactona Byla o la peptalmine (albúminas principalmente de pescado); en los alérgicos estreñidos la peptalmine magnesiada puede ser útil. También algunos proponen formular:

Una taza de caldo, según Segard y Galup, puede substituir a la peptona; un caldo con peptonas o albumosas de carne (Somatose), en aquellos casos en que parezca conveniente reforzar la alimentación, haría el mismo efecto.

Schiff ha propuesto utilizar una peptona glicerinada.

- b) Por el recto.—Cordier ha propuesto el empleo de enemas diarios con 10 gramos de peptona.
- c) En inyecciones intramusculares e intravenosas. Auld ha sido el promotor de esta terapéutica en el asma; propone emplear soluciones al 5 por 100 para la vía intravenosa y al 7,5 por 100 para la intramuscular, prefiriendo la peptona Armour a la Witte. La solución deberá ser bien esterilizada a 60° y alcalinizada con soda, añadiéndole fenol al 0,5 por 100 para facilitar su buena conservación. Otros proponen una esterilización más profunda (140° al autoclave un cuarto de hora); la inyección será, cuando se emplea en intravenosa, dos a tres horas después de la comida, empezando por 1/2 c. c. y aumentando hasta una dosis máxima de 5 c. c. en cada inyección; según la intensidad de las reacciones, se dejarán dos o más días. Las reacciones son a veces muy vivas; otras se traducen simplemente en algún mal-

estar general y la fiebre. En enfermos muy sensibles o con aparato circulatorio débil será mejor prescindir de esta vía. Por la vía intramuscular se pone de la solución al 7,5 por 100, empezando por 1/2 c. c. y aumentando hasta 6 y aun 10 c. c. en cada inyección, según la tolerancia. Cantonnet inyecta una mezcla de peptona y iodo, etc., como base de su tratamiento. Las reacciones no son exageradas habitualmente.

d) En intradermo.—Propuesta por Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier y Giroud, consistía en poner diariamente por un espacio de quince a veinte días una dosis intradérmica de la solución de peptona al 50 por 100; dicha dosis puede variar desde 0,1 a 0,3 de c. c.; en general, es mejor mantenerse en la dosis de 0,1, pues dosis mayores a veces no son exactamente intradérmicas.

En resumen, la peptonoterapia nos merece el siguiente comentario: la toma en ingestión por el método antes dicho puede ser útil en alergias digestivas o cutáneas, mas raramente reporta utilidad alguna en el asma; en todo caso es en el asma nutritivo, en esos casos de múltiple sensibilización, en los que puede experimentarse, suspendiéndola en seguida si al poco tiempo no se ha percibido ningún efecto beneficioso. La peptonoterapia en vena, intramuscular o en intradermo es una proteinterapia como otra cualquiera, menos eficaz que otras (también Ramírez), y a la que nosotros no solemos recurrir teniendo la tuberculina, el azufre y la antitífica intravenosa como remedios anespecíficos en esa gradación, según la intensidad de reacción que se desea provocar, así como la paludoterapia por inoculación, de cuyo fundamento en estos enfermos hemos hablado anteriormente.

Otras terapias anespecíficas desensibilizantes.

Se ha empleado la leche, bien directamente, según el consejo de R. Schmidt, bien cualquiera de los preparados comerciales (caseosán, aolán, oftalmosán, yatrén y yatrén-caseín). Tenemos más miedo a los preparados de leche, aunque sea rarísimo que puedan dar accidente alguno, por la posibilidad de una sensibilización no manifiesta previamente a la leche.

La autohematoterapia, de la que Grimm informa favorable

mente; la autoseroterapia (Achard, Flandin, Dossin, etc.), así como la transfusión sanguínea (Mc-Broom), son remedios de utilidad más lejana, que nos limitaremos por ahora a mencionar.

Tratamiento de otras causas coincidentes del asma.

Según antes hemos dicho, aparte de la terapéutica directamente dirigida contra el alergeno (exclusión y desensibilización), conviene no descuidar otros factores, cuya importancia en la constelación patogénica del asma hemos hecho notar ya anteriormente.

En gran parte estos tratamientos, más bien que etiológicos, son fisiopatológicos, tendiendo a modificar la modalidad reaccional; pero nos parece oportuno estudiarlos ahora en un conjunto.

Medicaciones de acción neurovegetativa.

En los intermedios entre dos curas de desensibilización, por ejemplo, o a veces al comenzar a tratar a un asmático, es muy útil actuar sobre su sistema neurovegetativo; otras veces, cuando la constancia de las manifestaciones o la viveza de las respuestas lo exige, simultanearemos el tratamiento más directamente etiológico con estas medicaciones. Deberíamos aquí mencionar la atropina y belladona, la papaverina, la neopancarpine y, sobre todo, la efetonina y similares, acerca de los cuales, dosis, modo de empleo, etc., ya hemos hablado en el capítulo anterior a propósito de la terapéutica del ataque; según allí decíamos, acostumbramos a dar en temporadas, alternando unos con otros, estos remedios, durante la primera época de tratamiento, verbigracia, veinte días de belladona o atropina con papaverina, otros veinte días de neopancarpine, otros veinte de efetonina. Cuando, sin embargo, el enfermo se halla en situación de ataques frecuentes, preferimos la efetonina a cualquiera de estos remedios (o los similares, racedrina, etc.), variando la dosis desde un comprimido al día en dos veces, hasta dos, tres y aun cuatro en caso de manifestaciones más intensas, a lo cual puede

añadirse la inyección de adrenalina sola o asociada cuando la intensidad de las manifestaciones lo aconseje.

Un remedio muy útil que tiene sus indicaciones y del cual sacamos muchas veces notable utilidad es el calcio.

Calciterapia del asma.

Los motivos teóricos para reconocer como útil el empleo de la calciterapia en el asma son numerosos. En primer término, es sabido que el calcio es un ión que en el sistema de Kraus y Zondeck tiene una acción sinérgica a la del simpático, siendo antagonista, en cambio, la del sistema vago-potasio; de aquí que el empleo del calcio se traduzca lo mismo que en el examen del corazón de la rana con el preparado de Straub han demostrado dichos autores en un descenso del tono vagal y una elevación del simpático; así se concibe ya que actúe la calciterapia en el asma de modo beneficioso. Además se ha podido probar que no solamente disminuye el hipertono del vago, sino que hace más estable el equilibrio vegetativo, disminuyendo en general sus variaciones espontáneas de tono, tanto en uno como en otro sentido (observaciones de Glaser, observaciones propias). Experimentalmente, su efecto evitador, frenador del broncospasmo, está bien probado, tanto en el broncospasmo directamente provocado por la excitación del vago (Rithmann) como en el subsiguiente a la pituitrina (Kayser) o a la colina (Wiechmann y Paal). A esto añade, y quizá por ese mismo mecanismo, una indudable acción antianafiláctica que resulta clara en las experiencias de numerosos autores (Citron, Friedberger, etc.).

Frugoni y Ancona apoyan la acción terapéutica del calcio en el asma en la hipocalcemia, que, como sabemos (Billigheimer, Kylin, nosotros mismos, etc.; v. capítulo XV), se da con cierta frecuencia; la calciterapia combatiría esta hipocalcemia mejorando así el equilibrio neurovegetativo. Es dudoso, sin embargo, que podamos combatir directamente la hipocalcemia por la administración del calcio; según se sabe, la administración per oral es poco activa aun a dosis altas (Kylin), y la elevación pro injecta es también escasa y transitoria (Heten

yi); es posible, con todo, que éste sea un factor terapéutico; desde luego, en los enfermos con hipocalcemia manifiesta, además de la paratirina, a la que daremos mayor valor, emplearemos la calciterapia.

Otro de los efectos, y fundamental, de la calciterapia es la acidosis secundaria a su empleo; Gyorgi ha establecido que la terapéutica cálcica es una terapéutica por ácido, y numerosos trabajos posteriores han confirmado este punto de vista; en el sistema de Kraus-Zondeck el calcio-simpático es equivalente a una derivación acidótica, y el potasio-vago a una de alcalosis; en los medios de perfusión del corazón averiguaron estos autores una acidificación directamente demostrada como consecuencia de la administración del calcio o la excitación del simpático; es posible que el calcio actúe provocando la disociación de iones del coloidolelectrolito, membrana celular, o es verosímil que su efecto acidificante sea debido a la influencia del coeficiente de Rona-Takahashi, o bien, como quiere Straub, porque la base cálcica se pierda rápidamente por las heces. De uno u otro modo, lo esencial en el efecto del calcio en el asma sería para Beckmann su acción acidificante, por las razones que quedaron expuestas en el lugar oportuno.

Prácticamente, la calciterapia propuesta por numerosos autores ha dado evidentes resultados beneficiosos. Puede hacerse por la boca, como proponen algunos (Kayser, Morawitz, Jaunschke y Chiari, Schliack, Hoffmann, etc.) o en inyecciones.

Por la boca se han aconsejado el cloruro y el lactato de calcio; el segundo tendría la ventaja de su mejor sabor; pero en cambio no creo que sea eficaz (lactato cálcico, calcio láctico, Ingelheim en tabletas, etc.); preferimos, desde luego, el empleo del cloruro. Hoffmann propone su empleo en las polinosis, donde lo preconizaron Jaunschke y Chiari, empleando esta fórmula:

| Cloruro y lactato de calcio, aa | 10 | gramos. |
|---------------------------------|-----|------------|
| Jarabe simple | 40 | PT-000-000 |
| Agua destilada | 400 | c. c. |

Comenzar, ocho días antes de la época de los síntomas, dando tres cucharadas diarias, y, una vez comenzadas las molestias,

una cucharada cada dos horas hasta tomar unos 40 gramos en total de calcio; nosotros solemos emplear la siguiente fórmula:

Cada cucharada contiene un gramo de cloruro de calcio, y procedemos empezando por dos al día y aumentando hasta llegar a dar toda la poción en el día, según la tolerancia digestiva. Otros preparados para tomar por la boca (clorcalcio, kalzán, calcio granulado Sandoz, etc.) nos parecen menos útiles que el simple cloruro.

La mayor actividad del calcio en inyección intravenosa, el no tener los inconvenientes de molestias digestivas, etc., y la necesidad de emplear la vía gástrica para otra medicación (efetonina, etc.), nos hace aconsejar muy preferentemente el tratamiento intravenoso (Petzetakis, Pottenger, García Triviño, etcétera).

El tratamiento intravenoso puede hacerse, bien con una solución al 10 por 100 de cloruro cálcico seco purísimo, o bien empleando el afenil (del cual nosotros hemos hecho uso muy prolongado), el calcio Sandoz o el sanocal, que depararía mayor cantidad de calcio y tiene la ventaja de su buena tolerancia y dosificación progresiva. Con uno u otro remedio las inyecciones deben hacerse prolongadamente en días alternos, deben ser cuidadosamente intravenosas y, sobre todo, debe inyectarse muy lentamente (!), deteniendo la inyección cuando el enfermo sienta el golpe de calor, la sensación emotiva o el desmayo que algunos manifiestan, para seguir en cuanto esas pasajeras sensaciones se desvanezcan.

Nuestros resultados con el tratamiento intravenoso por el calcio han sido brillantes y muy halagüeños; en otra época hacíamos sistemáticamente esta terapéutica en los enfermos en los cuales no filiábamos el origen del asma; actualmente, sin embargo, seguimos haciéndola en los siguientes casos:

a) En tanto se hacen las primeras observaciones del caso acerca de la etiología, se preparan los extractos, etc.; la combi-

nación de efetonina por la boca y calcio intravenoso es a veces de por sí suficiente para hacer desaparecer, o al menos disminuir, los ataques.

- b) En el intervalo entre dos curas desensibilizantes, por ejemplo, o en los períodos de reposo de otras medicaciones.
- c) Siempre que un tratamiento desensibilizante deba ser abandonado por la intensidad de las reacciones que provoca, hacemos una serie de 10 a 12 inyecciones de calcio, después de las cuales es casi constante el aumento de tolerancia.
- d) En todo caso de sintomatología intensa o de causa no averiguada, y en todo asmático, según el consejo de Frugoni y Ancona, con cifras bajas de calcemia.

Opoterapia.

Según hemos dicho en los capítulos correspondientes, existen casos en los cuales un desequilibrio endocrino toma una parte muy fundamental en la génesis del asma; en estos casos debe ser éste un factor al que atendamos; hay veces, en efecto, que la terapéutica tiroidea (caso de Widal) basta para hacer desaparecer los accesos, o una hipoterapia ovárica en enfermas de asma de menopausia (Marañón, Carrasco Cadenas, nosotros) o premenstrual (nosotros).

Las principales terapéuticas endocrinas de las que tendremos que echar mano son:

Paratirina Lilly (hormona paratiroidea extraída por Collip). Recientemente hemos empleado la paratirina en dos casos de asma rebeldes a otros tratamientos, en los que existía una hipocalcemia manifiesta: uno de ellos mejoró algo, pero en el otro se obtuvo un resultado realmente magnífico; aunque todavía es prematuro saber qué utilidades podremos sacar en lo futuro de este tratamiento, por lo pronto parece lógico su empleo, sobre todo en los casos de hipocalcemia, de desequilibrio vegetativo muy manifiesto, y más todavía en ese tipo constitucional de asmáticos delgados, vivos, movibles, en los que fácilmente se provocan por la percusión muscular fenómenos tetanoides; es verosímil que el factor constitucional hipoparatiroideo de que ha-

bla *Bauer* en el asma tenga en estos casos una mayor importancia. Creemos muy interesante insistir sobre esta terapéutica, no empleada aún por nadie, aparte de nuestros casos, al menos que nosotros sepamos.

Opoterapia tiroidea.—Tiene sobre todo su indicación en los casos claramente con estigmas hipotiroideos, más todavía si se acompañan de descenso del metabolismo basal (Galup); en los asmáticos obesos será necesario también recurrir a ellas, obteniéndose muchas veces resultados muy buenos. En los casos de débil insuficiencia, las dosis serán naturalmente menores, y el tratamiento más intermitente. Leopold Levy ha recomendado la que llama tiroidoterapia regularizante para los casos de inestabilidad tiroidea de Levy-Rotschild, aun con metabolismo aumentado; en estos casos las dosis serán desde luego muy pequeñas e intermitentes.

Las preparaciones más activas son, sin duda, el extracto tiroideo de *P. Davis* y la glándula tiroidea de *Merck*: en los últimos tiempos más la primera; en los casos de débil hipotiroidismo o de inestabilidad será mejor recurrir a preparados como la tiroproteína *P. Davis* al 1 por 100, con observación clínica.

Galup y Segard dan mucha importancia a la opoterapia tiroidea, como anteriormente Widal, Abrami y Jancovesco; en los casos francamente hipotiroideos los resultados son habitualmente muy buenos; en las hipotireosis dudosas, la tiroidoterapia puede ensayarse, pero con pocas probabilidades de éxito.

Opoterapia ovárica.—La foliculina puede ser muy útil en los asmas de la época puberal con amenorrea, u oligomenorrea, o menofanía retardada; tanto ésta como el suero de embarazada, que ha utilizado en mi clínica Maortúa para el tratamiento de las formas hipoplásticas de la insuficiencia ovárica, pueden ser muy útiles.

En cambio, en los asmas del embarazo conviene más el empleo del cuerpo lúteo (extracto de cuerpo lúteo P. Davis, en inyección intramuscular o intravenosa), y en los asmas de la menopausia será preferible recurrir a la opoterapia ovárica total (diferentes ovarinas, extracto total inyectable de P. Davis, vagotonil Graiño, novarial, etc., etc.), sola o combinada, a la belladona, al luminal, a la valeriaña, etc., etc.

Es interesante individualizar en el sentido en que dejamos señalado cómo debe hacerse la opoterapia ovárica, según el tipo clínico de la relación entre asma y ovario, por las razones que se sentaron al tratar de este asunto capítulos atrás (necesidad de individualizaciones dentro del término clínico demasiado vago de la insuficiencia ovárica).

La radioterapia del tiroides, acerca de cuyos fundamentos ya hemos hablado, será muy útil en los asmáticos hipertiroideos, y debe ser mencionada aquí.

En cuanto al posible tratamiento con los extractos desalbuminizados de bazo, fundados en las investigaciones de Mayr y Moncorps, hemos comenzado a observar sus efectos actualmente con el preparado que nos ha proporcionado el Instituto Ibys, sin que los resultados hasta ahora obtenidos nos permitan esperar nada del mismo.

Tratamientos intrabronquiales e intratraqueales.

Ephraim propuso el empleo intrabronquial de la adrenalina en el asma; los resultados alcanzados por él serían halagüeños, habiendo otros autores expresado, en cambio, resultados negativos; Romero Rodríguez ha ampliado y mejorado este tratamiento haciendo el que él denomina "lavado bronquial con adrenalina" (inyección de adrenalina, después de anestesia, en la tráquea, esperando que el enfermo expulse el líquido; nueva inyección, etcétera, etc.; véanse detalles en la monografía de este autor).

Estos tratamientos tienen un valor de terapéutica sintomática innegable, y bastan, como hemos visto en muchos casos, para mejorar notablemente a enfermos muy perturbados por la situación de mal continuo; en general, sin embargo, no producen mucho más que una terapéutica adrenalínica sistemática, y sus resultados son efímeros. No creemos necesario recurrir, por tanto, habitualmente a ellos; solamente en casos muy inveterados en los que nuestros recursos terapéuticos se han agotado podemos intentar esta terapéutica. Tratar en cambio a todo asmático sistemáticamente por estos procedimientos, equivaldría a que-

darnos en una terapéutica sintomática y no trataríamos en realidad al enfermo.

Las terapéuticas intratraqueales con balsámicos preconizadas por algunos autores, y en las que ha trabajado muy activa e inteligentemente mi colaborador *Martín Carrasco*, son asimismo de resultados dudosos; puede emplearse el aceite gomenolado o mentolado, o una mezcla de ambos, o la fórmula propuesta por *Cantonnet*:

| Timol y mirtol, aa | . 0,5 gramos. |
|--------------------|---------------|
| Gomenol | . 2 — |
| Eucaliptol | 4 |
| Aceite de olivas | . 100 |

Por nuestra parte, no creemos aconsejable la terapéutica por balsámicos intratraqueales sino en los asmáticos con bronquitis crónica, bronquiectasias, peribronquitis difusa; puede en estos casos ser un buen elemento preparatorio para una respuesta al tratamiento lógico.

El falsamente llamado "lavado pulmonar", ideado por García Vicente, hallaría, a lo sumo, indicación en estos mismos casos últimamente mencionados; creemos, sin embargo, que no puede esperarse mucho de esta técnica, que no añade nada esencial a la terapéutica intratraqueal clásica.

Los balsámicos.—Ya hemos dicho que a veces es preciso su empleo en las fases agudas: ataques de asma de tipo catarral exudativo; también en algunos asmáticos será preciso recurrir a ellos para mejorar el estado de la mucosa bronquial; en estos casos preferimos el empleo de mezclas balsámicas muy concentradas, como el supersán o una fórmula similar a la de Berliner; solemos emplear ésta:

| Alcanfor | 20 centigramos. |
|----------------------------------|-----------------|
| Mentol | 20 — |
| Eucaliptol y gomenol, aa | 40 |
| Idiopina al 20 por 100 | 1 c. c. |
| Esterilícese en una ampolla para | inyecciones in- |

tramusculares alternas.

Solemos poner series de 12 a 15 de estas ampollas, indepen-

dientemente de las restantes terapéuticas que puedan ser precisas.

El empleo de los *ioduros* constituye algo clásico en el tratamiento del asma; en estas formas bronquíticas inveteradas puede haber lugar a su uso en pequeñas temporadas, bien directamente como tal ioduro en píldoras o en poción, bien de compuestos más tolerados en combinación orgánica (iodine, lipoiodina, alival, lipiodol, neoriodine, iodipina, etc., etc.). Tanto de éstos como de los *arsenicales*, también aconsejados, hacemos simplemente mención sin hacer ningún hincapié; pero hay asmáticos en los que es necesario emplear de todo.

Intervenciones sobre la nariz.

Ya hemos expuesto páginas arriba el concepto que debe guardarse del llamado asma de origen nasal; una cosa de que debemos ocuparnos siempre en los asmáticos es sobre la forma de respirar; en aquellos casos que lo hacen habitualmente por la boca y de modo superficial, lo cual es muy frecuente en el asma (Hoffbauer), es preciso averiguar si se trata de un vicio contraído o existe algún motivo determinante en la nariz; el auxilio del especialista en este sentido es muy interesante. Cuando no se trate de un obstáculo propiamente tal, haremos bien en evitar una intervención nasal a todo evento, que muchas veces es más perjudicial que útil, ya por aumentar la sensibilidad nasal, ya por crear una verdadera espina antes inexistente, etc. (Duke, Scheppegrell, Lermoyez, etc., etc.). Si existe algún obstáculo, debe hacerse el tratamiento local que sea preciso para conseguir la respiración nasal habitual. En este problema debemos comportarnos serenamente; creemos muy criticable como Lermoyez, la posición infundada de los intervencionistas nasales para todo asmático; mas también creemos que no hay motivo para dejar de hacer el tratamiento nasal cuando sea preciso. El criterio que nos informará ha de ser, por un lado, facilitar la mecánica respiratoria, y por otro, suprimir, si es que existe, alguna alteración anatómica que pueda actuar de espina de fijación, rechazando en cambio toda proposición vaga cuyo resultado se vea muy dudoso.

Extirpación de otros focos.

Como la exploración debe ser en este sentido cuidadosa para descubrir cuantas influencias puedan existir determinantes del asma en nuestros casos. así la terapéutica tendrá que atender a todos los dichos factores; la supresión de focos infectados (amígdalas grandes, crípticas infectadas, con amigdalitis de repetición, focos dentarios, etcétera, etc.), y el tratamiento de otras enfermedades simultáneas pueden dar resultados inesperados en casos cuya cronicidad era desesperante. Guttmann ha referido un caso de curación después de la apendicectomía; recientemente, S. v. Leeuwen se ha referido a un enfermo no mejorado por la cámara libre de alergenos que, en cambio, ha curado al extirparle un cálculo renal, etcétera. Aparte de que tratemos al asmático según las reglas que vamos enunciando, y atendamos sobre todo al factor principal alergénico, no olvidemos nunca que a lo mejor cualquier otra enfermedad que el paciente sufre al tiempo que el asma y cuyas relaciones con este padecimiento no aparecen claras, pueden dar al traste con todos nuestros esfuerzos.

Las afecciones hepáticas, colangitis, colangia, colelitiasis, estado colémico constitucional, etc., deben ser también especialmente atendidas; en este sentido la dieta hiperhidrocarbonada con insulina, así como los drenajes biliares *per os*, según nuestro método, o con la sonda duodenal, etc., pueden ser útiles.

En las mujeres las afecciones genitales y, sobre todo, las ovaritis escleroquíticas, pueden ser causa de entretenimiento del estado asmático; el antiguamente llamado "asma genital", si en parte correspondía a la intervención del defecto incretorio del ovario, en parte podía explicarse por este papel de ciertas afecciones ováricas; una enferma mía, con un asma y una ovaritis escleroquística, ha dejado de tener síntomas de asma desde que le ha sido extirpado el ovario derecho.

Psicoterapia.

Ya hemos hecho resaltar la importancia notable que tiene la psiquis en los estados asmáticos y cómo contribuye a la acentuación de los ataques y a su mantenimiento; según hemos expuesto también en muchos casos, el fracaso de una terapéutica bien orientada es achacable a no haberse atendido al factor psíquico.

En muchas ocasiones basta con que el médico interrogue directamente al enfermo, le atienda, deje explicar sus temores y su padecimiento con cierta amplitud, estreche un poco sus lazos de relación con él y cree ese transfert que tanto participa en el éxito de la terapéutica en general. Tranquilizar al enfermo directamente por explicaciones sobre la naturaleza de su mal, dentro de los límites prudenciales y sin pasar del terreno debido; hacerle comprender cómo hay que orientar la exploración, la paciencia que se necesita a veces para cimentar el diagnóstico, lo que significa de éxito terapéutico haber descubierto el o los alergenos causales; hacerle saber la benignidad quod ad vittam del pronóstico, etc., etc., es muchas veces suficiente para que el enfermo mejore y se entregue con confianza absoluta al médico. Para enfermos inteligentes, la mejor prenda de tranquilidad es ver el interés con que el médico estudia su caso y la solicitud con que es atendido. En cada caso nuestra actitud debe ser adecuada al psiquismo del enfermo; otras veces convendrá, en cambio, no dar ni aceptar muchas explicaciones, etc. Los remedios de acción sintomática fisiopatológica tienen un valor psicoterapéutico evidente, por proporcionar una mejoría de momento y una seguridad para futuros accesos.

En muchos enfermos precisaremos, sin embargo, una psicoterapia más propiamente tal. Los medios que se han empleado a este fin han sido muchos; en el trabajo de *Pollnow*, *Petow* y *Wittkower*, donde se recoge toda la literatura importante sobre el problema, se resumen los métodos empleados de este modo:

```
I.—Métodos dirigidos a la perso-(a) Psicoanálisis.
nalidad total (formas de la gran psicoterapia).... c) Psicagógica.
```

II.—Métodos que atienden parcial (a) Persuasión.
 b) Psicocatarsis.
 c) Análisis de conflictos.

- IV.—Métodos dirigidos más bien al sistema nervioso vegetativo, refiriéndose simplemente a la hipnosis sedativa.

No es habitual emplear uno solo de estos métodos en cada caso; sin proponérselo directamente, el médico pone en juego siempre varios de ellos. Los más habitualmente empleados, al punto de utilizarse en casi todos los casos al responder simplemente a las preguntas del enfermo, son: los III, a) y c), los II, a) y c) y los comprendidos en el grupo I); otros, como los que presuponen la hipnotización provocada, solamente se emplean en casos especiales.

La sugestión directa vígil, así como la persuasión, puede decirse que se ponen en práctica en todos los casos, necesitándose acentuar la nota en este sentido en aquellos enfermos en que la reacción angustiosa sea más manifiesta; el efecto de las prácticas respiratorias que actúa en parte de una manera fisiopatológica, mejorando las condiciones de ventilación pulmonar y disminuyendo el enfisema funcional, actúan al mismo tiempo por vía psíquica, como en realidad la desensibilización, las medidas higiénicas alimenticias, etc., etc. Un paso más constituye el análisis de conflictos; traumas psíquicos por conflictos o neurosis de situación se hallan, en efecto, en muchos asmáticos (Costa, Heyer). Este método psicoterápico fué empleado por varios autores (Costa, Rohmer y Kleemann, Lowenstein) con buen resultado; en ocasiones bastó con el simple análisis; en otras fué precisa la solución de la situación. El psicoanálisis en general, según el sistema de Freud (Marcinowsky, Rohmer y Kleemann). En otros casos fué utilizada la hipnosis; Hilger, Jacobi, Marcinowsky, etc., han logrado cortar ataques intensos de asma por la sugestión durante el mismo. La hipnosis puede utilizarse simplemente para provocar la sedación vegetativa, o para hacer psicocatarsis o sugestión de curación directamente.

Los resultados recogidos por los citados *Petow, Pollnow y Wittkower*, fueron de 23 casos de curación sin recidivas, entre 45 enfermos analizados.

Lo anterior no puede interpretarse en el sentido de que el asma sea una neurosis, sino que, como ya dijimos, existen factores psicógenos concurrentes, que tienen una gran importancia hasta poderse bastar por sí solos para mantener el estado asmático; insistimos por esto en la importancia trascendental de los presentes, como lo han hecho otros autores, que, aun reconociendo el origen alérgico del asma y la necesidad de un tratamiento fundamental contra dicho mecanismo, dan la importancia que tienen a los factores psíquicos (Staehlin, Hansen, Goldscheider, etc., etc.).

CAPITULO XXVI

Radioterapia del asma bronquial: irradiación de pulmones y del bazo.—Las irradiaciones de las glándulas incretorias en el tratamiento del asma.—Gimnasia respiratoria y neumatoterapia en el asma.—Hidroterapia y balneoterapia.—Terapéutica quirúrgica.

La radioterapia del asma bronquial.—En los últimos años se han ido señalando por una serie de investigadores resultados muy buenos de la radioterapia en el asma bronquial; unos actuaban irradiando el bazo, otros solamente los hilios pulmonares, otros todo el pulmón dividido en varios campos, otros han llevado a cabo técnicas combinadas y, por último, algunos han propuesto la irradiación de un tejido incretorio con la esperanza de influir sobre el proceso asmático (hipófisis tiroides, ovario). Expongamos las diferentes técnicas seguidas y resultados comunicados por algunos de los que se han ocupado del problema, para después sentar el valor que debemos conceder a esta terapéutica, sus indicaciones y su posible mecanismo de acción.

En 1920, *Drey* y *Lossen* comunicaron la influenciación favorable ejercida por la radioterapia en un caso de asma y leucemia, al que por esta última enfermedad le fué irradiado el bazo. Esto tenía, sin embargo, muy poco valor si se tiene presente la influenciación favorable que el tratamiento de cualquier otra enfermedad puede tener sobre el asma, y menos todavía en este caso, en el que era de esperar que la disminución del proceso leucémico mejoraría el asma por descender la producción de

ácido úrico. Dichos autores refirieron ver disminuir la ingurgitación de los hilios pulmonares en su caso.

Poco después (1922), en su tratado de radioterapia de las enfermedades internas, *Groedel* comunicó 30 casos tratados por la irradiación del bazo; la irradiación debe hacerse en un solo campo de 12 por 12, con una dosis situada algo por debajo de la dosis eritema, siendo tanto más brillante el resultado cuanto más intenso fuera el cáter producido. De los 30 casos, en 9 obtuvo un resultado brillante, en 6 muy buenos resultados, en 9 simplemente mejoría, y los restantes o no mejoraron o no se supo de ellos.

En 1922, *Klewitz* comunicó sus primeros resultados con un 30 por 100 de curaciones y un 46 por 100 de mejorías evidentes. La técnica de *Klewitz* es, como luego detallamos, de irradiación de los pulmones en siete campos.

Moner en la Argentina, y Pohlmann en Alemania, publicaron resultados también buenos en 1925; el primero, de 22 casos tuvo resultados brillantes en 7; el segundo, de 42 casos comunica buenos efectos en 40 casos. Este último irradió solamente el bazo, en tanto que el primero hizo la radiación combinada de bazo y pulmones.

Cole y Ramírez, en cambio, no compartían la impresión optimista en ese mismo año, irradiando bazo y pulmones, teniendo algún mejor efecto la irradiación del bazo. Waldbott obtuvo buenos efectos en 6 casos de los 10 tratados hasta entonces. Muller también irradió bazo y pulmones, obteniendo buenos efectos en el 50 por 100 de los 22 casos estudiados. Scott vió también buenos efectos, obtenidos al irradiar por otros motivos en los asmáticos. Gerber, en 1927, publicó sus resultados por irradiación del pecho.

En 1926, Klewitz fijó su técnica, explicando los buenos resultados alcanzados; según este autor, deben irradiarse siete campos, repartidos en ambos pulmones, de un tamaño de 10,15 centímetros, tres por delante (dejando sin irradiar el corazón) y cuatro por detrás; emplea el filtro de cobre-aluminio; distancia focal, 23 centímetros, y una dosis equivalente a 1/3 hasta 1/2 dosis eritema por campo.

Waldbott ha publicado en 1928 sus resultados con la técnica

exclusivamente de bazo según las indicaciones de *Groedel;* entre 56 niños asmáticos tratados, se obtuvo una liberación de síntomas en 18, mejorando temporalmente 16 y no obteniendo ningún resultado en los restantes. Entre 25 adultos, 3 quedaron bien, 9 mejoraron y los restantes no se dejaron influenciar nada.

Por nuestra parte, hemos iradiado en estos tres últimos años solamente 7 casos; en todos ellos se ha hecho la irradiación simultánea del bazo según la técnica de *Groedel*, y la de pulmones en siete campos, atendiendo a las instrucciones de *Klewitz*; los resultados fueron éstos:

| Caso. | Número de irradiaciones. | Resultado alcanzado. |
|-------|---------------------------|--|
| Hev | Tres, en diferentes años. | Mejoría notable las dos primeras veces; menos intensa la última vez, para recaer al mismo estado poco después. |
| F11 | Una sola | Nada; él cree que se ha puesto peor. |
| Mor | Una sola | Mejoría; está fuera del alergeno, pero cree haber quedado menos sensible. |
| Cas | Dos | Después de la primera gran mejoría, disminuyen mucho los accesos; después de la segunda mejora po- co; vuelve a su estado anterior. |
| Lop, | Una | Ningûn efecto. |
| Vr | Una . | Alguna mejoría; ulteriormente tra- tado por desensibilización, con buen resultado. |
| 1g | Una | Ningún efecto. |

La impresión que sacamos de nuestros casos, si bien son, desde luego, pocos, es la misma que obtenemos de la lectura de los trabajos publicados. La radioterapia no es un método en absoluto ineficaz, pero debe ser muy rara la obtención de una ver-

dadera curación en un asmático; no sabemos en algunos de los casos reputados como "curados" por sus autores, si la observación se extendió suficientemente, si al tiempo se hizo el alejamiento del alergeno; porque no lo hemos visto nosotros en ninguno de nuestros casos; en los casos buenos se obtiene, pasada la reacción radiotóxica (cater radiológico), una mejoría evidente; alguno dice haber podido abandonar las inyecciones que antes se ponían, otros las reducen en número, etc. Pero ulteriormente vuelven los síntomas; claro que cuando se obtuvo un buen resultado en la primera radiación, aconsejamos siempre hacer una segunda un mes después, y aun una tercera. En cambio, cuando la primera radiación no produce efecto, es muchas veces inútil insistir. La impresión que nosotros hemos sacado últimamente es que el efecto es de la radiación del bazo más bien que de la de los campos pulmonares.

La indicación de la radioterapia no es para nosotros jamás curativa; halla sus indicaciones principalmente la radioterapia, en nuestro criterio, en los siguientes casos:

- a) En los casos inveterados, en los cuales no podemos hacer un tratamiento etiológico específico; en estos casos puede comenzarse por la radioterapia y efetonina per os; empleando después el calcio intravenoso y una terapéutica anespecífica (tuberculinoterapia), además de los medios higiénicos.
- b) En aquellos enfermos que tienen una sensibilización con respuestas muy vivas, muy acusadas, para disminuir esta sensibilidad antes de hacer otro tratamiento. Téngase en cuenta su efecto psíquico.
- c) En los intervalos entre las desensibilizaciones cuando, a pesar de éstas y de los cuidados de desalergenización, se obtiene poco resultado.

En estas condiciones solamente, y no esperando otra cosa de la radioterapia, es como creemos que constituye un excelente medio terapéutico, auxiliar eficaz en muchos casos de asma.

En cuanto a mecanismo de acción, el hecho de que exista un cierto paralelismo (Pohlmann, Groedel, Waldbott, etc.) entre la intensidad del "cater", de los fenómenos generales de intoxicación radiológica, originados por el tratamiento y los efectos terapéuticos, parece ya indicar que sean las proteínas originadas

por la irradiación en el foco tratado las que hacen el efecto terapéutico.

Los resultados de las experiencias ya citadas de Mayr y Moncorps, que ven disminuir la eosinofilia con la inyección de extractos de bazo, hace pensar en que este órgano tenga una intervención en las génesis de las alergias, que alguna substancia, verdadera inyección producida por dicho órgano, actúe como defensivo contra los choques alérgicos; la terapéutica activadora y la liberación en mayor cantidad de los productos esplénicos se podrían explicar así. Acerca de una función del bazo en la producción de anticuerpos se ha hablado por varios investigadores (Rusch y Kirschener, Luckardt, Kektoen, Motohashi); Schneider ha comprobado la acción impediente de la radioterapia esplénica sobre el choque anafiláctico, etc.

Gimnasia respiratoria.—Neumatoterapia.

Todos estos métodos, cuya detallada descripción consideramos ajena a nuestro actual objeto, tienen por fin tratar de restablecer la mecánica respiratoria normal y modificar el estado anormal de la misma en los asmáticos (enfisema, etc.). Algunos autores, como Hoffbauer, han sostenido que lo principal en el asma es la perturbación de la mecánica respiratoria en el sentido de una respiración superficial, habitualmente por la boca, con situación profunda del diafragma y debilidad de la fase espiratoria; para los que piensen así, la gimnasia respiratoria bien reglada sería un remedio principal. Desgraciadamente, sin embargo, hay motivos para no compartir estos puntos de vista que simplificarían mucho la terapéutica del asma bronquial. Por nuestra parte, creemos, con la mayoría de los autores, que las perturbaciones de la mecánica respiratoria, si son primitivas, hacen el papel de una causa de fijación de la alergia sobre el aparato respiratorio, y cuando son secundarias, como muchas veces acontece, vienen a equivaler a una persistencia de la mecánica respiratoria del ataque, aunque en el intervalo el trastorno esté muy atenuado. De una u otra manera, no puede dudarse que la influenciación de la respiración por prácticas reeducativas es uno de los puntos que

debe atenderse en todo asmático y del cual puede sacarse un evidente beneficio práctico.

En la práctica tenemos dos puntos principales a los cuales fijar la atención para formarnos concepto de la parte que toman estas alteraciones en el cuadro clínico que el enfermo presenta. Son, por un lado, la comprobación de si la respiración se hace por vía bucal o nasal, y en segundo lugar, la demostración de la existencia del "enfisema funcional reversible", o de la posición del diafragma y amplitud de sus excursiones, que viene a ser, en realidad, lo mismo.

La respiración bucal es perceptible directamente muchas veces por tener el sujeto la boca entreabierta o abierta, pero como aun los respiradores de boca tienen momentos en que respiran por la nariz, hay unos cuantos estigmas que nos ayudan a establecer si el sujeto tiene el vicio de la respiración bucal o no; en aquellos en los cuales la respiración bucal es un antiguo hábito, hallamos frecuentemente dientes muy salientes (debido a la falta de la fuerza que se opone a su protrusión, que es principalmente el orbicular de los labios cerrados), aparentando como si los labios fueran cortos para cerrar la boca; es muy frecuente también la existencia de un tórax asténico, de ángulo costal caído, y, sobre todo, de cifosis cérvicodorsal con lordosis lumbar, que corresponde al esfuerzo espiratorio auxiliar, crónicamente establecido, de la musculatura paravertebral. Es lo habitual, además, que estos enfermos declaren despertar con la boca muy seca, por dormir con ella abierta, o que roncan. A la exploración radiológica el respirador de boca tiene el diafragma bajo, apenas movible con la respiración, y se observa una ingurgitación de los hilios (posiblemente por éxtasis) y un enfisema de los vértices.

El enfisema funcional está mantenido, como ya se dijo en el lugar oportuno, por el defecto espiratorio; el por qué es la espiración menor en estos casos puede explicarse de varias maneras, como ya dijimos, entre las cuales están un cierto grado de estenosis bronquial que quedaría fuera del ataque, en parte por ingurgitación de la mucosa y obstaculación por el moco yacente en su luz, y en parte por un mayor grado de contracción de la musculatura; la respiración bucal es otro de los factores que bastaría a amenguar la espiración, y por último, aunque quizá

no el menos importante, resta otro factor: el factor psíquico, el miedo al ataque, caracterizado por la espiración larga y dificultosa que posiblemente se resuelve en parte por la falta de atención espiratoria.

De todas formas, está averiguado que la mecánica respiratoria, perturbada por la respiración superficial con poca actividad del diafragma y la espiración deficiente, entretiene la cronicidad del asma y favorece la aparición secundaria de bronquitis, enfisema definitivo, etc., que transforman el asma en una afección mucho más crónica e intratable. De aquí que hayamos aconsejado en todo asmático, ante todo, hacerle respirar bien por la boca; si hay alguna dificultad para respirar por la nariz debe ser suprimida; si no existe, debe ser la respiración reeducada, informando al enfermo de los perjuicios que se siguen de la respiración bucal. En cuanto al refuerzo de la espiración, se ha recurrido a diferentes medios para lograrlo.

Entre éstos es clásicamente conocido el método de Saenger, que aconseja no solamente como práctica habitual, sino también como procedimiento de cortar el ataque en sus comienzos. El enfermo ha de contar alargando el sonido y en espiración no interrumpida, y de cierta en cierta cifra (por ejemplo, de 4 en 4) no la pronuncia, empleando el tiempo que le hubiera ocupado hacerlo en inspirar con la suficiente rapidez para que no se pierda el ritmo; así, por ejemplo:

Los intervalos deben ser rítmicos, y el número de cifras que se pronuncien en la espiración dependerá de la capacidad vital del sujeto, pudiéndose ir aumentando progresivamente.

Otro método que tiene el mismo objeto, quizá más perfecto, es el de *Hoffbauer*; utilízase un dispositivo (el aparato llamado *expirator*) que enciende una luz o hace una señal acústica, debiendo el sujeto estar espirando por la nariz y haciendo cierto ruido silbante en tanto la luz está encendida, utilizando el tiempo que está la luz apagada para la inspiración. Se consigue así prolongar la espiración y acostumbrar al enfermo a hacerlo por

la nariz, al tiempo que entre el sonido que debe producir y la luz encendida no atienda nada más que a una buena espiración, sin preocuparse del acto inspiratorio; repetidos estos ejercicios tres o cuatro veces al día, modifican la mecánica respiratoria tan favorablemente, que en poco tiempo se obtiene el retroceso del enfisema funcional y mejoran evidentemente sus manifestaciones respiratorias.

Los procedimientos neumatoterápicos (respiración en cámaras de hiper o hipopresión, sobre todo) interesan menos en estos casos. Como se sabe, estas cámaras logran una hiperpresión de cierto grado, limitado por la inyección del aire exterior, saliendo de la cámara menos aire del que entra, por lo cual la presión se mantiene; Anthony, en el Instituto de Brauer, ha hecho recientemente observaciones muy interesantes acerca del mecanismo de acción de estas cámaras. Pero tanto éstas como los dispositivos que permiten una inspiración en hiperpresión y una espiración en hipo que tenderían a favorecer este último tiempo respiratorio, tienen menos importancia aquí que en el tratamiento del enfisema definitivo. Lo mismo nos cabe decir sobre ciertos aparatos que favorecen la espiración, como la silla espiratoria de Rossbach, el aparato de Boghean, o los compresorios, como los de Hoffbauer, Strumpell, etc., a los que habitualmente no tenemos por qué recurrir.

A la reeducación por los métodos de Hoffbauer o de Saenger como prototipos, pueden añadirse, y yo he visto muy buenos efectos de ello, la gimnasia sueca que, atendiendo principalmente a la respiración, podemos llamarla "respiratoria"; ésta es muy útil, sobre todo en sujetos jóvenes, niños, etc., pero a condición de que sea efectuada bajo la dirección del médico, bien impuesto o especializado en ello. Lo que más presente ha de tener el médico que instruya a un asmático sobre esta gimnasia es la necesidad de reforzar la espiración no prestando atención, en cambio, a la inspiración que se hace por sí sola; el ritmo de los movimientos debe acomodarse siempre al respiratorio, y de aquí que utilicemos para la espiración movimientos más prolongados. Un buen tipo de ejercicio es el siguiente: tendido boca arriba y bien estiradas las piernas, y los brazos todo lo abiertos posible formando cruz con el cuerpo, comienza el sujeto la espiración, que debe

durar y ser forzada, en tanto que los brazos se cruzan hasta alcanzar con cada mano el suelo por el lado opuesto, al tiempo que las piernas se doblan por las rodillas y los muslos vienen sobre el vientre; en un segundo tiempo el sujeto vuelve rápidamente a la posición anterior, inspirando entonces; estos movimientos se repetirán varias veces. Otros muchos ejercicios semejantes pueden recomendarse, para los cuales remitimos al lector a los libros especiales sobre la materia, limitándonos a insistir en que esta gimnasia sólo es útil a título de ser "espiratoria". En muchos casos que hemos tratado, varios de ellos tratados por nuestro consejo por el malogrado Dr. Bartrina, especializado en estas cuestiones, hemos obtenido beneficios muy de tener en cuenta.

Crenoterapia.—Es clásico recomendar a algunos de estos enfermos la estancia en algún balneario de los que se anuncian como útiles en estas enfermedades; ya se comprende que este remedio es un método cuya importancia queda en segundo lugar; sin embargo, cuando el asmático está bien tratado desde todos los puntos de vista necesarios, nada importa además someterle a una cura de aguas medicinales. El alejamiento de su medio, el reposo psíquico, el efecto sugestivo que muchas veces tienen estas curas, son ya de por sí útiles y, además, debemos contar con un posible efecto terapéutico de las aguas.

Están principalmente indicadas las inhalaciones, y en enfermos con corizas crónicos o faringitis, etc., las pulverizaciones también; las aguas más recomendadas son las sulfurosas en sus diferentes tipos (en España, por ejemplo, Liérganes, Ontaneda, El Molar, Zújar, Carratraca, etc., etc.) y las azoadas (Zuazo, Fortuna, Tolox, Urberuaga, etc.).

Las aguas sulfurosas hemos visto repetidas veces que influyeron beneficiosamente a los asmáticos bronquíticos, con fenó menos exudativos duraderos, etc.; cabe pensar, además de su ac ción tópica, en un cierto efecto antianafiláctico, que últimamente se ha observado en las aguas sulfurosas.

Tratamiento quirúrgico del asma bronquial.

Salvo otros intentos menos interesantes, el tratamiento quirúrgico del asma bronquial ha sido inaugurado por los trabajos de *Kummell*, que propuso la extirpación bilateral de toda la cadena cervical del simpático y del ganglio estrellado; en un principio el fundamento de la operación parece que no era totalmente pensado; las ideas reinantes acerca del efecto broncoconstrictor del vago y broncodilator del simpático, más bien hacen a primera vista de esta operación una paradoja. Sin embargo, parece que el autor obtuvo evidentes beneficios en sus casos operados, e incluso en algún enfermo en estado asmático se logró la desaparición de los accesos. *Witzel* también comunicó buenos resultados en cuarenta casos tratados.

Otras comunicaciones posteriores no fueron, sin embargo, favorables a esta intervención, por lo demás no desprovista, como se comprende, de peligros graves; *Bottner* no obtuvo resultado alguno en los cuatro casos intervenidos; *Kaess*, en cinco casos comunicó, en cambio, resultados buenos (50 por 100 de éxito completo); otros autores registraron algunos casos buenos (Hesse, Langemann, Frund, Gebbel, etc.).

Brunnig hizo la intervención en tres enfermos, y en todos ellos registró fracaso, pues si hubo alguna mejoría de primer momento pronto se esfumó, quedando el enfermo en la misma situación que antes.

En general, la impresión obtenida es la de que en algunos casos el enfermo mejoró; la de no tratarse ni mucho menos de una cosa definitiva y, en cambio, la de entrañar grandes peligros, que aun para los que se pronuncian favorablemente (por ejemplo, Kaess), la operación debe quedar limitada a aquellos asmáticos inutilizados en los que la vida es imposible por la insistente intensidad de sus molestias. Algunos (Danielopoulo, v. Frey) han insistido en que una resección tan amplia podría ser perjudicial para la actividad cardíaca, sobre todo si el corazón no era anteriormente totalmente normal.

A pesar de todo, no creemos que pueda adoptarse una actitud

totalmente negativa frente a estos intentos; si Bottner ha probado que el choque anafiláctico del cobaya puede seguir determinándose a pesar de la sección del simpático cervical, y Hajos no ve desaparecer el efecto de la adrenalina sobre el choque, aunque se haya resecado el simpático cervical, esto no quiere decir que el simpático no tenga ninguna intervención en el ataque de asma; existen, en efecto, numerosos documentos experimentales que prueban una influencia notable de dicha cadena. Weber ha demostrado, por ejemplo, que la broncoconstricción experimental por la pilocarpina no se puede evitar por la sección del vago, sino que para ello se precisa la sección bilateral del simpático; Baeucker halla la misma dificultad respiratoria en los animales por excitación del vago que por la del simpático, y muy recientemente Stern y Spivacke han logrado determinar por la excitación eléctrica del simpático en el cuello típico ataque de asma en un asmático. En el vago existen desde luego, como clásicamente se aceptan, las fibras broncoconstrictoras, pero al mismo tiempo Kuntz ha visto que en ocasiones la excitación eléctrica del vago origina broncodilatación; de la misma manera no puede extrañarnos que la excitación del simpático pueda ocasionalmente producir broncoconstricción y que su extirpación inhiba ésta. Dos explicaciones principales se han dado para este hecho, en apariencia paradójico:

1) Glaser, y con él otros autores (Witzel, Brunnig, el propio Kummell, etc.), piensan que el simpático contiene además de sus fibras motoras, fibras sensitivas de la mucosa bronquial, que constituyen la vía aferente a un centro broncoconstrictor (en el núcleo del vago), cuya vía eferente serían las fibras motoras del neumogástrico. Existiría así un arco reflejo determinante de que a partir de ciertas excitaciones apareciera la respuesta espástica; entonces la extirpación del simpático en el cuello actuaría como supresor de estas vías sensibles, que habían sido ya aceptadas por Dixon y Ramson, que por la extirpación del simpático cervical vieron producirse broncoconstricción en el gato. Stern y Spivacke han hecho últimamente experiencias curiosas; si se excita eléctricamente el simpático entre el segundo y tercer espacio intercostal en un asmático (por un electrodo, aguja especial), aparece una típica broncoconstric-

ción (ataque), la cual, en cambio, no se observa si se bloquea el simpático más arriba.

2) En el vago irían fibras simpáticas mezcladas, y lo mismo en el simpático fibras en realidad de procedencia vagal. Una cosa sería el sistema simpático y vago, bien separables por sus funciones (concepto fisiológico y farmacológico del nervio, "nervio funcional"), y otra cosa es, en realidad, su disposición anatómica ("nervio anatómico"); en este último sentido fibras de uno y otro, de diferentes funciones, podrían discurrir unidas y aparentemente indiferenciables.

Brunnig cree que los casos en que se obtuvo algún resultado con la operación de Kummell, se debió esto a que se seccionaron algunas fibras del vago que marchaban con él; fundado en esto, el mismo Brunnig, y también Kappis, han propuesto como intervención en el asma la sección del vago por debajo del recurrente; Kappis habla de buenos resultados, que Brunnig no ha obtenido, ni otros autores posteriores. Phillips y Scott han propuesto hacer la resección unilateral de ambos sistemas en el plexo pulmonar posterior, habiéndola efectuado en un caso, pero la operación así de extensa tiene evidente gravedad.

Recientemente, y como consecuencia de las investigaciones de *Brueckers*, que ha podido hacer un cuadro detallado de la inervación de los pulmones y bronquios, se han emprendido nuevas vías en el tratamiento quirúrgico del asma.

Según estas investigaciones, las fibras broncoconstrictoras no solamente proceden del vago e ingresan con éste y mezcladas a las fibras simpáticas cervicales, sino que en parte vienen también del simpático torácico, en forma que no serían excluídas en las operaciones de Kummell o de Kappis; por esto propone hacer la sección más baja a la salida del plexo; se encontrarían allí los ramos bronquiales anteriores y los posteriores, siendo estos últimos los que contienen todas las fibras que interesan; la intervención consistiría en la resección exclusivamente de las dichas ramas bronquiales posteriores. Ultimamente, Kummell aconseja esta intervención en lugar de las anteriormente propuestas; sus peligros serían menores y sus resultados mejores; es preciso, sin embargo, ulterior estudio de esta cuestión para

poder pronunciarse definitivamente sobre su valor e indicaciones.

Los citados Stern y Spivacke han aconsejado, como consecuencia de sus referidas experiencias, el bloqueo con inyecciones de alcohol desde el ganglio estrellado hasta el cuarto torácico, detallando la técnica del procedimiento y comunicando un caso en estado asmático que quedó durante un mes libre de molestias; Pal ha aconsejado la inyección paravertebral de novocaína en el décimo segmento dorsal.

Voelcker, partiendo de la frecuente exageración de la horizontalidad de las costillas en el asma, propone la resección en cuña de éstas con el objeto de dar una posición más inclinada al tórax, refiriendo buenos efectos; como quiera que esta posición de las costillas en los asmáticos que corresponde al tórax enfisematoso es en gran parte condicionada funcionalmente, y según ya hemos expuesto se trata de una situación reversible, no creemos oportuna esta intervención. En cuanto a otras intervenciones propuestas (resección de los nervios etmoidales, intervenciones en el ganglio esfenopalatino, frenicectomía, operación de Freund, etc., etc.), corresponden a puntos de vista que no pueden ser compartidos actualmente.

Líneas generales de la actitud del médico frente a un asmático.

Expuesto en las páginas anteriores lo más importante en lo que respecta a la terapéutica del asma, aun prescindiendo de muy numerosos métodos propuestos para esta afección, pero cuya utilidad no fuerza a ocuparse de ellos, nos parece conveniente ahora, a modo de resumen, exponer unas cuantas líneas generales de orientación terapéutica en la práctica para el clínico.

Cuando somos llamados a ver un asmático en pleno ataque de asma, nuestro primer cuidado es confirmar la naturaleza asmática del accidente por los medios que hemos estudiado en el lugar oportuno (distinción de los accidentes cardíacos agudos —fibrilación o tremulación aguda, taquicardia paroxística, asma cardial, edema agudo del pulmón—de las disneas similares re

nales o de los esclerosos, etc.); la terapéutica a emplear, una vez confirmado el diagnóstico, es, desde luego, la invección de medio centímetro cúbico de adrenalina, que repetiremos media hora después, y nuevamente media hora después si el enfermo no ha mejorado; si después de esta tercera inyección el enfermo no mejora, podemos insistir en la adrenalina, pero asociada a la pituitrina o la papaverina o a ambas; al tiempo podemos hacer al enfermo pulverizaciones nasales con el Lancelot, fumigaciones, etc.; si el ataque se mantiene, podemos recurrir a la invección intravenosa de eufilina o a la atropina; y si a pesar de todo, el enfermo no mejora y creyéramos que existía peligro de asfixia, recurriríamos a la espasmalgina o morfina-atropina, cuidando el estado posterior del enfermo, dándole oxígeno, atendiendo al estado circulatorio simultáneamente, etc., etc. Rara vez será, sin embargo, preciso recorrer toda esa gama de remedios que hemos mencionado; habitualmente, después de las inyecciones de adrenalina el ataque comienza a mejorar y la crisis pasa completa o incompletamente. Hurst recomienda dejar puesta la aguja de invección y añadir de rato en rato adrenalina hasta que se corte el acceso. Si lo primero, comenzaremos sin más a investigar las causas de los accesos; pero si lo segundo, si vemos que quedan residuos de las molestias, que la restauración no es total y es muy probable que retornen las molestias, emplearemos, desde luego, la efetonina a dosis más altas primero-dos o tres tabletas al día-, para en seguida disminuirlas a medida que el enfermo mejore; si, a pesar de la efetonina, el enfermo tiene molestias que parecen iniciar nuevamente la crisis, pondremos la adrenalina preventivamente o el suero Heckel. Cuando el ataque que hemos sido llamados a asistir no es la crisis aguda rápidamente pasajera, sino más bien un ataque prolongado de tipo dominantemente exudativo, emplearemos igualmente la adrenalina, la belladona y la efetonina, y al tiempo, si parece necesario, los remedios locales, pulverizaciones, etc., inyecciones de balsámicos, revulsión y calcio intravenoso. Si el enfermo mejora, como si aun pasando el tiempo sigue lo mismo, es urgente que tratemos de averiguar el mecanismo de su asma para poner un remedio eficaz.

Fijaremos primero la atención en si es un tipo periódico que

aparece en cierta estación o es más bien un tipo irregular de accesos. En el primer caso veremos si hay una relación entre la época de aparición y ciertas circunstancias, como mudanzas de vivienda, cambio de clima, etc., o más bien es en una floración determinada; si esto último, con los datos que se han expuesto en el lugar oportuno y el mapa que reproducimos, puede presumirse qué plantas son las causales; si se pueden hacer, deben efectuarse las cutirreacciones confirmatorias y una fórmula leucocitaria que nos demuestre la existencia de eosinofilia, lo que confirmará la existencia de alergia; pero si no pueden hacerse las cutirreacciones y hay lugar a presumir el origen polínico por los datos clínicos, si los ataques son intensos y el enfermo puede, se le debe trasladar a un sitio donde se halle fuera del alcance del alergeno, bien a un clima alto de pobre vegetación, donde la cantidad de polen será pequeña o nula, o bien a monte de pinares, por no tener los pinos importancia ninguna en la génesis de polinosis (sierra de Guadarrama, Bussot, etc.); la supresión de los accesos confirmará la hipótesis, y haremos permanecer allí al enfermo hasta que pase la época de polinación. Luego trataremos de desensibilizarle por los métodos expuestos, bien por un producto que contenga las plantas que suelen ser las causantes en aquel clima, bien haciendo las cutirreacciones-esto será mejor cuando se pueda-y con los polen a los que es específicamente sensible; daremos al enfermo las instrucciones higiénicas de rigor, y seguiremos varios años la desensibilización, procurando por los medios que hemos expuesto que en las estaciones polínicas el enfermo tenga el mínimo contacto con los polen.

Si la época en que se presenta tiene relación con su traslado a algún sitio, investigaremos bien la existencia de animales, de focos próximos (fábricas de harinas, establos, cuadras, palomares, etc.), del clima, de la vivienda en sí, de algún animal transportado consigo, etc., etc. (Véase el resumen diagnóstico en las páginas correspondientes.) Haremos entonces una serie de cutirreacciones, a menos que del interrogatorio salgan las cosas claras. Si con todos estos medios logramos desde luego averiguar cuál es el alergeno causal, lo primero de todo será alejar al enfermo de allí (traslado a otro clima, a otra casa en la misma localidad.

a una habitación desalergenizada por las instrucciones que dimos, en otra vivienda, etc.). Cuando la desalergenización o la evitación del contacto nos dé por su resultado la razón de que estábamos en un diagnóstico firme, daremos al enfermo amplias instrucciones acerca de la naturaleza de su enfermedad, del método principal de evitarla evitando el contagio, del cambio de vida que esto supone, etc. Intentaremos también la desensibilización específica en la forma expuesta. Cuando nos parezca preciso, por existir algún contacto ocasional con el alergeno, daremos al mismo tiempo, per os, efetonina, belladona, neopancarpine, etc., a temporadas, al enfermo, y si fuera preciso, algún otro medicamento (luminal, gardenal, belladenal, etc.), y podemos intercalar entre cada dos épocas de desensibilización específica terapéutica intravenosa por calcio, con más motivo si hay hipocalcemia o se trata de enfermo con mucha labilidad vegetativa, etc. Si al principio el enfermo parece muy sensibilizado, podemos hacerle la radioterapia previa a la desensibilización; si el enfermo tiene algún vicio respiratorio, trataremos de suprimirle por el tratamiento nasal, la reeducación respiratoria, gimnasia, etcétera; si hay un componente lesional bronquítico acusado, haremos, alternando con la desensibilización, un tratamiento con autovacunas hechas en la forma que dijimos, y eventualmente balsámicos, inhalaciones o pulverizaciones, etc.; suprimiremos los focos infectados que podamos del organismo; impondremos al enfermo un régimen higiénico y dietético como se marcó; buscaremos si hay algún factor endocrino simultáneo, al cual trataremos independientemente, etc.

Cuando el alergeno no se encuentre tendremos que proceder por exclusión; es ante todo preciso en estos enfermos una exploración muy minuciosa, y las cutirreacciones a los diferentes alergenos deberán ser hechas. Recordemos cuanto dijimos con respecto a su valor, y no olvidemos que existen casos de piel hiperreactiva que nos dan reacciones positivas múltiples, a las que no podemos hacer directamente caso sino cuando comprobemos su valor por la transmisión pasiva lograda o por las pruebas de provocación directa.

En los casos rebeldes el ayuno podrá probarnos si se trataba de un asma nutritivo complejo, y en éstos, en cambio, tienen significación diagnóstica las débiles reacciones alimenticias; muchas veces tendremos que recurrir a las dietas de eliminación para poner en claro los factores alimenticios que jueguen un papel determinante.

Como en muchos de estos casos se trata de una hipersensibilidad múltiple cuyo marco va ampliándose progresivamente, procuraremos despistar los factores vegetativos de disposición y los bacterianos de complicación. Por ello, en muchos de estos asmáticos es de indudable beneficio, y a veces constituye única posibilidad, la terapéutica contra el desequilibrio vegetativo (efetonina, belladona, etc.) y la autovacunoterapia, que será muy útil siempre en estos casos.

En aquellos casos en que descubramos varias sensibilidades atacaremos por la evitación o exclusión de los alergenos principalmente (haremos la desensibilización específica o anespecífica si se puede) y la medicación fisiopatológica vegetativa. Casi todos estos casos ya hemos dicho son desesperadamente rebeldes a todo.

En estos casos en que, averiguado o no el alergeno, son rebeldes a todo tratamiento, lo esencial será la desalergenización de la casa, a ser posible en sitio de altura (esto basta para curar muchos asmas crónicos y rebeldes); insistiremos en la efetonina, atenderemos a todos los factores accesorios. Será preciso, a este respecto, muchas veces hacer una psicoterapia bien reglada, atacar focos o enfermedades coincidentes, autovacunoterapia y piretoterapia, alternando con el calcio y la paratirina. Atender a los factores endocrinos, si existen; al tratamiento local bronquial. Hacer radioterapia, etc., etc. Hay casos de éstos desesperantes en que nuestros esfuerzos serán inútiles. Entonces, cuando todo se haya intentado, y solamente si el enfermo sufre mucho y pintándole bien los peligros que esto encierra, le propondríamos la intervención quirúrgica.

B).--Afecciones alérgicas no respiratorias. (Cutáneas, nerviosas, digestivas, etc.)

CAPITULO XXVII

Las manifestaciones cutáneas de la alergia.—Dermopatías alérgicas.—Rasgos principales.—Las reacciones de la piel.—Relaciones entre la sensibilidad general y la local de la piel.—El mecanismo de la respuesta alérgica en la piel.—Modos de demostrar la sensibilización cutánea.—Examen funcional específico (cutis, intradermo, pruebas de contacto, métodos de transmisión pasiva, etc.).—Identidad de la sensibilización e idiosincrasias cutáneas.—Sensibilización experimental de la piel en el hombre.—Caracteres de aparición, distribución y evolución de las dermopatías alérgicas experimentales.

Según quedó ya expuesto en anteriores capítulos, de antiguo es conocida y expresamente repetida la coincidencia frecuente del asma y otras afecciones de las que actualmente reputamos como geuninamente alérgicas con ciertos padecimientos cutáneos. Diferentes autores insistieron sobre dicha coincidencia, ya viéndose unas veces asma y dermopatías simultáneas, ya hablándonos en ocasiones de una verdadera alternancia de tal forma, que en las temporadas que, verbigracia, el enfermo se hallaba libre de sus accesos asmáticos, tenía, en cambio, un brote eczematoso o urticaria de repetición que cedían al instaurarse de nuevo las crisis disneicas. De esta coincidencia surgió la idea de la naturaleza diatésica o "discrásica" de todos estos padecimientos, que no serían sino expresión, en órganos y aparatos diferentes de una misma disposición perso-

nal, debida a factores hereditarios y adquiridos que engendrarían una anormal composición de los humores.

Los conceptos de herpetismo, artritismo y neuroartritismo (Bazin, Lancereaux, Trousseau, Bouchard, etc.) correspondían a esta manera de ver. El progreso ulterior y los deseos de averiguar cuál era el mecanismo íntimo que se ocultaba detrás de estos términos vagos y de esencia inexplicada, fué sucesivamente revelando nuevos hechos, que han constituído la base de una mejor comprensión del problema.

Ciertas dermopatías fueron reconocidas desde un principio como ligadas al estado general del sujeto, y entre ellas, principalmente, el grupo siempre mal definido de los "eczemas", de ciertos eritemas, del prúrigo, urticaria, edema angioneurótico, etc. Todas estas afecciones constituyen el fundamento de alteraciones cutáneas, inflamatorias o no, pero cuya base se halla en fenómenos vasculares y exudativos de la piel. Entre dichos padecimientos se hallaba en ocasiones ligada su aparición constantemente a una determinada substancia, permitiéndose entonces hablar de un "eczema" o "urticaria idiosincrásicos". El análisis posterior del problema general de las idiosincrasias alimenticias y tóxicas fué permitiendo su asimilación a los fenómenos de anafilaxia una vez éstos conocidos, según ya hemos dicho en anteriores capítulos.

Una de las primeras observaciones que prueban la relación de las dermopatías a la idiosincrasia es la de Hyde Salter, que. cuando era arañado por un gato, le aparecía una elevación blanquecina y dura semejante a un nódulo urticarial y produciéndosele una irritación conjuntival fuerte, simplemente por el contacto de la mano que había acariciado a un gato. Numerosas fueron las observaciones subsiguientes en el mismo sentido. Fundándose en la sintomatología cutánea de la anafilaxia experimental (recuérdese el fenómeno de Arthus, por ejemplo). Schloss obtuvo cutirreacciones positivas en sujetos sensibilizados a diferentes alimentos, publicando sus resultados ya en 1912. Jadassohn hizo una serie de observaciones acerca de las influencias idiosincrásicas en las dermopatías, estableciendo ya en 1904 el llamado examen funcional de la piel. Bloch, en 1910, en el Congreso de Medicina interna alemán, al tratar de las

diátesis y la dermatología, aceptando la importancia fundamental de las alteraciones generales en la génesis de numerosas enfermedades de la piel y queriendo aclarar el concepto de las diátesis, hacía ya referencia a la posible naturaleza anafiláctica de estos padecimientos. Widal y sus colaboradores (Abrami, Brissaud y Joltrain) contribuyeron a demostrar la naturaleza semejante a la anafilaxia en algunos de estos enfermos, por la demostración de la reacción hemoclásica. Schloss, en 1915, comunicó observaciones en las que el papel de la sensibilización alimenticia aparecía claro por las cutirreacciones. Sucesivamente Blackfan (1916), Whitte (1916), Cooke (1917), Talbot (1917 y 1918), Schulz y Larson, insistieron en el papel de las sensibilizaciones, principalmente alimenticias, o a diferentes substancias químicas en la producción de estas afecciones. En 1920, limenez Díaz publicó observaciones de urticaria, edema angioneurótico y eczemas por sensibilización alimenticia en relación con trastornos digestivos. Las observaciones, a partir de 1920, se han multiplicado enormemente, hasta el punto de constituir actualmente un arsenal bibliográfico imposible de referir en total. Schloss y poco después Ramírez, insistieron sobre el examen alérgico de numerosos enfermos de eczema, y poco después O'Keefe, Longcope, Fox y Fisher, Siddlick Knowles, Shannon, Rattner, Jadassohn, Bloch, Peshkin, Burgess, Vaughan, Rowe, Whitte, Klauder, Balveat, Urbach, Lehner, W. Jadassohn, Coca, Rackemann, etc., etc.

Los trabajos de los anteriores autores han ido formando una estadística notable, punto de partida, aclarando numerosos puntos obscuros y averiguándose una serie de hechos que abren nuevos horizontes en el problema de la relación entre las enfermedades de la piel y el estado general.

Como consecuencia de los precitados trabajos y otros muchos, pueden resumirse como principales las siguientes orientaciones modernas:

1.ª Numerosas dermopatías (dermatitis de diferentes orígenes, toxicodermias, eczema, líquenes, prúrigo, neurodermatitis, urticaria) deben ser tenidas como expresión de una reacción especial de la piel, ya principalmente epidérmica, ya dominante

temente dérmica, frente a agentes externos perjudiciales por sí, o por las condiciones especiales del sujeto.

- 2.ª La separación de causas que actúan por su propia virtualidad morbígena de aquellas que sólo lo harían bajo la base de un terreno especialmente dispuesto (sensibilización), es en el momento actual difícil de hacer en la mayoría de los casos. De una parte existen experiencias con diferentes substancias a las que puede sensibilizarse un procento alto (hasta el 100 por 100) de sujetos; de otro lado, aun para agentes etiológicos en los que a primera vista parece superflua la aceptación de un terreno o predisposición especial (frío, agentes vivos, acciones mecánicas, etc.) en el momento actual está probada la importancia del factor sensibilización, tanto por las cutirreacciones (levúrides, tricoficias, epidermofitosis, micróbides), como por la transmisión pasiva (al frío, al efecto mecánico de tricomas vegetales, etc.).
- 3.ª No existe, como consecuencia de lo anterior, barrera cierta entre las dermopatías idiosincrásicas y las que no lo eran aparentemente; la mono o polivalencia más o menos extensa es el único hecho que las separa. La constelación causal, agente + disposición = (respuesta hiperérgica), se daría tomando en cada caso una participación mayor o menor de cada uno de ambos sumandos. Para algunas substancias—la primina, por ejemplo—, podría sensibilizarse a todo el mundo; para otras (odol, fenilhidrazina, etc.), un número crecido de personas, y por último, en ciertos casos la sensibilización ocasional sería difícil de repetir experimentalmente. La línea de separación entre las idiosincrasias cutáneas y las llamadas "dermatitis venenatas" (Coca) se esfumaría por ello en simples diferencias de grado.
- 4.ª El mecanismo común de la respuesta hiperérgica que se manifiesta en la dermopatía, sería inmunológico, por los mecanismos que ya hemos discutido de los fénomenos alérgicos; su localización sería electiva en cada caso de un grupo celular, y el asiento de la producción de anticuerpos celular, aunque puedan ulteriormente pasar y ser demostrados en el torrente circulatorio; una serie de pruebas, aparte de la cuti- o la intradermorreacción ya estudiadas, permitirían demostrarlo (prue-

bas de contacto, de transmisión pasiva, de desencadenamiento lejano, de trasplantación, etc., etc.).

5." La activa parte que toma la piel en la defensa general del organismo, la reactividad exquisita de sus mecanismos elementales, son las razones de la frecuencia de estos estados de la piel, tanto que en el momento actual se sabe, frente a los que consideraban sistemáticamente como constitucional hereditaria aquella disposición especial de la piel a enfermar (artritismo, estado exudativo), que la reactividad de la piel puede cambiarse sensibilizándose a ciertos agentes, hasta el punto de haber podido decir *Bloch* "que todos somos eczematosos en potencia".

Condensados en los anteriores principios los hechos fundamentales que actualmente pueden darse por definitivamente adquiridos en estos problemas, hagamos un análisis de los mismos.

Las reacciones de la piel.

Ya se dieron suficientes argumentos anteriormente para aceptar que el asiento de la reacción alérgica es principalmente celular; la hipótesis de reacción primeramente humoral, de choque sérico con manifestaciones secundarias celulares, cuenta con muy pocas probabilidades de verosimilitud. Parece, pues, que debe aceptarse que las reaginas se originan en los tejidos, permaneciendo sensibles en cierto grado, pero pudiendo desprenderse y pasar después al torrente circulatorio. La posibilidad de obtener reacciones con órganos aislados (experiencias clásicas demostrativas de la anafilaxia, por Manwaring, Dale, Schulz, Magnus, etc.), experiencias de asma "in vitro" de Huber y Koessler, etcétera), son de por sí probatorias. En el caso de las alergias de la piel Bloch ha podido transmitir con la piel trasplantada la hipersensibilidad a la tricofitina, y posiblemente al iodoformo. Se han hecho objeciones a las observaciones de Bloch en las que podrían haber influído factores no específicos, puesto que el mismo efecto de la tricofitina sobre la piel trasplantada se había observado en casos en los que la piel trasplantada pertenecia a sujeto no hipersensible; pero últimamente Naegeli, De Quei

vain y Staedler han trasplantado con un trozo de piel la sensibilidad a la antipirina, estando el experimento libre de objeciones, porque el desencadenamiento se hacía, en lugar de por inyección de la antipirina en el injerto, tomando la substancia sensibilizante por la boca (Fernauslösung, método de Walzer), con lo cual, en cambio, no aparece reacción alguna sobre un injerto hecho con piel de sujeto no sensibilizado.

Urbach y Sidaravicius han probado por el mismo método la transmisión con un trozo de piel de la sensibilidad a la fenolptaleína. Estos hechos son definitivamente demostrativos, pero también contribuyen a convencernos la frecuencia con la cual la transmisión pasiva de la sensibilidad por la inyección de suero, según el método de Prausnitz-Kuster es negativa, en tanto que se logra cuando se emplea el líquido obtenido de una vesícula provocada, probándose con ello la existencia de anticuerpos en las células mismas cuando no existen en la sangre circulante. Debemos, en resumen, concluir que la formación de las reaginas en los estados alérgicos es celular y que en las células—órgano de choque—persisten dichos anticuerpos.

Acerca de qué clase de células son las que más habitualmente actúan como órganos reaginogénicos y órganos de choque, ya se dijo en anteriores capítulos que la reacción se hace dominantemente en los endotelios vasculares y en las fibras musculares lisas, siendo por esto el aumento de permeabilidad y exudación (edema) y la contracción o hipertono (espasmo) los mecanismos fisiopatológicos elementales de respuesta, en los diferentes órganos. Schittenhelm y Eberhardt hacen notar que es en el territorio del aparato retículoendotelial donde se da siempre la respuesta, de acuerdo con observaciones también de otros autores (Busson y Ogata, estudios sobre la reacción hiperérgica, Roessle, Kauffmann, etc., etc., ya citados). Es cierto que el aparato retículoendotelial es el asiento de reacciones alérgicas en la mayoría de los casos; pero estas reacciones aparecen en otros órganos que no son pertenecientes al sistema retículoendotelial, en el sentido estricto de Aschoff, sino que más ampliamente son derivados del mesenquima (Hueck), por lo cual para nosotros la reacción alérgica es fundamentalmente

reacción del mesenquima y el problema de la predisposición alérgica lo es de "constitución personal mesenquimatosa".

Dentro del gran sistema defensivo orgánico, la piel juega, según ya hemos analizado en el capítulo XVI, un papel fundamental, y en las reacciones alérgicas, ya sean con o sin manifestaciones morbosas directas en la piel, la piel juega un papel fundamental como órgano reaginogénico, en el que puede demostrarse la sensibilidad por los cambios de reactividad frente a agentes específicos o anespecíficos (pruebas farmacológicas de *Groer y Hecht* efectuadas en serie por nosotros en los enfermos alérgicos).

Si se consideran como elementos funcionales de la piel, de un lado el epidermis y de otro el conjunto conjuntivovascular, podría aceptarse, como propusieron varios autores (Lewandowski, Jadassohn, Bloch, etc.), la posibilidad de dos tipos esenciales de reacción alérgica por parte de la piel. Así existiría un tipo "epitelial" (o mejor vásculoepitelial) de alergia cutánea, que se manifestaría por afecciones superficiales de la categoría del eczema, y otro tipo "vásculoconjuntivo" de dermorreacción alérgica, en el que entrando principalmente en juego los mecanismos vasculares estudiados por Lewis (hiperemia, lentificación de la corriente, exudación), se daría lugar a erupciones del grupo de la urticaria y edema angioneurótico. Existen enfermos en los que la alergia cutánea se manifiesta, desde luego, principalmente de uno u otro de los dos tipos descritos, verbigracia, constantemente por urticaria o por eczema. En el momento actual, sin embargo, numerosas observaciones demuestran que esta separación no es sostenible y que toda la piel constituye una unidad funcional, existiendo a través de la función de los vasos una estrecha asociación de las respuestas de cada uno de sus elementos. Se sabe, por ejemplo, que si bien la excitación vascular endotelial puede poner en libertad las substancias de que ya hemos hablado, también la excitación reiterada epidérmica es capaz de liberarlas (estudios de Lewis y su escuela); liberadas dichas substancias, éstas actúan sobre los vasos, dando lugar a la hiperemia y a la pápula, según la intensidad de reacción. Por consiguiente, existe una estrecha relación entre las diferentes partes de la piel, creada por intermedio de las cadenas

nerviosas, y, sobre todo, por la acción de substancias químicas liberadas (recuérdense los trabajos de Ebbecke). Sería, en su virtud, muy difícil poder hablar de una alergia epidérmica y otra vásculoconectiva, cuando existe tan estrecha relación funcional de todas las partes. Es lo más probable que las diferencias correspondan en cada caso al conjunto de circunstancias modificadoras de la manera de reacción que se halla en la naturaleza del alergeno, en la vía de penetración y en la constitución personal. Hay substancias, en efecto, que sistemáticamente producen fenómenos de tipo vásculoconjuntivo y otras en las que las manifestaciones son siempre más bien de tipo eczematoso; no obstante, también se ven con frecuencia estados de alergia de la piel en los que alternativamente aparece uno u otro tipo de reacción. Así, por ejemplo, Bloch ha visto enfermos sensibles a la albúmina que por contacto tenían eczema, y en cambio por ingestión desarrollaban una urticaria. La vía de penetración tiene, pues, una importancia fundamental; en general, en las alergias de tipo marcadamente epitelial o epidérmico, el alergeno actúa poniéndose en contacto con la piel por el exterior, y en cambio, cuando se trata de una reacción vascular, es casi siempre por penetración desde el interior. La razón sería que sobre una piel sensibilizada, la mayor cantidad de alergeno provoca reacción en el epidermis al contacto exterior, no pasando, en cambio, en contacto con las estructuras profundas para provocar reacción en ellas; en cambio, cuando es llevado a la piel por la circulación, se pone primeramente y muy principalmente en contacto con la porción vásculoconjuntiva. Sin embargo, nosotros sabemos que, por vía puramente interna, puede desarrollarse una respuesta eczematosa y no urticarial ni de edema; así, por ejemplo, los numerosos casos de eczema alimenticio, en los cuales el desencadenamiento es epidérmico, aunque la llegada del alergeno es por la sangre ("eczema puramente hematógeno", Unna, Pulay, Jadassohn, Bloch). No es difícil aceptar que, desarrollada fundamentalmente una hiperreactividad del epidermis, las substancias llegadas a la piel por la vía circulatoria desencadenen también dominantemente reacción epidérmica; pero no deja de ser extraño que no se acompañe de una reacción vásculoconjuntiva de tipo eritema o urticaria; y si

bien en algunos casos alternan o se simultaneizan ambos tipos de manifestación, hay muchos casos en que es constante y electivamente eczema lo que aparece. Debe aceptarse en estos enfermos que, aparte de la sensibilización, existe una disposición especial "epidérmica" del sujeto. En efecto: el examen funcional nos permite afirmar la existencia de "eczematosos en potencia" (Jadassohn, Bloch), o sea sujetos que a excitantes químicos responden, aun sin sensibilización específica, con eczemas en las pruebas de contacto.

Relaciones entre la sensibilidad general y la local de la piel.

Un problema muy interesante de resolver es éste precisamente. ¿Qué relación guarda la sensibilidad cutánea con la sensibilidad general? La importancia del problema es múltiple. En primer término, en el examen de la reactividad cutánea tenemos uno de los métodos: el de las cuti- e intradermorreacciones que más han permitido progresar estos últimos años en el conocimiento de los alergenos. En segundo lugar, la relación que guarden entre sí las alergias cutáneas y otras enfermedades cutáneas quedaría así aclarada.

Al hacer después la crítica de los métodos de diagnóstico de las sensibilizaciones en las dermopatías, veremos que muchas veces, existiendo una sensibilización indudable, las reacciones son negativas. Ya en sensibilizados con manifestaciones de otros órganos exclusivamente (por ejemplo, en asmáticos), hemos dicho en páginas anteriores que puede existir la sensibilización con cutirreacciones negativas; esto ocurre, sobre todo, en las alergias alimenticias. Alexander ha insistido por esto en la disociación de la sensibilidad de cada uno de los órganos, habiendo casos de sensibilidad, por ejemplo, exclusivamente respiratoria, sin que por parte de la piel pueda obtenerse reacción alguna. Esto es, sin embargo, muy poco frecuente; en la inmensa mayoría de las veces el organismo sensibilizado, aunque dé síntomas de otros aparatos exclusivamente y ninguno de la piel, se hallan la cuti o intradermo positivas; en muchas ocasiones lo que nosotros probamos es un producto puro, y la sensibilización es a un derivado del mismo por transformación parcial; por ejemplo: sujetos sensibles a los huevos cocidos y no, en cambio, a los huevos crudos, o bien sensibles a productos de la digestión (productos intermedios, por ejemplo, peptonas o albumosas, Walker). Conforme se ha dejado dicho, aparece, además, en los alérgicos, una hiperreactividad de la piel aun para causas anespecíficas (pruebas de Groer-Hecht, excitantes mecánicos, etc.).

Es también curioso el hecho de que en sujetos sensibles a un alimento o substancia del ambiente, por ejemplo, con asma, y en los que la cutirreacción es positiva, y se puede demostrar la existencia de reaginas en la piel por el método de Konigstein-Urbach, no aparezca, sin embargo, dermopatía alguna. En esto, como en lo referente al asma, no hay más remedio que aceptar que, después de comprendido el mecanismo de sensibilización, queda un punto esencial por aclarar en toda enfermedad alérgica, y es el motivo de la localización de las respuestas. No cabe duda que otras causas constitucionales u ocasionales influyen en ello. Por ejemplo: es sabido que los individuos de hábito pastoso tienen con mayor frecuencia localizaciones cutáneas de la alergia, y al mismo tiempo es también notoria la influencia de la profesión sobre la localización en la piel; así como las llamadas "espinas respiratorias" pueden influir en la localización de la alergia en el aparato respiratorio, así también afecciones cutáneas primitivamente de otra naturaleza, profesiones o costumbres a las que vaya unido un traumatismo mayor de la piel, favorecen las localizaciones de la alergia en ella. Experimentalmente, recuérdese cómo la excitación previa con xilol favorece la sensibilización de aquel sitio en los animales (Urbach).

Existe, pues, una cierta disociación entre las manifestaciones cutáneas y las de otros órganos en los alérgicos, existiendo enfermos sensibilizados sin reacción cutánea, y al contrario, sujetos con reacción cutánea de contacto cuando el alergeno no produce ningún otro síntoma general. Pero más frecuente es todavía encontrar lo que podemos llamar "alergia asintomática de la piel", es decir, casos sensibilizados con o sin síntomas de otros aparatos, pero sin sintomatología en la piel, a pesar de que ésta da

cutirreacciones positivas y es sitio de formación de reaginas específicas demostrables. Parece por esto deber tenerse en cuenta, al lado del factor sensibilización, un factor de "predisposición local", en parte hereditaria y en parte ocasional. Disociándose ambas cosas, puede darse el caso de sujeto sensibilizado específicamente, pero con piel poco reactiva y sin síntomas, y el caso de piel que a las pruebas anespecíficas de contacto da reacción intensa (Bloch, eczematosis potencial), no habiendo eczema por no existir una sensibilización determinada.

Clínicamente, la coincidencia de enfermedades de la piel y otras alergias, sobre todo asma, ha sido observada por muchos autores modernos, aparte de las de los clásicos. Strumpell insistió sobre todo en la urticaria factitia o dermografismo elevado de los asmáticos; Siegel hizo referencia a la frecuente asociación de las crisis urticariales y el asma, y el propio Quincke hizo observar casos de coincidencia del edema agudo circunscrito, por él descrito con otras alergias. Hermann estudió, en 1922, 61 casos de eczema y asma en la infancia desde el punto de vista de sus sensibilizaciones. Sulzberger y Wise han señalado la existencia simultánea de dermatitis por polen de ambrosía y manifestaciones respiratorias. Duke y Durham vieron una relación estrecha entre la sintomatología respiratoria y cutánea (eczemas) de enfermos sensibles a polen y la cuantía de éste en el aire en cada día, y Craston Low ha insistido también en esta frecuente asociación, al igual que otros muchos autores (Walker, Rackemann, nosotros), que es actualmente experiencia uniforme. Ultimamente, Berger ha dedicado un estudio muy extenso a las relaciones entre sintomatología cutánea, reacciones cutáneas y de otros órganos en los enfermos alérgicos. Distingue, como también lo hemos hecho nosotros, entre alergia cutánea manifiesta (dermopatías alérgicas) y alergia larvada (reacciones positivas sin síntomas espontáneos) en sujetos con otras alergias. Entre los individuos con polinosis y asma bronquial, muchos tienen al mismo tiempo urticarias, eczemas, etc., dándose el caso, por ejemplo, en algún sensible a un polen, de aparecer síntomas de la piel producidos por otros alergenos que el polen (polisensibilización secundaria de la piel en la fiebre de heno). En lo referente a los sujetos que tienen una sensibilización con síntomas de otros órganos y ninguno de la piel, debería explicarse, como nosotros creemos también, por una diferente "reactividad cutánea". Lo que no cabe duda es que mientras hay individuos con "piel sensible" en los que pueden darse algunas cutirreacciones positivas sin que exista verdadera sensibilización (Kammerer, Hajos, Berger), hay otros de "piel poco sensible" en los que las cutirreacciones pueden ser negativas, salvo a mayores concentraciones. Este hecho que nosotros hemos observado muchas veces y al que hicimos referencia más extensa en capítulos atrás, es lo que nos ha hecho sentar la conveniencia de hacer siempre los exámenes anespecíficos de las funciones de la piel por las pruebas de morfina, adrenalina e histamina; con ello pierden valor reacciones puramente anespecíficas que de otro modo hubieran podido parecer tenerle, y en cambio adquieren valor otras reacciones más débiles que no se hubieran sabido estimar a no ser porque el examen funcional farmacológico demostró previamente tratarse de individuos con piel poco sensible. Es interesante tener en cuenta la observación que hemos hecho de que cuando coinciden manifestaciones cutáneas y manifestaciones de la alergia en otros órganos, habitualmente, si el sensibilizante da lugar a choques intensos en la piel, aparecen manifestaciones principalmente de tipo vascular (eritema, urticaria, edema angioneurótico), y, en cambio, si se trata de alergenos potentes o los choques son poco violentos, aparecen eczemas más frecuentemente. En esas grandes sensibilidades alimenticias, a los huevos, a los mariscos, embutidos, etc., en que pequeñas dosis desencadenan grandes choques, hemos visto nosotros coincidir el asma con urticarias gigantes casi siempre, y en cambio en aquellas pequeñas sensibilizaciones alimenticias que solamente descubribles con las dietas de eliminación, vemos más habitualmente la sensibilización epidérmica.

Por último, no olvidemos que en general el estado alérgico prepara al organismo, haciéndole más susceptible a sensibilizaciones futuras; esto lo hemos hecho ya resaltar repetidas veces, y es por esto muy frecuente en nuestra experiencia hallar asmáticos que a la larga empiezan a tener manifestaciones dermopáticas debidas a agentes exteriores que no influyen el asma y que actúan simplemente por contacto exterior. Si el estado alérgico modifica en general la reactividad aun para las pruebas farmaco-

lógicas, como hemos dicho, y si por otra parte una sensibilización facilita la reacción alérgica frente a nuevas substancias, no es de extrañar este fenómeno: que a menudo veamos después de una sensibilización, que sujetos que toleraban bien substancias con las que su profesión les pone en frecuente contacto, dejen de tolerarlas desde entonces.

El mecanismo de la respuesta alérgica de la piel.

La formación de las reaginas o anticuerpos alérgicos corre a cargo, como ya hemos dicho, principalmente de la porción conjuntivo-vascular de la piel, aunque probablemente también del epitelio (escuela de Torock), y la respuesta alérgica de la piel podría explicarse simplemente conforme a las ideas, ya expuestas en los primeros capítulos, de Doerr de la combinación del alergeno con la reagina. Así es como tiende un mayor grupo de autores a explicar en general los hechos anafilácticos; según esto, no podría hablarse de hiper- o de hiposensibilidad, puesto que la combinación en cuestión es la que origina el efecto, y el problema es simplemente de existencia o no de reaginas. El organismo hipersensible para una substancia es aquel que posee reaginas para la misma. La instauración de la transferencia pasiva por el método de Prausnitz-Kuster ha supuesto en este sentido un gran progreso al permitir la demostración de la existencia real de reaginas; pero al mismo tiempo la observación simultánea de un control ha permitido probar que la hiposensibilidad correspondería también a la existencia de substancias que disminuyen la respuesta normal, verdaderas "derreaginas" (Lahner, Rajka, Urbach). Si se pone en el mismo sujeto en un brazo la invección de 0,1 c. c. de suero de un enfermo sensible a determinado alergeno, y en el otro brazo, en sitio homólogo, 0,1 c. c. de un suero de enfermo no sensible a ese alergeno, y luego a las veinticuatro horas ponemos en ambos sitios el alergeno en cuestión, podrá pasar una de estas tres cosas: el sitio donde se inyectó el suero del supuesto sensibilizado al alergeno (sitio A), da una reacción más intensa que aquel en el que se puso suero normal (sitio B); que el sitio A y el B den reacciones iguales, o, por últi-

mo, que el sitio A tenga reacción menos intensa que el sitio B. En el primer caso es positiva la prueba en el sentido de demostrar que, en efecto, el sujeto era sensible y con su suero hemos transmitido las reaginas específicas. En el segundo caso no había sensibilización o, por lo menos, no había reaginas en el suero, siendo la reacción obtenida igual en ambos sitios A y B, de naturaleza anespecífica en absoluto. Por último, en el tercer caso resulta curiosamente que el suero del sujeto sospechoso no solamente no contiene reaginas, sino que debe llevar alguna substancia que se oponga a la acción anespecífica de cualquier suero y el alergeno; estas posibles substancias serían las llamadas "derreaginas". En todo sujeto sometido a la acción del alergeno se podrían originar reaginas y derreaginas, pudiéndose, según el título respectivo de unas y otras, hallarse una fase de hipersensibilidad (predominio de reaginas), de sensibilidad normal (si aumentando las derreaginas llegan a equilibrarse los efectos), o incluso de hipoestesia frente al alergeno, de verdadera desensibilización, cuando la producción de derreaginas predomine. Lehner y Rajka han estudiado por el método de transmisión a la oreja del conejo la aparición y desaparición de ambas substancias en las sensibilizaciones experimentales y espontáneas. Provocando por su método de la inyección en depósito sensibilización a substancias diversas, hallan una primera fase hiperreagínica, que si se repiten los choques llega a ser sucedida por una fase ulterior de desensibilización (hiperderreagínica); luego veremos las conclusiones terapéuticas que sacan de estos hallazgos en el sentido de desensibilizar por la provocación de choques intensos que acarrean sobreproducción de derreaginas.

Como quiera que la substancia resultante de la unión alergeno-reagina no ha podido ser aislada, solamente hipótesis acerca
de su naturaleza y modo de actuar cabe sentar. Así como algunos
han pensado que la anafilotoxina fuera la histamina misma o una
substancia semejante (Dale y su escuela), así también, en vista
de que la histamina es capaz de dar reacciones con estrecho parecido a las que se obtienen en las alergias de la piel, se ha podido pensar que la posible alergotoxina fuera histamina o un
cuerpo histaminoide. Ya sabemos que en la urticaria factitia y
en las reacciones mecánicas de la piel en general se producen

las substancias descubiertas por *Lewis* y sus colaboradores, con el nombre de substancia H (histaminoide).

Una tan sencilla hipótesis para explicar la respuesta alérgica de la piel como la ligazón de alergeno y reagina, produciendo una substancia de acción directa, histaminoide, por más que fuera atrayente, tropieza con numerosas dificultades; en primer término, la diversidad de las reacciones que se obtienen según los casos (eritema, edema, eczema o urticaria), se aviene muy mal con la hipótesis de una sola substancia: la histamina, por ejemplo, que es capaz de producir reacciones de la piel de las llamadas por Lewis de tipo I y de tipo II (eritema o pápula), no producen jamás fenómenos semejantes al eczema. En segundo lugar, la pequeñísima cantidad de alergeno necesaria en muchos casos para desencadenar el choque cutáneo, también hace poco probable esa hipótesis. Pero hay, sobre todo, un argumento: así como el alergeno en contacto con la piel sensibilizada origina el choque, y así como sobre un animal que ha estado sometido a la acción del alergeno previamente (esencia de mostaza en la experiencia invertida de Lehner), la invección de suero de un sensible produce el choque también, en cambio, la inyección de una mezcla hecha in vitro de alergeno y suero sensible (reagínico) no produce el menor fenómeno; o sea que la unión alergeno-reagina en el organismo produce el choque, pero la unión in vitro neutraliza la actividad del alergeno y la reagina y no produce ya efecto alguno. Coca y Jadassohn (W.) han podido probar que si el suero de un enfermo sensible al polen se mezcla con un extracto del polen, pierde su actividad reagínica; es decir, invectado a un normal no le transfiere va la sensibilidad; y S. v. Leeuwen ha visto que el alergeno pierde toda actividad desencadenante al mezclarse con el suero del sensible in vitro. Estudios más recientes de W. Jadassohn y de Bloch sobre la alergia para los áscaris, han probado que la unión in vitro del suero reagínico y el alergeno impiden tanto la transmisión pasiva al normal como el desencadenamiento en el sensibilizado. Por todo lo anterior, es indudable que la mezcla de ambos elementos supone una neutralización in vitro comparable a la que se obtiene mezclando toxinas y antitoxinas.

Dicha neutralización indica que la unión antígeno-anticuer

po (o sea alergeno-reagina) no actúa inmediata o directamente, sino por provocar en el organismo la producción de algo a lo que se debe la reacción. Por nuestra parte, en muchas alergias cutáneas, pero sobre todo en las urticarias, hemos quedado muchas veces convencidos, después de un estudio muy detenido, de que la causa de la urticaria había que buscarla en un estado de función anormal de la piel, en cuya virtud produce en exceso substancias de las que ya normalmente pueden aparecer por la excitación mecánica (las famosas substancias H de Lewis). En 1924 publicamos nosotros observaciones de alergias cutáneas para los agentes físicos, frío, etc., en cuyo análisis minucioso hallábamos una sensibilización alimenticia. El estudio ulterior de este aspecto del problema nos ha llevado a la conclusión de que frecuentemente una sensibilización determinada origina una hiperreactividad cutánea. Urticarias determinadas por causas claras, por ejemplo, un alimento, se pueden habitualmente desencadenar también por la acción de un excitante físico enérgico. El hecho observado por Strumpell, que se ha hecho clásico, de la "urticaria factitia" en los asmáticos en general, no es, en realidad, sino esto mismo que nosotros defendemos. Cabe, en vista de ello, pensar que el estado alérgico modifica la función de las células de la piel en el sentido de hacer a éstas responder a los mismos excitantes que en la piel normal provocan una secreción en cierta medida de las substancias H, con una secreción mucho más violenta y cuantiosa. Por esto, cuando se ven casos de urticaria intensa a frigore o a la presión, etc., sin otra influencia alergénica, pensamos que se trata de una piel enferma en el sentido de sobreproducción de substancias urticantes. Como sabemos aún tan poco acerca de esta función de la piel y, por consiguiente, de su influenciabilidad desde otros órganos, etc., nos queda en muchos casos la duda fundamental de a qué se debe esa disfunción cutánea. Pero en los enfermos indudablemente alérgicos, podríamos pensar que la reacción de respuesta en la piel es debida a la sobreproducción en la misma de substancias inflamantes, en virtud de la acción sobre ella conteniendo reaginas específicas del alergeno que viene de fuera. Para Lewis, las reacciones de la piel se deben simplemente a la sobreproducción de estas substancias; pero, indudablemente, en la piel sensibilizada dicha sobreproducción debería estar condicionada por la existencia de reagina y su puesta en contacto in loco con el alergeno correspondiente.

En favor de estos puntos de vista están las investigaciones de Lehner y Rajka, Urban, etc. (escuela de Torock), publicadas en estos últimos años. Ellos logran demostrar por las transferencias pasivas la existencia en la piel de los dos tipos principales de substancias: unas que intervienen sobre la sensibilidad específica de la piel a determinada substancia, ya aumentándola (reaginas), ya disminuyéndola (derreaginas); y otras que anespecíficamente existen en cuantía y en proporción mutua variable en todo sujeto, que son las que producen y las que frenan la reacción inflamatoria de la piel. Así, pues, hay cuatro substancias que rigen las respuestas cutáneas, que serían:

- a) Substancias flogo-activadoras (semejantes verosímilmente a las substancias H de Lewis).
 - b) Substancias flogo-frenadoras.

(Ambas anespecíficas y existentes en todo sujeto).

- c) Substancias que específicamente determinan la acción nociva de determinado alergeno (reaginas).
- d) Substancias que específicamente frenan la acción de un alergeno (derreaginas).

(Estas dos específicas y solamente existentes en el sujeto sensibilizado hiper- o hiposensible.)

Probablemente la acción de las reaginas sería aumentar la producción de dichas substancias en presencia del alergeno. La sensibilización de la piel a una substancia podría explicarse así: la substancia sensibilizante provoca la producción de reaginas específicas; el contacto o la penetración de dicho sensibilizante con la piel, al unirse reagina y alergeno, originan la producción de substancias flogógenas por las mismas células cutáneas con las manifestaciones clínicas de cada caso. ¿Debe aceptarse que la unión in loco de reaginas y anticuerpo actúa como un catalizador de la actividad de las mismas substancias flogógenas de la piel (Lehner), o más bien dicha unión provoca simplemente una sobreproducción? Dada la inseguridad por el momento de muchos de nuestros conocimientos acerca del mecanismo íntimo de estos fenómenos, es imposible dar aún una respuesta.

Los modos de demostrar la sensibilización de la piel en la clínica (examen funcional específico).

Aunque ya en el capítulo XVI se trató en parte de este asunto, los estudios tan numerosos llevados a cabo en estos últimos años han supuesto un cambio tan notable y una adquisición tan considerable de métodos aplicados especialmente al caso particular de la sensibilización cutánea, que es necesario hacer unas consideraciones complementarias aplicadas al caso particular de la alergia de la piel.

I) Las cuti e intradermorreacciones.

Efectuadas con arreglo a la técnica ya expuesta en el capítulo correspondiente, pero incluyendo más substancias en estos enfermos de la piel, sobre todo en los eczematosos, de aquellas que pueden ser la causa del padecimiento por las ocasiones de contacto, profesión, etc., etc. Una cuidadosa anamnesis, que en éstas como en todas las alergias es absolutamente fundamental, lleva a las substancias más sospechosas y que deben por eso ser más insistentemente probadas. Al estudiar más adelante los alergenos que en estos enfermos deben tenerse presente, hacemos de rechazo constar cuáles son las substancias que más habitualmente deben probarse.

El método de las cutirreacciones tiene menos valor en estos enfermos que en otras alergias; esto es muy fundamental, pues si nos limitamos a las cutirreacciones, tendremos por una parte casos en los que, habiendo una sensibilización, se obtienen reacciones negativas, y de otro lado casos con reacciones positivas y no sensibles al alergeno que la ha dado.

La causa de esto se halla en lo ya anteriormente expuesto acerca de la disociación entre las respuestas cutáneas y las de otros órganos o el organismo en general. Reacciones positivas que no corresponden a una sensibilización se hallan muchas veces, debido a la naturaleza irritante del alergeno mismo en algunos casos, y sobre todo a la existencia de la piel hiperirritable en muchos otros casos. Todos los autores han hecho notar

estos casos de reacciones positivas múltiples anespecíficas. Pasteur Vallerv-Radot y colaboradores exigen por esto que, además de la cuti positiva, se obtenga desensibilización o desaparición de los fenómenos al suprimir el alergeno para que pueda afirmarse la sensibilización. Rajka, Balyeat, Hajos y otros muchos, hemos visto estas reacciones múltiples sin valor. Las pruebas farmacológicas anespecíficas deben por esto hacerse en todos los sujetos (morfina, adrenalina, histamina, peptona y caspa humana); la exploración detenida de la respuesta dermográfica es asimismo muy útil para conocer la "piel hiperirritable". En la naturaleza misma del alergeno hay a veces razones para estas reacciones. Algunos extractos, por ejemplo, los de pescados, dan reacciones positivas muy frecuentes; con los extractos de pescados del comercio hemos visto nosotros numerosas reacciones anespecíficas; es debido esto en gran parte a su contenido alto en histamina, por lo cual es preferible, o bien hacer las reacciones con el alimento fresco depositado en sosa decinormal, o bien actuar con extractos dializados (Coca).

Otros alergenos se comportan lo mismo; en los niños han visto, por ejemplo, Salez y Verdier, reacciones positivas con la leche de vaca en niños sanos y enfermos casi con la misma frecuencia. Las altas cifras positivas que se hallan en algunos autores americanos obedecen, indudablemente, a la frecuencia con la cual coincide con la afección dermatológica una "piel hiperirritable" (resultados de Ramírez, Rackemann y O'Keefe, etc.). Ramírez y Eller, en un extenso y notable trabajo sobre el valor de estas reacciones en los enfermos de piel, dan una gran importancia a este estado de hiperirritabilidad cutánea, recomendando en esos casos un purgante y reposo en cama, con lo cual dicha excitabilidad suele disminuir y permite hacer después las cutirreacciones. En casos, en general, en los que veamos nosotros unas reacciones anespecíficas intensas, o bien una respuesta dermográfica viva, nos miraremos mucho antes de dar valor a los resultados obtenidos, o emplearemos mayores diluciones del alergeno, o haremos otro tipo de pruebas (transmisión pasiva, pruebas de contacto, etc.). El siguiente caso le citamos como ejemplo demostrativo de esto:

Un sujeto joven viene a nosotros por unas urticarias de repetición que le han aparecido últimamente, hace unos dos meses, y le molestan de una manera intensa, no sabiendo exactamente a qué atribuirlas. En la exploración general no hallamos otra cosa de particular que su gran irritabilidad cutánea, dermografismo alto y dermografismo elevado a mayor excitación; todas las pruebas de alimento son, sin distinción, de una intensísima positividad; igualmente las pruebas farmacológicas anespecíficas. En vista de la imposibilidad de una demostración, se le toma sangre y se hace la transferencia por el P-K a un sujeto normal en varios puntos de la piel; se obtiene una reacción positiva exclusivamente en el extracto de mariscos. Dichos elementos son suprimidos totalmente de la dieta; al dejar el enfermo la costumbre que tiene de tomarlos en una cervecería todas las tardes, desaparece toda erupción y le vemos un mes después completamente bien.

Lo contrario, es decir, las reacciones negativas habiendo una sensibilización, es un hecho también muy frecuente y más difícil de descartar. Aparte de los motivos que en general pueden determinar esto y que ya han sido analizados en el capítulo XVI, ocurre en los enfermos de piel con una frecuencia mucho mayor. Rowe ha insistido dominantemente en los últimos tiempos en lo frecuente que es no poder averiguar, por ejemplo, la causa de un eczema rebelde, hasta tanto que sometido el sujeto a las dietas de eliminación se averigua por su desaparición al suprimir determinados alimentos. En el estrófulo infantil y en los eczematoides exudativos (Rost), es muy frecuente con negatividad de reacciones ver desaparecer las manifestaciones por la dieta adecuada. Ya en sus primeros estudios, Schloss había observado esto, así como Blackfan, Engmann y Wander, etc. Posteriormente, O'Keefe, más recientemente (1922), insistió también sobre el mismo hecho. En su notable estudio comparativo (; 500 pacientes, en los que hicieron entre 200 a 400 pruebas en cada caso!), Ramírez y Eller hallan también fracasos de la cutirreacción en enfermos en los que luego otras pruebas son positivas. Hablan también por oposición a la "piel hiperirritable" de "épocas hiporreactivas" en estos sujetos, durante las cuales el alergeno causal da reacciones negativas, que hechas en otros momentos son positivas. Como dato de observación se ha expuesto que en los enfermos con urticaria, o eritemas o edema angioneurótico es mucho menos frecuente la reacción negativa al alergeno sensibilizante que en los casos de eczemas o dermatitis.

En vista de lo anterior, las cutirreacciones deben emplearse sistemáticamente también en estos enfermos, unidas a las pruebas mecánicas y farmacológicas anespecíficas, restando valor a los resultados positivos en la "piel hiperirritable" y a los resultados negativos cuando se trate, sobre todo, o bien de "piel hiporreactiva", o bien de alergias epidérmicas. En caso dudoso la intradermo es mucho más eficaz para revelar una reacción positiva a un alergeno sospechoso; por esto, en caso de sospecha de sensibilización determinada, a pesar de la cuti negativa, puede hacerse la intradermo. En cambio, en enfermos con respuestas anespecíficas múltiples es inútil hacer la intradermo, que da más positivas anespecíficas que la cuti.

Con mucha frecuencia tenemos, pues, en los enfermos de la piel que recurrir a otros métodos de prueba, ya para revelar el alergeno causal que por la cuti no se averiguó, ya para confirmar y asegurarse de los datos deparados por el anterior método.

II) Las pruebas de contacto.

Ideadas por *Jadassohn*, se ha extendido su uso, merced a las numerosas publicaciones de su escuela y de la de *Bloch* en Europa, y últimamente por *Sulzberger* y *Wise*, *Ramírez*, etc., en Norteamérica.

La prueba eczemógena se hace poniendo en la piel la substancia a probar, con algo de agua si se trata de una substancia sólida, y encima un pedazo de gasa o tela de hilo; sobre ello otra porción de una tela impermeable (caucho, maquinto, etcétera), sujetándolo con un esparadrapo. Debe permanecer aplicado unas veinticuatro horas, al cabo de cuyo tiempo puede leerse la reacción. Esta consiste en una reacción inflamatoria eczematiforme más o menos intensa.

Existen algunas substancias que son capaces de dar reacción en todo sujeto (verbigracia, el aceite esencial de mostaza); en estos casos debe tenerse ya experiencia previa por aplicaciones en sujetos seguramente sanos, de la reacción que es normal, y se tratará de un resultado positivo cuando la reacción obtenida sea abiertamente exagerada. En ocasiones se trata simplemente de una reacción eritematosa, que ulteriormente se vuelve más exudativa, eczematiforme; hay, en efecto, reacciones tardías, por lo cual conviene hacer una nueva lectura veinticuatro horas más tarde de quitar el apósito. Ramírez y Eller proponen en casos dudosos dejar aplicado el emplasto cuarenta y ocho horas en lugar de las veinticuatro. La sensibilidad de los diferentes puntos de la piel no es la misma. Existen investigaciones en serie acerca de este punto; por ejemplo, Bircher ha visto que la mayor sensibilidad es en las superficies de flexión de brazo y antebrazo, luego en la piel del vientre y de la espalda, en los muslos, menos en las piernas, y al mínimo en las manos y pies. Habitualmente se eligen las extremidades superiores en la superficie de flexión para descartar este factor local. Dicho factor local, digámoslo de paso, indica el por qué de la predilección electiva de ciertas regiones en las enfermedades de la piel; por ejemplo, Sauer, en los niños ha encontrado paralela la sensibilidad por contacto a una substancia química irritante y la frecuencia de localización de las dermatosis en cada zona.

En lo tocante a la interpretación de las pruebas de contacto simple, debemos recordar algunas peculiaridades, aparte del sitio de aplicación, y de la necesidad de conocer previamente el efecto que produzcan sobre la piel normal para no caer en errores. Sobre todo, recuérdese que estas pruebas no darán resultado positivo sino en los casos de alergia cutánea, pero de tipo epidérmico (dermatitis, eczematoides, etc.) y no, en cambio, en las formas vásculoconjuntivas (urticaria, eritemas). Asimismo no siempre reacción eczemógena viva con una substancia quiere decir sensibilización a la misma; debemos en éstos asegurarnos con otras pruebas no específicas, para delatar el factor irritabilidad espontánea del cutis, y por medio de reacciones intradérmicas o intentos de transmisión pasiva.

Las pruebas de contacto pueden hacerse también previa escarificación de la piel, con lo cual se pondrían de relieve no solamente los casos de alergia epidérmica, sino también los de alergia vásculoconjuntiva.

Estas pruebas en una u otra forma representan uno de los

más importantes progresos en el conocimiento de la alergia de la piel; merced a ella se han aclarado en estos últimos años muchos puntos obscuros de la génesis de eczemas y afecciones similares y se han podido estudiar de cerca los fenómenos de sensibilización y desensibilización. En nuestra época el empleo tan reiterado de diversos afeites por las mujeres ha creado una nueva patología de la piel, en el sentido de dermatitis y afecciones eczemoides originadas por ellos; descubrir el papel jugado en cada uno de estos casos por dichos productos es tarea más fácil con estas pruebas; tintes del pelo, y las substancias químicas más empleadas (metol), jabones, esencias, orris-root (raíz de iris) empleada en los polvos, productos animales o vegetales que entran en cosméticos, lociones, etc., deben ser probados habitualmente.

En los últimos estudios publicados, de conjunto sobre el valor de las pruebas de contacto (Sulzberger y Wise, 1930, y Ramírez y Eller, 1930), en comparación con otros métodos, se ha demostrado la indudable superioridad en los tipos epidermales de la alergia cutánea, de estas pruebas.

III) Los métodos de transmisión pasiva.

Son varios los procederes utilizados para demostrar la existencia de reaginas específicas en el sujeto, eliminando así varios factores de error; entre ellos se destacan éstos:

a) Método de Prausnitz-Kuster (P-K).—Ya explicamos en otro lugar de esta obra (pág. IV) la técnica de este método, tan importante en toda clase de alergias, pero especialmente en el caso de las alergias cutáneas. Advirtamos que el método pierde su valor (por las reacciones anespecíficas que el alergeno puede directamente determinar) si no se hace la comparación con otro sitio de la piel utilizado como control, en el que se inyecta suero de un enfermo no sensible. En cuanto al desencadenamiento puede lograrse, o bien por la inyección en el sitio de piel sensibilizado del alergeno, o mejor todavía si se hace el llamado "desencadenamiento a distancia", es decir, poniendo la inyección del alergeno en otro sitio de la piel diferente de aquel

en el que se puso el suero del sensible, a pesar de lo cual la invección determina una reacción a distancia en el sitio sensibilizado por el suero (Urbach, W. Jadassohn, Biberstein, etcétera), o bien administrando el alergeno por la boca y observando la reacción en el sitio de piel sensibilizado (Walzer, nosotros). En estos casos los errores son mucho menores y las reacciones positivas pueden darse como de un valor definitivo. La reacción aparece, desde luego, más tardíamente cuando se trata de desencadenamiento a distancia (hasta una hora y más), y además tienen menor intensidad en el desencadenamiento por la hoca de sensibilidades alimenticias transmitidas; aparece a un tiempo variable de treinta minutos o más. Walzer y Grove han visto que precisamente en alérgicos es más tardía muchas veces la aparición de la respuesta, debido posiblemente a una menor permeabilidad celular. Algo de prurito y enrojecimiento del sitio de la piel invectado el día antes con suero del sujeto sensible suele ser la manera de manifestarse. Con este método, Walzer pudo hacer la transmisión de diferentes sensibilidades alimenticias, pero también se han logrado a substancias químicas diferentes (Urbach, Biberstein) o productos irritantes (W. Jadassohn). Nosotros hemos obtenido desencadenamientos muy típicos por este método de desencadenamiento per oral en el caso de sensibilización a pescados, en otro a los huevos y en uno a la carne de cerdo.

La reacción que aparece en el P-K clásico es más intensa desde luego, y habitualmente es muy precoz ya a los diez minutos, verbigracia, teniendo su acmé a los veinte minutos y llegando a desaparecer totalmente a los treinta o cuarenta minutos. Ultimamente, sin embargo, en un extenso trabajo, Lehner y Rajka (1930) describen la que llaman reacción tardía al lado de la precoz, hasta ahora tenida presente en el experimento de P-K. Dicha reacción se marca después de desaparecida la pápula de la reacción precoz, en forma de hiperemia inflamatoria, con alguna infiltración celular, y más o menos intensa edematización del sitio que puede durar uno o más días, hasta semanas. Dicha reacción tardía, también observada por otros (Biberstein, Urbach), que la reputan rara, tendría

una gran significación de transferencia lograda, según Lehner y Rajka, que obligaría a tenerla presente para no dar ligeramente por negativos resultados que, atendiendo a la reacción tardía, serán positivos. Dichos autores proponen distinguir cuatro categorías de resultados del P-K: 1) reacciones precoz y tardía, negativas (experiencia negativa en total; por consiguiente, o no existe sensibilización o no se han sorprendido las reaginas en el suero casualmente); 2) reacción precoz positiva y reacción tardía inexistente: transferencia lograda; 3) reacción precoz negativa y reacción tardía positiva: transferencia lograda también; y 4) ambas positivas: abundancia de reaginas, transferencia lograda con la máxima seguridad.

Es inútil enumerar ya las sensibilizaciones que se lograron transferir al presente con este método; puede decirse que todas lo han sido, entre ellas sensibilizaciones químicas y aun físicas; la literatura, sobre esto es realmente abrumadora (véanse los trabajos de conjunto de Biberstein y de Urbach y Sidaravicius); citemos, por ejemplo, la transferencia lograda—aparte de las substancias proteicas o alergenos ya antes citados—de ciertas substancias químicas que electivamente producen síntomas cutáneos: prímula (Perutz, Jadassohn); rhus (Biberstein, Mc-Nair); iodoformo (Jadassohn, Perutz, Bloch, etc.); árnica (Urbach); salvarsán (Fuchs y Riehl); hongos (Jiménez Díaz y S. Cuenca); quinina, mercurio, neosalvarsán, mastisol, etcétera (Lehner y Rajka); a ciertas acciones mecánicas, incluso de presión (Lehner y Rajka); al frío (ídem, Covisa y Gay); a la acción mecánica de tricomas vegetales (Urbach), etc., etc.

b) Método de Konigstein y Urbach (K-U).—En 1924 han propuesto estos autores otro método de prueba con el cual quieren transmitir las reaginas citosesiles; para ello provocan una vesícula, ya por aplicación del alergeno en prueba de contacto, ya, si esto no resulta, por aplicación de cantárida, y toman el suero exudado en la vesícula, haciendo con él la transferencia. Habitualmente los resultados de este método y del P-K es paralelo, pero ocurre a veces (Urbach, Brandt y Konrad) que una transferencia no lograda con el P-K se consigue, en cambio, con el K-U. Esto sería debido a que en estos casos las reaginas per-

manecen adheridas a las células y no salen al medio circulante. Existirían, pues, diferencias cualitativas o esenciales, según sus autores, entre este método y el de *P-K*.

IV) Transmisión pasiva a los animales.

Se ha efectuado según diversas técnicas; el método actualmente más interesante es el

a) Método de Lehner y Rajka (L-R).—Consiste en inyectar en la oreja de un conejo en inyección intracutánea, a lo largo de la vena auricular media, 1 c. c. aproximadamente del suero contenido de vesícula provocada, del supuesto sujeto sensibilizado; inmediatamente después se hacen escarificaciones en la oreja y se aplica allí el alergeno, como en la prueba de contacto, cubriéndolo con tela inpermeable y sujetándolo con esparadrapo; lo mismo se hace en la otra oreja, pero poniendo suero de un sujeto normal. A las veinticuatro horas se observa el resultado, dándose como positivo cuando la reacción inflamatoria lograda en la oreja inyectada con suero del supuesto sensible es manifiestamente más intensa y más duradera que en la oreja control.

Con el método han comunicado los autores haber logrado la transferencia en numerosos casos (neosalvarsán, prímula, metol, rodinal, iodo, dermatitis herpetiforme, etc.). Otros autores (Adelsberger, Pisani, Urbach) también han logrado resultados semejantes. El último, sin embargo, resta valor al método, fundado en las muchas veces que la experiencia es negativa y, sobre todo, en la dificultad de apreciar comparativamente al control. Si en los métodos de P-K y de K-U, en el control apenas si aparecen modificaciones, y la lectura es, por tanto, fácil en el L-R, en cambio el lado control es afecto de reacciones inflamatorias, a veces de varios días de duración y aun de una semana en algún caso, siendo muy difícil establecer comparativamente si era más o menos intensa la reacción en el lado sano. Evidentemente, este argumento tiene una fuerza contra el método; por nuestra parte, no tenemos aún experiencia directa de él.

b) Transmisión en choque al cobaya.—Se ha tratado de provocar por la inyección de suero del sujeto sensible y más tarde del alergeno, de provocar el choque anafiláctico en el conejo de Indias por varios autores. Sirviéndose de diferentes técnicas, algunos autores, entre muchos resultados negativos han logrado efectos positivos; así, por ejemplo, Ramírez, Schloss, Rebaudi, Sales, Debray y Verdier, etc. La frecuencia de resultados negativos sería debida a que el criterio de apreciar el resultado es el de choque general; posiblemente si se pudiera apreciar algún síntoma parcial suficientemente frecuente, los resultados serían más positivos. En este sentido es necesaria una ulterior investigación para hallar dicho efecto que nos pudiera servir de norma. Utilizando el descenso de presión arterial, los resultados comunicados últimamente por Pasteur, Vallery-Radot y sus colaboradores, han sido negativos.

Dermopatías alérgicas: Identidad de la sensibilización y las idiosincrasias cutáneas.

Habiéndose demostrado ya en los primeros capítulos de este libro la naturaleza alérgica de las idiosincrasias, y habiéndose combatido el concepto de Coca de la atopía como cosa distinta de la anafilaxia, es indudable que se prueba con ello que las afecciones dermatológicas debidas a una determinada idiosincrasia son asimismo alérgicas, y que no existe distinción esencial, de fondo, entre unas y otras. Habitualmente, en el lenguaje dermatológico suele hacerse la distinción entre afecciones por idiosincrasia y afecciones por sensibilización. Las primeras serían aquellos casos en los que existe congénitamente, y a veces desde el primer contacto, una intolerancia para una substancia a la que se responde siempre con una afección, por ejemplo, urticaria. De "sensibilización" se reputan, en cambio, los casos en que, habiéndose tolerado perfectamente el alergeno en cuestión, a partir de un determinado momento de sensibilización aparece la alergia frente a él. Las experiencias de transmisión pasiva, los estudios de reacción orgánica local y general frente al alergeno, etcétera, han probado ya actualmente que en ambos casos el

mecanismo es exactamente el mismo. En cuanto a la disposición hereditaria, desde el momento que se ha logrado, como vamos a ver en seguida, la sensibilización de la piel experimentalmente para ciertas substancias en el 100 por 100 de los casos (prímina, Rhus, etc.), pierde su importancia fundamental. Como más atrás decíamos, sólo hay diferencias de grado; en el complejo disposición hereditaria y sensibilización (factor genotípico y paratípico) varía de un caso a otro la parte que tome cada uno; en los que se llaman idiosincrásicos hay un fundamental factor hereditario que domina; en ciertas dermatitis tóxicas se trata simplemente del factor paratípico sin necesidad de predisposición.

Citemos, por último, que al lado de las idiosincrasias y de las sensibilizaciones, que son causa primera de una afección dermatológica, ocurre aquí como en procesos de otros órganos, que una afección primitivamente no alérgica, de agente bien definido (por ejemplo, epidermofitosis, micróbides, levúrides, etc.), puede cambiar de aspecto por el hecho de sensibilizarse la piel misma a los agentes causales, entrando desde ese momento un nuevo factor sensibilización que es preciso tener presente (Ravaut, J. Jadassohn, etc.). Es lo mismo que acontece, según vimos, en ciertos bronquíticos que se sensibilizan a sus bacterias, o a lo que luego veremos que pasa en los colíticos, cuyo padecimiento toma secundariamente un colorido alérgico.

Sensibilización de la piel, lograda experimentalmente en el hombre.

En la sensibilización, tanto en el caso de la lograda experimentalmente como en aquella que espontáneamente se da en la clínica, existe un grado de especificidad variable. Precisamente uno de los argumentos de separación de idiosincrasias propiamente dichas y de sensibilizaciones es éste. Pero nosotros sabemos de muchos casos en los que congénitamente, o por lo menos de modo muy precoz, aparece una reacción a numerosas substancias (Schloss, Shannon, nosotros). La diferencia de comportamiento permite establecer diferentes clases:

- 1) Sensibilización monovalente.—El sujeto sensibilizado lo está estrictamente para una substancia: todas las restantes aplicadas a su piel, salvo que tengan una acción irritante, no dan rcacción inflamatoria alérgica alguna. Esta especificidad puede llegar a grados inverosímiles, como lo demuestran los casos de sensibilización al huevo crudo y no al cocido (Pagniez, Pasteur Vallery-Radot v Haguenau), o al contrario (Urbach v Widemann), etc.; la sensibilización de sujetos para una prímula obcónica, que en cambio no responden con otra planta de la misma especie (M. Kessner), o la tan electiva de sujetos para una clase especial de Rhus y según la época (Biberstein, Mac-Nair, etc.). Otras veces puede seguirse hablando de monovalencia, aunque sean diferentes las substancias capaces de desencadenarla, debido a que en realidad la sensibilización se hizo para determinado grupo químico que es común a todas ellas, como acontecía en ejemplos ya citados al ocuparnos de las substancias químicas como alergenos (Bloch, al iodo; Schwarzbild, serie del ortoformo, etc., etc.). Esta tan estricta sensibilidad monovalente se observa con menor frecuencia en las enfermedades de la piel que en otras alergias, por ejemplo, en el coriza espástico o en el asma; es lo más habitual que a la larga se abra el marco de las sensibilizaciones, pasando el caso a una de las dos categorías siguientes.
- 2) Polisensibilización específica.—En estos sujetos se trata de una respuesta alérgica para diferentes substancias, pero en todas ellas específicamente. Siendo un hecho indudable, que hemos señalado nosotros, el que una sensibilización determinada, confiriendo la "modalidad alérgica" de respuesta, facilita al organismo el sensibilizarse a otras con las que guarda contacto y antes toleraba bien, y habiendo visto ya que esto pasa en los asmáticos, todavía se da con más frecuencia en los enfermos de la piel. Jadassohn acepta que habiendo una disposición constitucional para sensibilizarse en muchos de los sujetos idiosincrásicos, es natural que lo mismo que se sensibilizan a una substancia lo hagan luego con estricta especificidad también a otras muchas. Por nuestra parte, creemos que aun independientemente de lo constitucional, la simple sensibilización primera facilita las ulteriores.

3) Polivalencia no específica. — Puede acontecer también que la sensibilización de la piel para una determinada substancia acarree una respuesta igual para otras a las que no les liga ninguna similaridad química. A la larga, han probado las observaciones de Lehner y Rajka que esto ocurre con la mayor frecuencia en las dermopatías. Ya hemos dicho antes con qué frecuencia hemos observado nosotros, por hacer sistemáticamente las pruebas farmacológicas de la piel en los alérgicos, que una piel de respuestas normales después de una sensibilización adquiere el tipo erético de respuesta.

Si en todos estos hechos se ve ya lo que la predisposición personal hace de diferencias en cada caso, más claro veremos todavía ese papel individual en la marcha ulterior a las sensibilizaciones (tiempo de incubación, extensión, duración del estado alérgico, facilidad para la desensibilización, etc.). Tales observaciones se han podido hacer merced a las técnicas de sensibilización experimental.

La técnica para lograr la sensibilización ha sido variable para cada autor y en cada caso. La sensibilización puede lograrse, en primer término, por la vía oral, siquiera haya sido la menos empleada, por ser de más difícil realización. Hajos ha insistido en tales experiencias, utilizando para ello la administración previa de una substancia que pueda producir cierta alteración de la mucosa que la permeabilice para el paso sin desdoblar de la substancia administrada (bilis, alcohol, etc.). En este sentido, Arloing, Langeron y Spessitsch han tenido numerosos resultados positivos empleando la administración previa de bilis. También se puede lograr por la administración de alimentos que no está preparado el sujeto para digerir; así ocurre con la frecuente sensibilización a los huevos en los niños, por su administración extemporánea o por el paso a la leche de la madre (observaciones de Schloss, Jiménez Díaz, etc.). Maie, sin preparación alguna, sensibiliza a los cobayas para la ovalbúmina.

Por la vía intra o hipodérmica se han logrado muchas de las sensibilizaciones actualmente conocidas. Por ejemplo, *C. Low* hizo sus experiencias fundamentales de sensibilización a la prímula poniendo el jugo en una porción de la piel escarificada, que se deja secar y después de curada, observando que al repetir

la experiencia aparece una intensa reacción hiperérgica; asimismo, W. Frei en sus investigaciones sobre la sensibilización al salvarsán, etc., Lehner y Rajka han propuesto la "inyección depósito". Consiste este método en la invección diaria de la misma substancia en un determinado sitio de la piel, siempre el mismo; habitualmente, después de la cuarta invección aparece una hipersensibilidad en los sitios cercanos al lugar de las invecciones cuando se prueba en intradermo; si las invecciones siguen haciéndose en días sucesivos en el lugar en cuestión, aparece después una sensibilización extensiva a toda la piel. Con este método se logra la sensibilización a la mayoría de las substancias que tienen una conocida importancia como alergenos en estas enfermedades; hay, en cambio, otras a las que es muy difícil lograrla y aun imposible; tales son, en las experiencias de estos autores, la morfina, histamina y atropina. Partiendo, sin embargo, de la naturaleza de haptenos de estas substancias, y lo mismo que se ha hecho para el atoxil, piramidón, salvarsán, etc., por otros autores, han hecho la sensibilización mezclando estas substancias con suero humano de animales y logrando la sensibilización. Lo interesante y original de estas investigaciones es que, según recientemente declaran, han visto que al lado de las albúminas puede utilizarse de introductor o facilitador para dichas sensibilizaciones por haptenos otras substancias no proteicas, por ejemplo, colesterina.

En muchos casos, y sobre todo para substancias que producen dermatitis o eczemas, es decir, tipos epidermovasculares de la alergia cutánea, se ha empleado la técnica del contacto (apósito, fricciones o pincelaciones); así se ha utilizado, por ejemplo, para sensibilizar a la prímula (Bloch y colaboradores) Rhus (Biberstein, Mac-Nair), mostaza, odol (Lehner y Rajka, Jadassohn), ortoformo (Schwarzbild) al níquel (Walthard), etc., etc.

La sensibilización para ciertas substancias es muy fácil de lograr, ocurriendo esto sobre todo para extractos de composición compleja, bien sean vegetales o animales; por ejemplo, se han logrado muy fácilmente para la prímula obcónica, y más todavía para la primina extraída recientemente por Jadassohn (W.). Las extensas experiencias de la escuela de Bloch (Bloch y Bircher, Bloch y Steiner-Wourlisch, etc.) con estos

extractos han probado que el 100 por 100 de las personas son sensibilizables con ella. Asimismo lo han probado otros para las plantas del género Rhus (toxicodendrón, etc.). (Véase datos en la monografía de Mac-Nair y en los trabajos de Biberstein, Sulzberger, etc.). La sensibilización dérmica a los polen se logra también fácilmente (Sulzberger y Wise; últimamente, Coca, Brown y Milford, aunque discutan la naturaleza del fenómeno). Asimismo, a los extractos microbianos, de hongos, vacunas, etcétera (numerosos autores; estudios de Bloch, Labouchère y Schaaf, y de Sulzberger y Kerr, sobre la tricofitina; estudios de Ravaut sobre las levaduras; trabajos numerosos—verbigracia, Lehner, Rajka-sobre vacunas, extractos bacterianos, tuberculina. luetina, etc.). La gran facilidad para lograr estas sensibilizaciones puede explicarse ya por su naturaleza proteica o ya-una vez que muchos autores han demostrado que en muchos de esos extractos la substancia sensibilizante no es proteínica-porque la gran abundancia de proteínas en el extracto dota de buen Schlepper o facilitador a la substancia verdaderamente activa.

La marcha de la sensibilización obtenida es variable, dependiendo de numerosos factores. Habitualmente existe un período de incubación, el llamado por Martenstein "tiempo de incubación de la alergia cutánea", que tiene una variable duración: con la mayor frecuencia, de cinco a nueve días; en algunos casos, por ejemplo para la sensibilización a la prímula, prolongándose hasta catorce días (Nesteller), o para los Rhus hasta veinticinco (J. Jadassohn). Este tiempo de incubación, o "tiempo de sensibilización" como Jadassohn propone llamarle, depende de numerosas circunstancias, y tiene mucha importancia un análisis, siquiera sea somero, de dichas circunstancias, porque al fin y al cabo miden la sensibilizabilidad de la piel. En efecto: un individuo cuya profesión le ponga en contacto con una substancia determinada y tenga un período de incubación breve se sensibilizará fácilmente; en cambio, otro que manejando la misma materia tenga un tiempo de sensibilización, verbigracia, de veinte años (caso de Whitte sensible al Rhus a los treinta años de contacto), puede no llegar a sensibilizarse nunca, y desde luego no lo hará si persiste el contacto un tiempo menor. En parte depende, sin duda, de causas externas al sujeto, caracteres de la substancia misma

(ya sea de las que fácilmente sensibilizan o de las que difícilmente lo hacen), concentración y forma del contacto, perseverancia en el mismo, etc. El sitio donde el contacto se efectúa es también fundamental; así, por ejemplo, más difícil de producir síntomas en las plantas de las manos o de los pies, etc. Pero al lado de esto influyen poderosamente los factores individuales. Esa misma "irritabilidad cutánea constitucional" de que hemos hablado nosotros, correspondiendo a una mayor producción local de substancias flogógenas (substancias H de Ebbecke y de Lewis) y a anormalidades de la nutrición de la piel. En los últimos tiempos, numerosos trabajos prueban, en efecto, que la piel tiene un metabolismo propio, aunque haya sido aún muy poco estudiado y todavía se nos escapen los detalles principales; los trabajos de Pillsbury (1931) probando un metabolismo propio hidrocarbonado en la piel, con formación local de ácido láctico, y los trabajos de Luithlen, de Pulay, etc., constituyen la base de estos conocimientos; es indudable que con el tiempo anomalías del metabolismo intermedio en la piel podrán explicar la mayor o menor receptividad, la más o menos fácil sensibilización cutánea. Las influencias generales sobre la piel es muy posible que se hagan, así lo pensamos nosotros, por intermedio de ese metabolismo propio. Las relaciones entre las cifras de uricemia o Nrestante del plasma (Pulay), la glucemia (Rost, Jadassohn, Pulay), el metabolismo basal (ídem, y en España escuela de Covisa), etc., y la facilidad de la piel para enfermar, deben interpretarse en el mismo sentido. Luithlen ha probado que la irritabilidad de la piel es variable según la dieta a la que se halla sometido el sujeto, y otros autores (v. Urbach) han visto semejantes influencias alimenticias aparte de la acción alergénica. En el eczema infantil, Gertley ha insistido sobre las influencias alimenticias sin sensibilización propiamente tal, lo cual debe ser interpretado en el sentido de influenciación de la irritabilidad cutánea por la dieta; aun con reacciones negativas y aun con otras causas averiguadas, nosotros mismos hemos visto el influjo perjudicial de la leche y el pan en tales eczemas.

La fórmula endocrina actúa aquí como en el asma y otras alergias, disminuyendo o aumentando las manifestaciones; cabe

pensar que una "alergia cutánea larvada" se pueda revelar cuando, aumentando la reactividad por un desequilibrio endocrino o neurovegetativo ocasional, se haga posible. Así interpretamos esos eritemas, urticarias o eczemas que aparecen intermitentemente en los días premenstruales en las jóvenes hipoováricas, o la aparición en el climaterio de ciertas afecciones indudablemente alérgicas que hasta esos momentos no habían dado ningún síntoma. En las mujeres, "dermopatías alérgicas que siguen rítmicamente la marcha del ciclo estral" son muy abundantes en nuestra experiencia. Los influjos psíquicos deben conceptuarse aquí en la misma forma que lo hicimos para el asma y, en general, para los estados alérgicos.

En cuanto a la extensión de la sensibilización, los trabajos de Lehner y Rajka han probado que primeramente aparece la reacción positiva en las inmediaciones del sitio de la invección; la prueba de que existe ya dicha sensibilización es no la reacción precoz pronta que aparece en la prueba intradérmica y que puede corresponder al efecto irritante anespecífico de la substancia, sino la reacción tardía que aparece a las veinticuatro o cuarenta y ocho horas, y tiene una duración a veces de varios días con carácter inflamatorio y cierto grado de edematización. En el curso del tiempo, la sensibilidad suele extenderse al resto de la piel, constituyendo verdadera fase de "generalización cutánea de la alergia". Cuando la sensibilización no se ha hecho por el método intradérmico, sino por el contacto, a veces la sensibilización no se generaliza, queda limitada a ese punto o bien se extiende a otras zonas de preferencia. En el estudio sistemático de la sensibilidad de todas las zonas cutáneas después de hecha la sensibilización experimental, se observan a veces notables diferencias; por ejemplo, Jadassohn menciona hallar en las inmediaciones de las placas de urticaria una absoluta falta de sensibilidad, que probablemente es la causa de la demarcación zonal de cada pápula. Lo más habitual es, sin embargo, que la sensibilización se haga general aun en los casos de contacto (Jadassohn, Bloch y Steiner, etc.); estos mismos autores hallan la hipersensibilidad regional mayor que la de otras porciones de la piel, lo cual explicaría el hecho curioso de que la aplicación de la substancia sensibilizante, por ejemplo, primina sobre un punto cualquiera

de la piel, sea capaz, además de provocar la reacción eczematoide local, de desencadenarla en el sitio de la previa sensibilización. Todos estos hechos pueden explicar las predilecciones de localización de los eczemas en la clínica y la marcha ulterior de uno a otro sitio (eczema migrans). Asimismo aclaran la estrecha relación que ligan las dermatitis generalizadas a los llamados exantemas fijos (salvarsánicos, antipirínicos, etc.). El eczema por el odol, por ejemplo, en las experiencias conocidas de *Jadassohn* es exclusivamente local.

Mencionaremos, por último, el hecho de que en los últimos tiempos se hayan logrado estas sensibilizaciones experimentales también en los animales (W. Jadassohn para la fenilhidrazina, Frei para el neosalvarsán, Steiner-Wourlisch para la prímula, etcétera); tales resultados abren un nuevo campo de estudio de todos estos importantes problemas.

Estudiados ya, en general, los problemas de la alergia cutánea, analicemos ahora el caso particular de algunas de las afecciones de la piel más seguramente alérgicas (eczemas, dermatitis, tóxicodermias, prúrigo, liquen, urticaria, edema angioneurótico).



CAPITULO XXVIII

Delimitación del concepto del eczema.—Las principales tendencias actuales.—Lesiones típicas del eczema.—Separación de tipos etiológicos.—¿Es todo eczema alérgico?—Sensibilizaciones alimenticias.—Dermatitis o eczemas de contacto.—Sensibilización bacteriana como causa de eczemas.—Sensibilizaciones químicas por ingestión.—Otros factores alérgicos en la constelación genética del eczema.—Otras dermatosis relacionadas con el eczema desde el punto de vista alérgico.—El exudativo precoz y tardío de Rost.—Prúrigos, liquen, dermatitis herpetiforme, dermatitis de Durig, etc.

Aunque no hemos de tratar nosotros en su totalidad el problema del eczema, sino principalmente en cuanto esta enfermedad es una afección dominantemente alérgica, es necesario tocar previamente algunos puntos muy debatidos de su nosología, empezando por lo que es más difícil y al tiempo más elemental de discutir, a saber: qué es el eczema y qué relaciones le unen con otras dermatosis clínica o patogénicamente afines.

En los últimos años el concepto del eczema ha experimentado numerosas variaciones, que culminan en la discusión recientemente tenida sobre este punto en el VIII Congreso de Dermatología de Copenhague, y eso en virtud de los progresos efectuados en los últimos años acerca de los agentes etiológicos en el eczema y afecciones similares. El antiguo concepto de eczema se halla actualmente sometido a revisión estrecha, marcándose principalmente estas tres tendencias:

1) Un grupo numeroso de autores piensa que, existiendo gran cantidad de procesos que tienen las características clínicas e histopatológicas del eczema, y, por consiguiente, debiendo ser incluídas dentro de él con arreglo al criterio anatomopatológico, tienen, sin embargo, una etiología muy dispar. En efecto: al lado de casos en los cuales la etiología es obscura, casi desconocida, y solamente se sabe la relación que guardan con el estado general, con una cierta disposición constitucional (tendencia eczematosa, Ekzembereitschaf), hay otros en los cuales la génesis está perfectamente delimitada (efecto tóxico de ciertas substancias, infecciones microbianas o por hongos, etcétera). Sabouraud, por ejemplo, a quien tantos progresos se deben sobre la etiología específica por agentes vivos de padecimientos englobados anteriormente dentro del eczema, concluye que nosotros debemos reservar el término de eczema exclusivamente para las dermatosis que tengan los caracteres histológicos de éste (espongiosis, formación de vesículas) y cuya causa no se conozca, denominándose, en cambio, todas las dermatosis que tengan las mismas características anatomopatológicas, pero una etiología bien definida con un nombre especial que determine dicha etiología; verbigracia: dermatitis de la prímula, dermatitis del níquel, estreptodermitis, etc., etc. Segregándose sucesivamente estos padecimientos del eczema, es de esperar que con el tiempo vaya siendo cada vez menor el número de casos en los que reste la posibilidad de hablar de "eczemas", e incluso en un determinado día en que nuestros conocimientos lleguen a tal perfección que podamos saber la causa de todo eczema, la palabra "eczema" habrá desaparecido de la dermatología. Rost, en su clasificación y estudio de las enfermedades de la piel, rechaza ya el término de eczema y habla siempre de dermitis con el apellido de su etiología, englobando aquellos casos cuya etiología no aparece clara, y en los que los caracteres clínicos fundamentales demuestran un fondo alérgico (reacciones generales, evolución, estigmas hematológicos, químicos, etc., de la alergia), con el nombre de "eczematoide exudativo tardío", donde se engloban con el eczema otras afecciones que se han descrito por los anteriores autores como cosa distinta de él (liquen Vidal, prúrigo de Besnier,

etcétera). El término de eczema desaparece, pues, totalmente de la terminología.

- 2) Otros autores, por ejemplo, *Darier*, entre los más famosos, sostienen que el término de eczema debe conservarse, ateniéndonos para ello al criterio histopatológico principalmente; todo progreso, en lo que respecta a la etiología del eczema, debe recibirse con júbilo, pero esto no destruiría el concepto de eczema como síndrome, de la misma manera que solamente por el criterio morfológico aceptamos como entidad la urticaria, cuya etiología puede ser tan múltiple asimismo. Para *Darier* y los que le siguen, las toxidermias, neurodermatitis, etc., siguen siendo eczemas, si bien de causa o peculiaridades conocidas.
- 3) Por último, algunos, verbigracia, Jadassohn, Bloch, guardan una posición intermedia; el término de eczema debe conservarse para ciertas afecciones que tienen el mismo carácter histológico, aunque tengan diversa etiología, conocida perfectamente en unos casos, desconocida en otros, y, en cambio, ciertas afecciones que, aun teniendo el mismo carácter anatomoclínico, exhiban peculiaridades suficientes para individualizarlas, deben ser segregadas del grupo de los eczemas. Incluye entre el eczema: las dermatitis agudas de origen físico o químico con los caracteres clínicos e histopatológicos típicos, tanto si aparecen al primer contacto (idiosincrásicas) o contactos ulteriores (por sensibilización), y tanto si son crónicas como si son agudas o recidivantes. Quedarían, en su criterio, fuera del eczema ciertas afecciones que, aunque tengan un parecido clínico con él e incluso sus lesiones se asemejen, deban conservarse individualizadas por su etiología. La reacción del tipo eczemático en estos casos sería una cosa secundaria que no indicaría sino una modalidad de responder la piel al agente; podrían llamarse "eczematoides" para recordarla. Así excluye del eczema propiamente dicho: los diferentes tipos clínicos de las piodermitis, aun en su forma eczematoide; las difterias eczematoides y las micosis eczematoides; las llamadas "micróbides" (producidas por bacterias u hongos), el eczema seborreico y los llamados líquenes (neurodermitis circunscripta o disseminata; líquen Vidal o prúrigo de Besnier).

En el fondo existen unos cuantos puntos de conformidad

esencial en estas tres tendencias aparentemente dispares; éstas son: la diversidad etiológica de los eczemas, que desde el punto de vista etiológico hacen más bien de este concepto un síndrome que una enfermedad; la coincidencia de lesiones en diversos padecimientos de etiología diferente. A este respecto, una vez que exista uniformidad de concepto, la designación es lo de menos en realidad, llámese a aquéllos de etiología definida, dermatitis tóxicas y piodermias, micróbides, etc.; considéreseles como eczemas de causa conocida, o bien, por último, se les llame eczematoides para reservar el término de "eczema" a los procesos de etiología indefinida, en los que el tipo especial, personal, de reactividad cutánea parezca lo esencial, la cosa es la misma, a condición de que no se olvide que con las mismas lesiones la etiología es distinta. Veamos cuáles deben ser, en breve resumen, las lesiones histológicas en el eczema, y en seguida analicemos el papel de la alergia y otras causas en su génesis.

Las lesiones histopatológicas características del eczema.

Se trata de un proceso inflamatorio, cuyo punto de partida es, probablemente, el cuerpo mucoso de *Malpighi* (*Bloch*, *Jadassohn*, *Darier*). En esencia se trata de una epidermo-dermitis, dominando con mucho las lesiones de epidermitis, que son las que caracterizan verdaderamente al proceso, en tanto que las lesiones dermíticas son banales y no ofrecen particularidad especial.

Lo más característico es lo que *Unna* ha llamado la "espongiosis". Consiste en una infiltración de las capas malpighianas del epidermis por plasma que ahueca las células, creando espacios más amplios y separando las células, que sólo restan en algunos puntos unidas por los filamentos de unión, que en algunos lugares llegan a romperse; de este modo se hacen verdaderas alveolaciones o vesiculillas microscópicas, que pueden crecer por fusión, constituyendo entonces las vesículas macroscópicamente visibles. En el dermis hay reacción vascular e hiperemia, y cierto grado de exudación (edema) más o menos intenso, según el caso y su modalidad etiológica. Las células emigrantes

que infiltran el epidermis en las vesiculillas son, según estudios de *Civate*, principalmente mononucleares, por oposición a otras dermatosis (psoriasis), en las que se trata de leucocitos polinucleados. Todo ello habitualmente seguido de paraqueratosis.

Separación de diferentes tipos etiológicos.

En los últimos años se han segregado de los eczemas, como antes dijimos, afecciones aparentemente de los mismos caracteres, cuya etiología era hasta hace poco obscura y se ha ido aclarando sucesivamente. Tales afecciones pueden revestir un carácter eczematoide, y éste ha sido el motivo de su filiación anterior dentro del eczema. Su personalidad etiológica hace conveniente considerarlas separadamente; compréndense aquí las afecciones microbianas (estrepto o estafilodermias, piodermias eczematoides, micróbides), las oidiofitosis y epidermofitosis, y las levúrides eczematoides de *Ravaut*. No es que en ellas la alergia no tenga su importancia, como luego diremos.

En los restantes casos, dermitis o eczemas de causas diferentes no primitivamente microbianas habría lugar, según Bloch, a diferenciar dos tipos principales: 1.º, aquellas en las que una o varias substancias puestas en contacto con la piel o bien por vía endógena, determinan sistemáticamente el eczema o dermitis eczematoide, debido a una sensibilidad especial de la piel frente a ellas, son de naturaleza, pues, "alérgica"; y 2.º, otros casos en los que esta relación no se aprecia clínicamente y más bien parecen relacionarse con alteraciones de estado general muy vagamente comprendidas aún en estos momentos (hipoglucemia, diabetes, hiperuricemia, alteraciones del metabolismo basal, disendocrinias, estados caquécticos, obesidad, etc.). Cada vez que nuestros conocimientos de la alergia van siendo mayores, se dispone de más extractos, se van conociendo nuevas substancias capaces de originar estos estados alérgicos y, por último, tenemos más métodos de probar la alergia cutánea, estos casos van siendo más raros, aumentando en cambio los del primer grupo; en esto todos los dermatólogos modernos se hallan de acuerdo. Recordemos ahora cuál era nuestra posición frente a los llamados "asmas endocrinos", "asmas reflejos", etc.; para nosotros, decíamos, todos estos asmas encierran un problema de alergia, cuya sensibilización puede haber pasado desapercibida, o por un estudio superficial, o por una carencia de alergenos, o bien corresponder a alergenos aun no conocidos como tales; pero las influencias restantes (disendocrinas, reflejas, etc.) no son sino factores coadyuvantes, ya porque influyan el sitio de localización del choque, o ya porque creen un terreno favorable a revelar el estado alérgico larvado. Con el tiempo, la separación entre asma alérgico y asma no alérgico va desapareciendo al incorporarse todos los casos a procesos de alergia; en el caso del eczema y dermitis eczematoides creemos lo mismo: todos esos factores son modificadores del terreno, influyen la sensibilizabilidad, el tiempo de incubación, la extensión ulterior de las lesiones, su cronicidad, la viveza de respuestas cutáneas, etc., etc., como hemos dicho en el anterior capítulo, pero no son la causa inmediata del proceso, que seguramente obedece a una sensibilización, sea o no descubierta. Ahora bien: no por eso dichos factores dejan de tener una fundamental importancia desde el punto de vista terapéutico, sobre todo; es sabido que en algunos asmas la supresión de un factor reflejo basta para hacer desaparecer todo el asma, y de la misma manera un cuidado de toda la constelación es fundamental en los eczematosos, sobre todo en tanto no conozcamos la sensibilización en todos los casos.

En resumidas cuentas, nosotros consideraríamos como alérgicos todos los casos de eczema, salvo aquellos originados por una substancia simplemente irritante o los debidos a agentes vivos.

En cuanto a los eczemas debidos a una causa de por sí irritante, no deja de tener asimismo en ellos la alergia una importancia indudable. A la larga, las respuestas cutáneas son más intensas por esa verdadera sensibilización secundaria. En el caso de los debidos a agentes vivos sería más discutible el papel de la alergia.

Aparte del fenómeno bien conocido de la "impetiginización" de los eczemas, debida a la invasión secundaria del eczema puro por estrepto o estafilococos, deben tenerse presentes los casos

de eczema invadido por cocos en los que esta infección parece ser lo principal, aunque a ciencia cierta no pueda decirse si es lo primitivo o si más bien se trata de una invasión secundaria a la que sólo diferencias de grado la separaría de la impetiginización antedicha.

Los estudios de numerosos autores (Torock, Rajka, Sabouraud, etc.) han establecido el papel principal que tiene en la evolución de estos casos el hecho de la invasión microbiana. Pero lo que es dudoso es si dicha influencia microbiana es directa, es decir, infecciosa, o si más bien se trata de un efecto de sus toxinas, a las que una vez parasitado el eczema el sujeto queda sensibilizado, constituyéndose una "alergia bacteriana" mantenedora del eczema. Existen investigaciones experimentales de provocación de eczemas estériles por sensibilización a las toxinas de estas bacterias (Torock, Rajka, Biebrich, etc.), lo cual es de por sí muy probatorio. Por otra parte, en tales casos la existencia de una sensibilización a las bacterias ha sido también probada por investigaciones de numerosos autores, sobre todo de Jausion, Lenègre, Vendel, Cot y Sohier, que obtienen sistemáticamente reacciones positivas en intradermo con extractos bacterianos. En el caso de afecciones anteriormente consideradas como eczemas simplemente, y que merced a estudios sistemáticos de estos últimos tiempos se han revelado como producidas por hongos (eczemas marginados, intertriginosos, deshidrosis, etc., actualmente considerados como epidermofitosis, oidiummicosis, erosio blastomicética, etc.), no puede dudarse actualmente que al lado del efecto directo de la parasitación juega un papel esencial en la marcha y aun en el tipo anatomopatológico de las lesiones el hecho de la alergia establecida secundariamente. Más estrecho sería aún el nexo que unen a otros eczemas alérgicos las afecciones indudablemente en relación con infección, sin que se hallen los agentes en el foco dermatósico (las tubercúlides, tricofitides o micróbides en general, como propone Jadassohn). Ravaut ha prestado atención especial a estos fenómenos. Las eczemátides secundarias de Darier (parakeratosis de Brock) aparecerían en un sitio de la piel alejado del eczema primitivamente existente, y con los caracteres anatomopatológicos (Civatte) de los eczemas; aunque en el foco primitivo existan agentes vivos (hongos o levaduras, microbios), en los focos secundarios, a menos de una infestación secundaria, no aparecen, y, sin embargo, la cutirreacción a dichos extractos es fuertemente positiva (estudios efectuados sobre los que Ravaut llama levúrides). En tales casos es forzoso aceptar que el organismo se sensibiliza a los productos del foco primario, apareciendo entonces las lesiones de eczema a distancia, que son entonces tan de naturaleza alérgica como cualquier otro eczema que lo sea más aparentemente. Esta misma interpretación es la que debe darse en general a todas esas afecciones llamadas actualmente "micróbides".

Otro factor al que no se le ha dado importancia (solamente, que nosotros sepamos, hace de pasada una ligera alusión a esta posibilidad *Jadassohn*) es la de una "autosensibilización a los productos del foco eczematoso".

Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca publicaron un caso de asma con psoriasis, en el que no se halló otra sensibilización que a las capas del psoriasis, con cuya invección intradérmica a gran dilución no solamente se obtuvo una intensísima reacción local positiva, sino un ataque de asma que puso en peligro su vida; en las invecciones desensibilizantes subsiguientes se repetían los fenómenos, lográndose a la larga una desaparición total de los accesos y una desaparición de su psoriasis, que hasta dos años después no recidivó, si bien con mucha menor intensidad que anteriormente. La posibilidad de una autosensibilización apareció también clara en un caso ulterior de eczema crónico muy pertinaz. Actualmente estudiamos las reacciones en los eczematosos con un extracto del raspado y con el suero obtenido en una vesícula provocada, sin que todavía podamos comunicar nada definitivo sobre el asunto. El empleo terapéutico de los extractos de escamas en el psoriasis ha sido después de nuestra publicación, aconsejado por otros; el Dr. Cuesta, de Santander, nos ha comunicado haber seguido el procedimiento con buenos resultados, aun no publicados. Recientemente Whitfield ha publicado casos de eczema, en los que ha podido probar también la existencia de una autosensibilización. Es éste, sin duda, un hecho de notable importancia al que merece la pena prestar ulterior atención.

En resumen: pueden considerarse de etiología que nada tiene que ver con la alergia, ciertas afecciones eczematoides producidas por agentes vivos o por la acción de una substancia química directamente irritante; pero tales procesos, o bien desaparecen rápidamente, o toman un aspecto crónico o recidivante; en este caso debe aceptarse, tanto si era producido por bacterias u hongos, como por substancias químicas, que se ha establecido una sensibilización secundaria. De aquí que en otros puntos de la piel pueda aparecer nuevo brote eczematoso, sin existir allí el agente primitivamente causal. Todo el grupo de los eczemátides sería también alérgico, existiendo unas veces dicho foco primario bien visible en la piel, o bien no existiendo y tomando entonces la dermatosis el aspecto de un eczema primario, cuyo punto de origen está en un foco situado en otra parte del organismo. Focos sépticos de diferente localización tienen una indudable importancia en la génesis de los eczemas, según experiencia de los dermatólogos, que han visto curar eczemas rebeldes por la supresión de un foco determinado. La relación entre afecciones intestinales y los eczemas debe resolverse casi siempre en este mismo sentido, salvo cuando afección intestinal y eczema sean manifestaciones simultáneas de una alergia, por ejemplo, alimenticia. La llamada autointoxicación intestinal creemos nosotros que debe actualmente tomarse más bien en el sentido de autoinfección intestinal; las bacterias entéricas pueden dar lugar a síntomas de la piel que no son sino la consecuencia de estados de alergia frente a dichas bacterias. Los restantes eczemas serían estados de sensibilización frente a agentes no vivos, productos químicos diversos (por contacto o por vía hematógena), alergenos alimenticios o alergenos del ambiente. Estos últimos no tienen aún una exacta filiación, pero su papel patógeno no puede dudarse, por dos órdenes de razones:

1.º Las dermatitis polínicas (Duke, Sulzberger y Kerr, etcétera) tienen una realidad clínica indudable; en casos de los citados autores, se ha podido lograr la transmisión pasiva de la alergia, las pruebas cutáneas y de contacto han sido positivas, etcétera. Por otra parte, Duke y Durham han observado una estrecha relación entre el estado de la afección cutánea y el número de granos de polen por centímetro cúbico existente en el

aire. De la misma manera puede aceptarse una sensibilización para otros alergenos abundantes en el ambiente. Sulzberger y Weimberg han visto dermatitis en un sujeto cuya etiología no se podía averiguar, hasta que viéndose la relación a la permanencia en su ambiente se pudo colegir primero y comprobar después una sensibilización a un polvo insecticida empleado que contenía pyrethrum.

2.º Jadassohn observó el efecto mejorante, en ciertos de estos estados, del dormir el sujeto fuera de su medio habitual; Hallam ha visto el mismo efecto beneficioso del cambio de vivienda en el estrófulo infantil; W. Frei ha comunicado su experiencia favorable a la exclusión de los alergenos del medio, y las observaciones de Rost tienen a este respecto una importancia definitivamente probatoria desde el momento que la vida en las cámaras libres de alergenos, de v. Leeuwen, le han permitido curar dermatosis rebeldes a todo tratamiento. No sabemos exactamente cuáles son estas substancias del medio que pueden ser causas de dermatosis, pero parece lo más probable que jueguen un papel los hongos, como lo hacen en el asma; quizá emanaciones vegetales, o la naturaleza química del polvo que su profesión ponga en contacto con el enfermo, deban tenerse también en cuenta.

Analicemos la importancia que en las afecciones eczematosas tienen los diferentes alergenos:

Sensibilizaciones alimenticias.

Las sensibilizaciones alimenticias se cuentan entre las más frecuentes en el eczema; debe tenerse presente que rara vez una sensibilización alimenticia muy activa y única es la causa de un eczema; esos casos descritos de los primeros tiempos de estos estudios con los nombres de "anafilaxia alimenticia", en los que inmediatamente de la ingestión de un alimento aparecen numerosas manifestaciones y de importancia habitualmente en la piel producen, o bien eritemas o bien urticaria más o menos intensas y hasta edema angioneurótico; es decir, reacciones de tipo vásculoconjuntivo; en cambio, en los casos de eczema lo

habitual es que el enfermo no caiga en cuál es el alimento que le perjudica, por no aparecer ningún síntoma inmediato a su ingestión. Las reacciones cutáneas son con la mayor frecuencia negativas en estos casos, conforme Schloss observó y también Blackfan, y sobre todo O'Keefe, que señaló directamente la gran frecuencia de los eczemas alimenticios sin cutirreacción positiva; en las estadísticas de Ramírez aparece la misma negatividad de las cutirreacciones en eczemas, en los que otras pruebas, o bien el criterio de eliminación dietética (Rowe), se prestan a la sensibilización alimenticia. Otro hecho que debemos también comenzar por dejar sentado es que rara vez se trata de un solo alimento; casi siempre son varios y no ligados por ninguna afinidad química o biológica. Vaughan ha propuesto una asociación lógica de los extractos alimenticios a probar por su familia botánica (naturalmente, cuando son vegetales); pero en la práctica los cuadros de resultados en cada una demuestran asociaciones de sensibilizantes muy dispares. El carácter larvado de la sensibilización, la polivalencia y la frecuencia de cutirreacciones negativas son los caracteres principales de las sensibilizaciones alimenticias en el caso particular del eczema.

Schloss, en 1915, fué uno de los primeros en probar la importancia de las sensibilizaciones en el eczema; las pruebas se efectuaron por el método de las cutirreacciones con escarificación; la importancia fundamental de la sensibilización a la leche, huevos y harinas de cereales o patatas, quedó ya establecida en este primer trabajo. En 1916 comunica Blackfan el estudio de 27 niños con eczema, de los cuales halla reacción positiva en 22. De los 78 casos estudiados por Ramírez en 1920, 30 dieron cutirreacciones positivas. Schloss mismo publicó en 1920, 53 casos de eczema en niños de menos de dieciséis meses y 24 en edad más alta; del primer grupo halla reacciones positivas a los alimentos en 40 casos, de los cuales 27 dieron reacciones a más de tres alimentos. Entre los alimentos sensibilizantes domina mucho la leche y los huevos, aun en niños que nunca los habían comido. Semeiante predominio aparece también en los estudios publicados por Talbot sobre el eczema. En la estadística de Ramírez los alimentos más frecuentemente sensibilizantes fueron por este orden: cebada, arroz, trigo, clara de huevo, patatas, apio, cerdo,

lechuga, col, vaca, centeno, pescados, cordero, langosta y leche. Una serie de publicaciones de O'Keefe han contribuído mucho al conocimiento de esta cuestión. En una primera serie de 70 niños eczematosos halla sensibilizaciones por este orden de frecuencia: huevos, patatas, caseína, bacalao, lactalbúmina, trigo y cebada. En un trabajo ulterior estudia O'Keefe 131 casos de eczema infantil, hallando en el 35 por 100 de ellos sensibilizaciones alimenticias por este orden de frecuencia: huevos, leche, patatas, trigo y avena. Entre los casos correspondientes a niños de teta se halla más del 60 por 100 sensibilizados (40 por 100 a huevos, 39 por 100 a leche de vacas, 5 por 100 a avena y 2 por 100 al trigo). La existencia habitual de casos sensibilizados sin existir positividad a los extractos en cutirreacciones, se comprueba, así como el hecho ya anteriormente señalado de que la mayoría de las veces en esta sensibilización de los eczematosos se trata de fenómenos generalmente nulos o muy poco manifiestos, distintos en absoluto de las violentas anafilaxias alimenticias señaladas por anteriores autores. La importancia de la sensibilización al trigo (pan) fué muy bien demostrada en las observaciones de Engmann y Wander, de eczemas curados por la supresión del pan; en una serie ulterior, de 36 niños obtuvo reacciones alimenticias positivas en el 78 por 100 de los casos, dominando por este orden: huevos, trigo y leche. Más extensos en cuanto a substancias probadas fueron los estudios de Sidlick y Knowles, que hallan sensibilizaciones por este orden: huevos, leche, trigo, patatas, carne de vaca, ternera, tomate, avena, y con menor frecuencia a arroz, cebada, cerdo, cordero, guisantes, habichuelas, espinacas, habas, arenque, bacalao, uvas, café, plátanos, naranja, fresa, pepinos y pollo. Vaughan publicó un primer trabajo en 1927 sobre el eczema alérgico, basado en el estudio de 71 casos, haciendo resaltar la importancia que en el caso particular del eczema alimenticio tienen las reacciones débiles; Kerley señala, al notar la frecuencia de las sensibilizaciones de los niños eczematosos a la leche, los buenos resultados que pueden obtenerse por la administración de leche y cereales hervidos durante dos o tres horas. O'Keefe y Rackemann publican en 1929 un estudio extenso sobre el eczema alérgico, basado en la observación de niños y adultos. Entre 239 casos

de los primeros, halla reacciones fuertemente positivas en un 39 por 100 de los casos en los primeros seis meses de edad, un 60 por 100 en los de los segundos seis meses de la vida y un 40 por 100 cuando se trataba de niños entre doce y treinta meses; a partir de esa edad, las reacciones positivas sólo se obtienen en un 22 por 100. En 65 adultos estudiados, halla 20 por 100 sensibilizados fundamentalmente a los alimentos y también al polvo; en otros 5 casos halla focos sépticos en el organismo (dientes, amígdalas). En el extenso trabajo efectuado por Ramírez y Eller (500 casos), halla entre los de dermatitis eczematosa reacciones de la piel positivas en el 85,9 por 100 de los casos, y entre los de dermatitis de contacto dan reacciones positivas el 87,6 por 100. Entre estas dermatitis el diagnóstico se confirmaba casi siempre (en el 88 por 100 de los casos) por el efecto de la supresión de la substancia sospechosa; en cambio, en los eczematosos, solamente en 9 casos se confirmaron en la práctica los datos de las cutirreacciones, apareciendo, en cambio, en un 62 por 100 de ellos sensibilizaciones averiguadas por las dietas de ensayo que no habían dado reacciones positivas. Recomienda como preferentes las pruebas eczemógenas sobre las cutirreacciones. Balyeat, también en 1930, comunica sus estudios sobre 181 pacientes, de los cuales en 66,3 por 100 la reacción fué positiva; habitualmente las positividades fueron múltiples, muy polivalentes en algunos casos; el trigo era positivo en 49,8 por 100 de los casos, siendo en el 23 por 100 el factor principal; la leche era positiva en 37 por 100, siendo el factor principal en el 18,2 por 100; más de 3/4 partes de los casos dieron también reacción positiva a alguna proteína sensibilizante por inhalación (polen. polvo, seda, raíz de iris).

A Rowe se debe un estudio muy extenso de las sensibilizaciones alimenticias en general, y especialmente en el caso del eczema y dermatosis afines. Rowe confirma la frecuente polivalencia de las sensibilizaciones y el hecho fundamental de la disociación en estos casos entre las cutirreacciones positivas y las sensibilizaciones efectivas. Así, por ejemplo, halla numerosos casos en los cuales solamente por la supresión en serie de alimentos, según el orden de sus dietas de eliminación, se averiguan los alimentos perjudiciales.

En resumen, en cuanto a la importancia de los alimentos en la génesis del eczema, debemos recordar:

- 1.º La sensibilización alimenticia está demostrada por las reacciones de prueba y por la curación de casos con supresión de los alimentos perjudiciales.
- 2.º Es lo habitual que se trate de sensibilizaciones larvadas que no se averigüen a veces ni por las reacciones de piel (valor de las pequeñas reacciones, necesidad en algunos casos de hacer intradermo cuando la cuti sea dudosa). Su sintomatología general es escasa o nula. Frecuentemente se asocian a otras sensibilizaciones (nosotros, *Rowe*, etc.).

En cuanto al mecanismo de sensibilización, recordemos todo lo dicho en el capítulo XI acerca de los alimentos en cuanto alergenos; allí hemos recordado los fundamentos de la hiperpermeabilidad entérica que habíamos nosotros llamado "distripsia de absorción". También se insistió suficientemente en lo frecuente que es en los niños la sensibilización alimenticia, debido en primer término a la fácil absorción por sus intestinos de albúminas que no digieren aún, o bien a la hiperpermeabilidad del intestino inflamado (estudios numerosos de Ganghofer y Langer, Hayashi, Lust, Greer, Grulee, Talbot, Modigliani y Benini, etc.). De otra parte, muchas veces dicha sensibilización en los niños se hace a través de la leche materna, a la que pasan dichas proteínas, como demostró Shannon y hemos probado nosotros en tres observaciones familiares, ya publicadas, de niños sensibilizados a la ovalbúmina.

Substancias que actúan como alergenos de contacto (dermatitis o eczemas de contacto).

Las substancias cuyo contacto pueden producir eczemas son numerosísimas, y en el curso de las páginas anteriores han sido ya citadas en su mayoría. Recordemos, sin embargo, el efecto de las prímulas (dominantemente obcónica, sinensis, polyanthus, veris, etc.). El motivo del efecto eczemógeno de estas plantas ha sido estudiado por diferentes autores, habiéndose probado en el momento actual su naturaleza alérgica. El prin-

cipio sensibilizante resultaba de las investigaciones de Nestler estar contenido en el líquido verdoso amarillento existente en tallo, hojas y finos pelos de la planta. Simpson extrajo las hojas, separó un extracto proteico y una mezcla óleorresinosa absolutamente privadas de proteínas; el primero, en fricción sobre la piel del sujeto sensible, no produce ningún efecto; el segundo produce la típica dermatitis; de otra parte, existen unos cristales en forma de agujas, posiblemente de un glucósido, que aplicados sobre la piel sensible provocan rápida reacción que aparece a los treinta minutos, creciendo en intensidad durante ocho horas y durando hasta día y medio o más. La primina aislada y estudiada por la escuela de Bloch sería, según actualmente parece (estudios de Karrer y Bloch), el principio sensibilizante; es cristalizable, tiene una fórmula empírica de C₁₄H₁₈O₃ ó de C_{1.}H₂₀O₂, y en dosis hasta de 1/50 mgrs. produce intensísimas dermitis en los sensibilizados.

La hiedra venenosa (Rhus toxicodendron) y otras plantas del mismo género Rhus tienen también importancia etiológica estudiada por diferentes autores (Sulzberger, Toyana, Biberstein, Mac-Nair, etc.). Otras plantas pueden actuar semejantemente (por ejemplo, narcisos, junquillos, etc.). Gran parte de las dermatitis profesionales o accidentales de contacto lo son por principios vegetales en último extremo. Así, por ejemplo, la dermatitis de los trabajadores de lacas (Rhus vernicifera), las dermatitis por los polvos de la cara (raíz de iris), de los polvos insecticidas (pyrethrum, etc.). Sulzberger y Weimberg han estudiado muy detenidamente un caso reciente de dermatitis ligada a su habitación, debida al polvo insecticida que contenía pyrethrum; otros casos han sido publicados por Reeb, Fujitani, Kilker y Minster, etc. Sensibilizaciones a otras plantas (eucaliptus, roble, geranios, algodón, crisantemos, satín, lilas, caña, tomate, etc.) han sido señaladas por diferentes autores (Galewski, Spillmann, Anderson, Nixon, Waughz, etc., v. Low).

Entre los productos derivados de vegetales deben mencionarse como agentes etiológicos posibles: trementinas, colofonias, resinas, jugo de espárragos, mostaza, etc., etc. (Jadassohn—J. y W.—, Bloch, Lehner y Rajka, Ramírez, etc.). Tienen especial interés las sensibilizaciones a la raíz de iris (Rowe, Bal-

yeat, etc.), que, como dijimos tratando del asma, están contenidas en gran cantidad de productos de tocador (jabones, polvos de tocador, etc.). Asimismo, las posibles sensibilizaciones a muebles lacados (debidas a la Rhus vernicifera, como en la dermitis profesional de los lacadores del Japón).

Numerosos productos químicos que actúan por contacto han sido puestos de relieve por publicaciones de estos años. Así, por ejemplo, dermatitis por el opio (casos de Low), por la estricnina, por la atropina, la quina y quinina, la ipeca en contacto, etcétera. Debemos señalar separadamente ciertas substancias químicas que se ponen muy habitualmente en contacto con nosotros. Así, por ejemplo, la hexantildifenilamina ("Aurantia"), empleada para teñir pieles baratas, a la cual se debe sin duda la dermatitis profesional estudiada por Crocker en estos trabajadores, así como la dermatitis de las bombas explosivas (Ruxton, Thibierge, Sequiera, etc.). La dermatitis de los trabajadores en pieles, debida al "ursol" (parafenilendiamina), que debe tenerse muy presente por su relativa frecuencia. A ella pertenecen no solamente las dermitis profesionales de los que trabajan en esa industria, sino también dermitis accidentales, esporádicas, apareciendo en algunas señoras rebeldes a todo, hasta que se suprime la piel cuyo tinte era el causante. Los tintes del cabello contienen substancias (sobre todo metol e hidroquinona, base del llamado "Arabia") a las cuales se han podido demostrar sensibilizaciones causas de eczemas (Ramírez y Eller); Low ha visto casos sensibles a otro tinte llamado "Inecto hair dye", que contiene fenilendiamina principalmente, citando otros numerosos casos. Los más variados colores de anilina pueden producir sensibilizaciones profesionales o accidentales (por ropas llevadas al tinte), causa que no debe olvidarse de eczemas; asimismo, recordemos las de la tinta de imprenta, fábricas de productos químicos, del níquel, etc., etc. Por algunas de estas substancias químicas, o bien por productos de procedencia vegetal, se originan las dermitis de tocador, no infrecuentes (sensibilizaciones por jabón, polvos, etc.), demostrables sobre todo por las pruebas de contacto (Ramírez). El mismo autor ha comunicado casos de sujetos sensibilizados a los periódicos (por las tintas) (!), con dermatitis causadas ya en dos casos por las

tintas gráficas, ya por la sección de noticias (tinta de imprenta, en un caso). Los champoigne, por su contenido en clara de huevo, tónicos del cabello (semilla de lino), etc., pueden ser causas también de dermatitis. La ropa interior, los barnices (automóvil. muchles), la lana, tapas de libros, seda (un caso nuestro), etc., pueden ser los agentes en otros casos. Es interesante un tipo de eczema descrito por Rasch en 1918, apareciendo en los hombres habitualmente en el muslo izquierdo, parte superior, y debida a la caja de cerillas guardada en el bolsillo del pantalón; la sensibilización sería para el sesquisulfuro de fósforo empleado en la superficie de fricción; a Frei se deben importantes estudios sobre estas dermatitis de las "cajas de cerillas", de la cual numerosos autores han comunicado casos. La sensibilización a los polen, cuva importancia va hemos señalado en las dermatitis primaverales (Duke, Sulzberger, Rowe, Balyeat, Beugttson, etcétera, etc.), y la sensibilización al polvo de la casa (recuérdese lo dicho páginas atrás; Rost, Frei, etc.), deben contarse también como dermatitis de contacto. Sin embargo, como quiera que recientemente Frenkel y Lewy han visto curarse algunas de estas dermatosis no solamente por la introducción del sujeto en la cámara libre de alergenos, sino simplemente respirando por una máscara que evita el que penetren alergenos del medio con el aire respirado, esto hace pensar si el mecanismo en estos casos no es verdaderamente de contacto, sino desencadenado por vía hematógena.

Por último, aquí deben también ser incluídas las sensibilizaciones a productos animales. El caso clásico de Hyde Salter por el arañazo de gato, aunque no sea de eczema, es demostrativo de la electiva sensibilización de la piel al producto de un animal; el caso de Markley y otros muchos prueban la existencia de eczemas de esta etiología. En el 77,3 por 100 de los casos estudiados por Balyeat de eczema alérgico existía una reacción positiva a los productos animales; Ramírez y Eller publicam eczemas por sensibilización al pelo de camello, al de gato, al de perro, e incluso al pelo humano empleado en los peluquines. Al guna vez la sensibilización no será estrictamente a la substancia animal misma—como es en la mayoría de los casos—, sino a una parasitación del animal. Así era en el caso nuestro de una nima

sensibilizada a un gato que tenía en casa, causa de su eczema, que desapareció al quitarla el contacto con dicho gato, pero no teniendo en cambio sensibilidad ninguna para otros gatos.

Reviste una importancia indudable, que en lo futuro aparecerá más clara aún seguramente, la

Sensibilización bacteriana como causa de eczemas.

Peter ha provocado en la piel sana de eczematosos por aplicación de extractos bacterianos, y Craston Low ha referido algún caso de eczema debido a sensibilización para bacterias de foco en diferentes puntos del organismo; Rackemann y O'Keefe scñalan también esta etiología en alguno de sus casos estudiados. Nosotros hemos hecho ya referencia a esto en trabajos anteriormente publicados. En resumen, la importancia de estos agentes aparece clínicamente desde estos tres puntos de vista:

a) Sujetos con un eczema o dermatitis no bacteriana en relación con focos sépticos del organismo (Rackemann, Low, Ravaut, nosotros). El foco primario puede tener diferentes localizaciones: amígdalas, dientes, senos accesorios, etc. Muchas veces, focos semejantes son causa de urticarias de repetición; pero aunque con menor frecuencia, también de eczemas. Las bacterias causales pueden no dar apenas síntomas de foco o darlos. Faltan síntomas o existen apenas, sobre todo en los casos de eczemas debidos a un foco digestivo. Danysz supuso ya hace tiempo que fenómenos alérgicos para las bacterias del intestino podían ser causa de ciertas enfermedades crónicas contumaces de la piel, sobre todo del tipo del eczema. La relación entre alteraciones digestivas y eczema, conocida de antiguo, y la causa de ciertos tratamientos frecuentemente seguidos por los dermatólogos, así como el concepto de la afección en muchos casos como síntoma de "autointoxicación intestinal", deberían interpretarse en el sentido de estados dispépticos o de enteritis y colitis con virulencia aumentada de las bacterias y sensibilización secundaria. La mayoría de estos fenómenos de la piel considerados como de autointoxicación, eran tenidos por nosotros en nuestra monografía de autointoxicación intestinal como debidos a un estado alérgico (1920); actualmente que estamos con vencidos de la exactitud de las ideas allí vertidas en su mayor parte, creemos que los fenómenos de autointoxicación que pueden considerarse como tales de primera intención, por estar ligados y en estrecha dependencia a trastornos dispépsicos intestinales, más propiamente que de autointoxicación son de autoinfección; no actuando, sin embargo, las bacterias principalmente en cuanto infectantes, sino como originarias del estado alérgico. Si en el terreno de las jaquecas, de las mismas colitis y posiblemente del asma esto es cierto, tiene seguramente su máxima aplicación para explicar las relaciones entre eczema y ciertos estados intestinales: infecciones de vesícula viliar, procesos microbianos genitales, etc.

- b) Eczemas o dermatitis producidas por agentes vivos (bacterias y hongos) dan lugar a otras zonas eczematosas en la piel que no son producidas por estos agentes (parakeratosis de Brock, eczemátides, micróbides, etc.). En todos estos casos ios focos ulteriores corresponden a una alergia secundariamente establecida y generalizada a los agentes del foco primario de la piel (estudios ya referidos antes en detalle sobre la sensibilización a bacterias y hongos de la piel; Darier, Ravaut, Jausion y colaboradores; C. Low, Jadassohn, etc., etc.). No necesitamos, después de lo que se dijo sobre esto en páginas anteriores, insistir más sobre este punto.
- c) La cronicidad del proceso eczematoso primitivamente causado por parasitación, obedece en gran parte a un estado de "alergia local secundaria" para los mismos; también hemos hablado ya suficientemente de ello.

En cuanto a la

Sensibilización para productos químicos por ingestión:

Así como en el capítulo de las urticarias adquiere una cierta importancia esta génesis y lo mismo en los eritemas de diferentes tipos (grupo de alergias cutáneas vásculoconjuntivas), en cambio en el caso particular del eczema la frecuencia de ello es mucho menor; hay, sin duda, en la literatura casos originados por sensibilización a un medicamento que se toma habitual-

mente (fenoltaleína; de ciertos purgantes: atropina, quinina, aspirina, atropina, observación de *Urbach*, nuestras, de *Widal*, *Pasteur Vallery-Radot*, *Lermoyez*, *Abrami*, etc., etc.); pero tiene aquí mucha menor importancia que en otros procesos.

Factores genéticos, aparte de los sensibilizantes mismos.

Ya hemos establecido antes el concepto de piel con disposición "eczematosa" o en eczema potencial; asimismo nos hemos referido a la piel hiperreactiva, que fácilmente se hace alérgica y contrae eczemas o dermatitis; asimismo hemos hecho notar que esta predisposición local tiene una importancia de primera línea, sobre cuya base la sensibilización crea el tipo clínico; su importancia, además, no solamente se echa de ver en la observación clínica, sino asimismo en la experimentación animal. El origen de esta predisposición es, en gran parte, constitucional en lo típico; pero en parte también corresponde a alteraciones funcionales del cutis establecidas en la vida ulterior, no heredadas. Vaughan ha insistido mucho en estos factores que, aun estando sensibilizado el sujeto, modulan la cuantía de las respuestas; así, por ejemplo, un sujeto sensible a algo puede tener temporadas sin eczema y otras con él, dependiendo de los restantes factores orgánicos (nerviosos, emocionales, endocrinos, neurovegetativos). Balyeat, recientemente, da importancia también a estos que llama "factores predisponentes de la reacción", y entre los que menciona: las irritaciones locales de la piel, la disfunción tiroide, infecciones focales, absorciones tóxicas en los estreñidos (?), nervosismo, irritaciones químicas, actínicas o térmicas.

Todos estos factores tienen para nosotros, como dijimos mas arriba, tal importancia, que a veces es más fecundo conocer y tratarlos que una desensibilización que no se logra en tanto no nos ocupemos del factor "responsividad" de la piel. Actúan por dos causas: de una parte modifican, sin duda, el metabolismo propio de la piel; y de otra regulan, por el gran sistema vegetativo, la amplitud de las respuestas. Así se explican, por ejemplo, los eczemas llamados emotivos, los eczemas de ciertas épo-

cas de la vida—ejemplo, menofanía, climaterio—o de ciertas épocas del año (acentuación o aparición en primavera), el empeoramiento y aun la aparición de dichas dermatosis en los días que preceden a la menstruación, etc., etc.; se trata de otras tantas causas de desequilibrio vegetativo que hacen patente, que tornan visible un estado alérgico que, aun existente, aparece, entre tanto. larvado.

Otras dermatosis con relación al eczema.—El concepto de Rost del exudativo tardío.

Rost ha hecho el estudio de la frecuencia en cada edad, a partir del nacimiento, de los padecimientos cutáneos similares al eczema y que guardan con él una relación en parte histopatológica, en parte clínica, por pertenecer todos ellos a las dermatosis de la llamada por Czerny diátesis exudativa. Como consecuencia de sus observaciones, publica las curvas de frecuencia, resultando que la enfermedad comienza habitualmente en el primer quinquenio de la vida, decreciendo notablemente, a medida que la edad aumenta, la aparición de síntomas de este estado. Cuando tabula la edad a la cual acudieron los enfermos a su consultorio, encuentra una distribución interesante; aparte de la mayor frecuencia innegable durante la edad infantil o de los primeros juegos, tras de la cual se hacen menos frecuentes estas manifestaciones, aparece una recrudescencia muy notable alrededor de la pubertad, los quince o veinte años, para disminuir después de nuevo; estas cifras se confirman también trazando en cada individuo la marcha de sus manifestaciones durante la vida. De ello se deduce la existencia de un estado orgánico especial, que corresponde a la diátesis exudativa en cierto modo y que no es sino un estado alérgico constitucional con manifestaciones de la piel y otros órganos (asma, etc.). Dicho "estado exudativo" se manifiesta por síntomas alérgicos que sueien comenzar en los primeros meses o años de la vida (recuérdense aquí los datos antes expuestos de las investigaciones de Rackemann y O'Keefe); después se aminoran los síntomas para reagudizarse en la pubertad. Considerando que las manifesta-

ciones primeras, infantiles, y las posteriores, de la pubertad, son de la misma significación y exteriorizan el estado alérgico igualmente, Rost propone designar los síntomas de la piel que aparecen precozmente con el nombre de "exudativo precoz", y las que aparecen más tarde, alrededor de los veinte años sobre todo, con el nombre de "eczematoide exudativo tardío". Una serie de estigmas que no son de repetir, porque corresponden a los que hemos descrito nosotros en los capítulos anteriores como síntomas o estigmas del estado alérgico, constituyen el fundamento de esta manera de enjuiciar. Dentro del estado exudativo-eczematoide-incluye Rost afecciones de la piel descritas por anteriores autores y consideradas como cosas distintas por la mayoría de ellos. Así, por ejemplo, al lado de dermatitis eczematosas o eczemas en el sentido habitual, se debería incluir aquí el llamado prúrigo diatésico de Besnier, cuya frecuente asociación al asma impulsa a Sabouraud a llamarle sistemáticamente prúrigoasma; el eczema calloso de Unna, así como gran parte de las llamadas neurodermitis (liquen simplemente crónico o liquen Widal). Entre los casos de prúrigo de Hebra (major et mitis), que él no considera como una enfermedad autónoma, sino como un síndrome que puede obedecer a diferentes causas, existirían también muchos casos que corresponderían por su génesis al eczematoide exudativo tardío. Diferentes tipos de afecciones de la piel en los niños (eczema infantil, eczematoides, gneis, intértrigos, prúrigo infantil o prúrigoestrófulo, etc.), serían también, según él, diferentes tipos de alergia cutánea correspondientes al estado "eczematoide exudativo precoz".

Puede discutirse la manera de pensar de Rost desde un punto de vista anatomopatológico, puesto que no hay más razón que la del mecanismo de origen en la asociación de enfermedades de por sí diversas; la mayoría de los dermatólogos (Jadassohn, verbigracia) no comparten esta manera de ver de Rost. Pero lo interesante es tener presente, y en este sentido creemos que tiene plena razón Rost, la estrecha asociación entre todas estas enfermedades y el hecho fundamental de su coincidencia o de su alternancia, y de la unidad de origen (naturaleza alérgica con la máxima frecuencia) de muchos de estos padecimientos.

Entre las neurodermitis (liquen Widal, prúrigos, etc.) y el eczema hace J. Jadassohn una separación, a pesar de reconocer el origen a veces alérgico de estos procesos. Las pruebas de sensibilización serían, sin embargo, menos frecuentemente positivas que en el eczema; la separación entre el liquen de Widal (neurodermitis crónica circunscrita) y el eczema sería posible en casos límites, pero en cambio muy difícil en otros muchos, en los que dependería del médico diagnosticar una u otra cosa; así es de difícil la separación. Por otra parte, Darier propone separar a un lado el prúrigo de Hebra y el estrófulo infantil como entidades bien delimitadas, dejando dentro de los prúrigos diversas afecciones que a su vez clasifica en difusas (prúrigo de Besnier, urticaria por síntesis papulosa) y forma delimitada (o liquen Widal).

Mayer ha probado que entre los trabajadores del ursol, al lado de asma y verdaderos eczemas típicos aparecen neurodermitis producidas por el mismo mecanismo de sensibilización. Haxthausen ha investigado hasta 40 extractos en estos enfermos, hallando reacciones positivas a diferentes animales y alimentos. Low refiere un caso de prúrigo sensible a los alimentos. Baagoe ha estudiado numerosos casos de asma complicados con prúrigo de Besnier (según Cr. Low, casi todos los casos que se diagnostican de eczema alternando con asma son, en realidad, prúrigos de Besnier), encontrando reacciones positivas a diferentes alimentos e inhalantes. La naturaleza alérgica del estrófulo infantil (urticaria crónica infantil, liquen urticatus) parece perfectamente establecida. Nosotros hemos visto y estudiado 5 casos con cutirreacciones múltiples, hallando en 3 de ellos reacciones positivas a alimentos; en una niña con todas las reacciones negativas, las dietas de eliminación permitieron averiguar el papel fundamental de la leche y las patatas. En los 12 casos investigados por Siddlick y Knowles dieron reacciones positivas a alimentos 9. La relación de estos estrófulos con infecciones larvadas es también evidente; nosotros hemos tenido un caso sensible a bacterias de sus amígdalas según las cutirreacciones, y otro en el que la extirpación de amígdalas y adenoides condujo a la desaparición del proceso. En el caso particular del liquen, Sutton, Chipmann, Roberts, etc., han publicado casos desaparecidos con el tratamiento de un foco séptico de los dientes.

Es lo más probable, de acuerdo con los trabajos de Rosi, que gran cantidad de estas neurodermitis sean de naturaleza alérgica, pero—sobre todo en el prúrigo de Hebra—la etiología no sea única, habiendo casos que no tienen que ver con el estado alérgico. Las afecciones claramente eczematoides, el prúrigo diatésico de Besnier, el liquen Widal, el estrófulo infantil, son, sin duda, en cambio, alérgicos en la mayoría de los casos; por lo pronto, en tales enfermos deben explorarse siempre los estigmas generales del estado alérgico, las reacciones a las bacterias, la existencia de focos sépticos, la sensibilización alimenticia, etcétera, con lo cual daremos a veces la única clave terapéutica.

Otras dermatosis.

En cuanto a la dermatitis herpetiforme, a la dermatitis de Durig, etc., la conclusión no es fácil. La dermatitis herpetiforme ha sido atribuída a diferentes causas, según los autores; la existencia de eosinofilia muy frecuente, de reacciones positivas anespecíficas, etc., hacen pensar en la posible etiología alérgica aun no demostrada. Low sienta la posibilidad de que se trate de alergia bacteriana enterógena. Depondría desde luego en este sentido la frecuente dependencia con estados de enteritis y la coincidencia de empeoramientos de la dermatitis con las exacerbaciones del proceso intestinal. Jadassohn y sus discípulos han estudiado la sensibilización al iodo y al bromo en esta enfermedad; otros autores, Naegeli, Lehner y Rajka, han probado esta misma hipersensibilidad, que en un caso de los últimos pudo ser transferida a la oreja del contejo. En el pénfigo vulgar se ha hablado también de una hipersensibilidad de la piel, pero nada hay probatorio, que yo sepa, en este sentido, hasta la fecha, aunque por las mismas razones este factor podría tener cierto interés en su etiología.

CAPITULO XXIX

Los paroxismos edematosos alérgicos de la piel y membranas. Estudio de la urticaria.—Análisis de sus rasgos clínicos principales.—Urticarias agudas, recidivantes y crónicas.—Síntomas del ataque y fuera de él.—Caracteres anatomopatológicos.—Estudio anatomo- y fisiopatológico de la pápula experimental provocada.—Etiología: urticaria alimenticia.—Parasitosis y urticaria.—Infecciones bacterianas y urticaria.—El foco vesicular.—Intestino y urticarias.—Urticarias por el frío, esfuerzo, calor, presión, sol, etc.—Resumen diagnóstico terapéutico.

Existe un cúmulo de padecimientos de naturaleza alérgica, por lo menos en buena parte de los casos, que localizándose diversamente dan lugar a una sintomatología clínica distinta y constituyen cuadros morbosos descritos hasta el presente como enfermedades diferentes. Entre ellos podemos contar, verbigracia, la urticaria, el edema angioneurótico de Quincke, la hidrartrosis intermitente, ciertos padecimientos digestivos (vómitos cíclicos, colitis recidivantes, colopatía mixorreica, etcétera), la jaqueca misma y otros accidentes meníngeos.

Enfermedades tan dispares en apariencia, lo son a un análisis más profundo solamente en cuanto a su localización, puesto que si se examina cuál es el substrato anatomopatológico de estos estados y se estudia su patogenia, pronto se tocan ciercos rasgos fundamentales que los asimilan como un solo proceso en esencia. Uno de los caracteres principales es su presentación

paroxística; en efecto: todos ellos pueden aparecer bruscamente; precedidos a veces de ligeras manifestaciones prodrómicas breves, alcanzan rápidamente un acmé, duran un cierto tiempo, variable según su localización, intensidad, etc., v desaparecen sin dejar rastro. Al lado de una sintomatología local, que, naturalmente, es muy diferente según la localización, ofrecen una sintomatología general más o menos grave, que clínicamente puede manifestarse por taquicardia, debilidad circulatoria, eventualmente arritmias, hipotensión arterial, fiebre y que al examen hematológico da los signos de la llamada "crisis hemoclásica" por Widal, siendo lo más constante la eosinofilia, la leucopenia y las variaciones de la albúmina sérica. La aparición de estos paroxismos está ligada a un condicionamiento desencadenante que es otro de sus caracteres fundamentales; muchas veces es un alimento, otras un tóxico, un fármaco, la permanencia en un determinado lugar, ciertas aspiraciones, etc.; otras son influjos físicos del medio (el frío, el calor, el sol...); otras una influencia mecánica (la presión), y otras influjos psíquicos (emociones, agotamiento) o el esfuerzo. La ligazón a determinados factores funcionales de otros órganos es también frecuente, y entre ellos, sobre todo, al sistema nervioso vegetativo y a los órganos incretorios; ello presta a estas enfermedades un ciclismo especial, por ejemplo, en la mujer, en relación con el ciclo estral, siendo lo más frecuente la aparición premenstrual de los síntomas en cada regla: la supresión de ellos durante el embarazo, la acentuación en la época menopáusica; la influencia de las estaciones, acentuaciones en primavera y otoño sobre estos procesos es también conocida, debiéndose sin duda a las crisis vegetativas de estas épocas (cambios en el tono vegetativo, ídem en el equilibrio ácido-base; estudios de Gollwitzer, Meier, etcétera). Todos estos rasgos los hemos señalado también como existentes en general en las enfermedades alérgicas; y en efecto: al analizar el substrato anatómico de tales padecimientos, veremos que está constituído por procesos elementales como los que caracterizan a toda alergia; asimismo, desde el punto de vista clínico hallaremos otro argumento en favor de la inclusión de estas enfermedades, al menos en gran parte de los casos, entre los padecimientos alérgicos, por su frecuente asociación, por su alternancia o por su equivalencia.

De todas estas enfermedades es la urticaria aquella en la que se ha podido hacer un análisis anatomopatológico, por ser más directamente asequible. El hecho fundamental es la existencia de una vasodilatación de arteriolas capilares y vénulas capilares que originan un cierto grado de éxtasis y congestión activa del dermis; al mismo tiempo una hiperpermeabilidad capilar con salida de líquido que constituye un verdadero edema del dermis; así, pues, en resumen, la urticaria no es sino un "edema paroxístico del dermis limitado en tamaño"; el análisis del líquido que compone este edema demuestra, como luego veremos, una gran riqueza en proteínas (Govaert), por lo cual se ha concluído por algunos su naturaleza inflamatoria (Torock), aunque en realidad se explique, como en los edemas de los nefríticos, por una hiperpermeabilidad capilar. El aumento de permeabilidad capilar, la congestión local y el edema son, como sabemos, atributos del choque alérgico en los tejidos (véase capítulo IV), y en los órganos en que exista una musculatura lisa de importancia funcional, el espasmo de la misma completará los caracteres esenciales; así ocurre cuando el choque se localiza en el intestino, en el estómago, en la vesícula biliar, etc., en cuyo caso el "espasmo doloroso" acompaña al edema. Ya hemos dicho que el asma mismo no es otra cosa que la suma del edema y el espasmo bronquial; y desde este punto de vista la íntima relación de estos procesos, que Bolten engloba con el nombre de paroxismos exudativos, es indudable; entre un coriza espasmódico (edema, congestión e hipersecreción de la mucosa) y el edema angioneurótico de cualquier otra mucosa no hay separación posible, salvo la localización distinta, y entre la alergia cólica y el asma mismo, habiendo edema local (verdadera urticaria de la mucosa) y espasmo de la musculatura, tampoco puede haberla; ya Schmidt y otros muchos han hablado hace tiempo de la colopatía mixorreica como "asma intestinal".

La asociación clínica estrecha de todos estos padecimientos es indudable; conocida por los antiguos, que hablaban de "enfermedades artríticas" para todas las del grupo, señalada por todos

los clínicos, nosotros sabemos que en la misma familia se distribuyen desigualmente en los miembros (véase capítulo XVII), que coinciden o alternan entre sí, etc. La enfermedad de Quincke y la urticaria se separan principalmente por su extensión y delimitación (al extremo de llamarse al edema angioneurótico también urticaria gigante delimitada). En cuanto a la jaqueca, la existencia del mismo ciclo paroxístico, su misma dependencia de factores constantemente desencadenantes, el choque humoral de que se acompaña y la oscilación del tono vegetativo y equilibrio ácido-base que la caracterizan, la aparición de síntomas de lesión focal de centros nerviosos (jaqueca oftalmopléjica) en ocasiones, aunque transitorios, y los fenómenos de hipersecreción digestiva coincidentes (vómitos abundantes incoercibles), todo ello indica su relación estrecha con estas enfermedades y autoriza su inclusión entre ellas.

En resumen: con la urticaria, edema de Quincke, hidrartrosis intermitente, ciertas afecciones digestivas, procesos meníngeos de hipersecreción y jaqueca, se hace un grupo de paroxismos exudativos o edemas intermitentes de la piel y membranas diversas, que obedecen en esencia a procesos comunes. Si muy frecuentemente la causa de estos edemas es la alergia, advirtamos de antemano que no siempre hay motivos para afirmar esto en la práctica. El mismo desequilibrio, la misma hiperpermeabilidad capilar, choque general, etc., pueden determinarse sin intervención aparente de una sensibilización material, sino por otras razones; y en cada enfermo incluído en este grupo, lo primero que tenemos que hacer es descubrir qué parte toma la alergia en él: si es el factor principal, un factor secundario o si incluso no es revelable, y estudiar en cada uno de estos casos qué parte toman los otros factores (endocrinovegetativos) que regulan la personalidad profunda (Kraus) en su determinismo. Estudiemos ahora uno por uno estos procesos desde nuestro punto de vista.

LA URTICARIA: RASGOS CLINICOS PRINCIPALES

Lo que caracteriza principalmente a la urticaria es el brote eruptivo. Este consiste en la aparición de pápulas numerosas, en

cantidad desde luego variable y de localización diferente, pero dominando en términos generales en las extremidades, sobre todo en las superficies de flexión y más principalmente aún en las superiores; también en la cara, en la espalda, en la piel del vientre, etc.; en realidad no puede decirse que parte alguna quede respetada por la urticaria, puesto que en los grandes accesos ésta cubre todo el cuerpo, hasta la palma de las manos y planta de los pies, que por sus caracteres anatómicos son seguramente las porciones menos frecuentemente afectas. También debe recordarse que en cada sujeto existe una preferencia por localizaciones diferentes, y que el agente que la determina tiene mucha relación a veces con la localización de la pápula; así, por ejemplo, cuando se trata de una urticaria a la presión, aparece estrictamente localizada en ciertos sitios donde la presión es más intensa; en los casos acompañados de cutis irritable, los sitios más sometidos a la compresión por las ropas, etc., son más frecuentemente afectos; en aquellos casos en los que existe un gran prurito, la urticaria se localiza más bien en los lugares más accesibles al rascado, y en los casos de urticaria al frío, la localización puede ser extraordinariamente definida a los sitios expuestos de la piel. Muy curioso era en este sentido el siguiente caso, al que luego hacemos referencia más extensa, por ser uno de los casos en que hemos estudiado la urticaria a frigore:

Enferma de cuarenta y tres años, que todas las mañanas al levantarse tiene un brote de habones exclusivamente en los brazos y piernas, limitando exactamente la erupción los sitios que no están cubiertos por la camisa de dormir; al cabo de una media hora, aproximadamente, desaparece toda manifestación; la enferma es sensible para el enfriamiento en toda la piel, salvo la de la cara, y de aquí la estricta localización tan curiosa, porque dibuja en la piel el contorno de sus ropas.

La erupción está constituída por las pápulas; éstas tienen un tamaño diferente: muy pequeñas, como una lenteja, en algunos casos (urticaria discreta, s. mitior) mayor, hasta el de una perra gorda o un duro y más, constituyendo a veces una verdadera placa extensa (urticaria gigantea). Su contorno es muchas veces perfectamente regular: ovoideo; más rara vez

circular; otras mucho más frecuentemente, irregular, alargado, con seudópodos, etc. Varias de éstas pueden tener una tendencia a fusionarse (urticaria confluens), dando lugar a aspectos más o menos serpeginosos o circinados. Lo fundamental es que cada pápula, una vez constituída, suele estar formada por una elevación central pálida, dura, muy pruriginosa y rodeada de un halo congestivo rojo de extensión variable. La porción más central está habitualmente un poco más deprimida, pudiendo estarlo tanto, que la placa urticarial adopte un aspecto circular en absoluto. En dicha porción central existen a veces una o varias pequeñas vesículas que pueden transformarse en flictenas, dando lugar a urticarias de aspecto anómalo (las llamadas urticarias flictenulares o vesiculosas); la evolución del elemento eruptivo es peculiar en estos casos: primeramente el fenómeno congestivo con prurito; en seguida la placa urticárica en forma de pápula; luego la depresión central; en seguida la formación de vesícula, a menudo con forma de seudópodos (que corresponde simplemente a la elevación del epidermis por el depósito de serosidad), y ulteriormente, aun borrada la pápula con su halo rojo, persiste la vesícula, cuyo líquido ambarino contiene leucocitos y fibrina que se revienta, dando lugar a la formación de una costra espesa sobre el anterior elemento eruptivo; ulteriormente puede infectarse (impetiginización) o desprenderse la costra, quedando una pequeña cicatriz rojiza y una zona de descamación ligera. En un caso nuestro de urticaria por los feculentos, la erupción era sistemáticamente vesiculosa y evolucionaba de esta forma, durando el prurito prolongadamente. En la literatura se registran numerosos casos de este tipo, por lo demás no frecuente, de urticaria.

En algunos casos la pápula es de mayor elevación y se habla de urticaria papulosa; y en algún raro caso la placa urticarial tiene un aspecto más bien congestivo, que da paso a un fenómeno hemorrágico sobre ella, revistiendo entonces el aspecto de equimosis. Se ha sostenido la existencia de una forma especial de urticaria de estos caracteres (urticaria hemorrágica). Nosotros solamente hemos tenido un caso, que presentamos en las lecciones clínicas, y cuya etiología era la alergia estreptocócica por focos de amígdalas; las placas eran realmente de ca-

rácter purpúreo, y el diagnóstico diferencial entre urticaria hemorrágica y púrpura reumática, de absoluta imposibilidad; algún tiempo después aparecieron claras manifestaciones reumáticas de varias articulaciones, con flogosis articular; varios meses después, en nuevo examen del enfermo, apareció una evidente lesión mitral. En este enfermo la inyección intradérmica de una solución salina para determinar una pápula artificial, determinaba una hemorragia purpúrea sobre la pápula; el fenómeno de Rumpel-Leede era igualmente positivo. La relación estrecha existente entre estos tipos de urticaria y la antes llamada púrpura reumática (púrpura anafilactoide, Frank, Fonio) es obvia; como luego veremos, ciertos tipos de púrpura son genuinamente alérgicos, y entre ellos se encuentra la enfermedad de Schoenlein; ahora bien: si aparece una urticaria sobre vasos especialmente dispuestos, la hemorragia sobre ella es fácilmente explicable; ya Frank ha llamado la atención sobre este hecho: que las manchas purpúreas de la enfermedad de Schoenlein no son en verdad máculas, sino pápulas hemorrágicas que se tocan sobre el nivel de la piel sana; el hecho de que una placa artificial como la determinada por nosotros dé lugar a una placa purpúrea, explica que lo primitivo en esos casos es la urticaria secundariamente de aspecto purpúreo; según esto, tales púrpuras son en realidad procesos de índole semejante a la urticaria; después veremos brevemente que, en efecto, deben considerarse como "alérgicas", dando lugar en la piel a algo que es suma de edema y congestión del dermis (elemento urticaria) y de hemorragia (elemento purpúreo). Tanhausser, en el examen anatomopatológico de un caso de Blachsko, ha podido demostrar un acúmulo de mastzellen en la placa.

Todos estos aspectos diferentes de la urticaria no autorizan a separar formas estrictamente distintas; se trata simplemente de matices en la evolución del fenómeno primario que no afectan a lo esencial del proceso.

En cuanto a la forma de evolucionar la urticaria, nosotros podríamos distinguir tres tipos principales:

A) Urticaria aguda única.—Un sujeto, normal en apariencia, tiene un brote urticarial más o menos extenso de repente. La erupción es antecedida de prurito; en poco tiempo aparecen.

más o menos abundantes, elementos eruptivos con las características antes citadas; en el curso de unas horas o del día, se van borrando lentamente por aplanamiento de la placa, recoloración normal y por último desaparición del halo, etc. El sujeto queda bien y no vuelve a tener más urticarias en su vida, o si las tiene, es muy eventualmente. En estos casos casi nunca se trata de una urticaria alérgica o el producto sensibilizante es un fármaco empleado ocasionalmente (urticaria sérica, verbigracia); es de ordinario una urticaria producida por una intoxicación (de pescados, mariscos, quesos fermentados), en general, por histamina o semejantes bases amínicas.

- B) Brotes agudos de repetición.—Es la forma más frecuente de la urticaria en clínica; desde luego, las urticarias alérgicas en la inmensa mayoría de los casos es éste el aspecto que ofrecen; la evolución de cada brote en sí es semejante a la anteriormente descrita, pero se repiten con una frecuencia más o menos grande según un cierto ritmo. Así, por ejemplo, hay sujetos con urticaria estacional, de aparición en primavera u otoño predominantemente; enfermas con urticaria pre o menstrual, o más frecuentemente como en los casos de urticaria nocturna (casi siempre digestiva), o matinal (casi siempre por el frío), o con el trabajo (urticaria de esfuerzo), etc. También vemos urticarias cuya aparición está ligada a otros procesos morbosos del organismo; así, por ejemplo, en un caso nuestro en el que cada brote iba precedido de molestias digestivas con diarrea, espasmos cólicos y en alguna ocasión fiebre, en otro caso en el que aparecía una jaqueca que se seguía de la urticaria. En estas urticarias, cuando la repetición de los paroxismos es muy próxima, se pasa por un tránsito casi imperceptible a la forma siguiente:
- C) Urticaria crónica.—La frecuencia de los brotes se hace de tal forma, que son subintrantes y el enfermo tiene siempre algunas placas urticariales, unas en diferente estado de evolución que otras; en tanto algunas empiezan a brotar, otras van borrándose; este tipo es muy frecuentemente visto en la práctica, constituyendo un sufrimiento enorme para los pacientes; con todo, en determinadas horas del día existen agudizaciones manifiestas, como en un caso nuestro sensible a alimentos que

sistemáticamente tenía brotes intensos a las seis de la tarde. Tanto, sin embargo, en estas formas como en las del grupo anterior, la repetición constante de las urticarias puede, en determinado momento, cesar; así lo vemos en algunos casos, cuando, descubierta la sensibilización causal, es suprimido el contacto con el alergeno, y en un caso nuestro muy interesante en que desapareció una urticaria de doce años de fecha durante un primer embarazo de la enferma para no reaparecer jamás.

El cortejo sintomático general, aparte de la erupción, es muy variable; debemos hacer referencia a él separadamente durante el brote eruptivo y fuera del mismo.

Durante el brote eruptivo pueden aparecer las combinaciones más diversas en los casos de urticaria crónica o de urticaria de repetición muy frecuente, los síntomas subjetivos generales son muy escasos aparte del prurito; el estado general no experimenta a veces variación alguna; parece como si el organismo se hubiera habituado a la frecuente repetición de los ataques. En casos de accesos menos frecuentes pueden aparecer manifestaciones generales previas, sobre todo cefaleas, a veces de tipo claramente jaquecoso, náuseas, vómitos, quebrantamiento general, dolores por el cuerpo o elevaciones febriles no intensas. Acompañando a la erupción misma pueden persistir o acentuarse estos fenómenos; en un caso nuestro muy interesante, portador de una colitis y sensible a un coli virulento obtenido de las deposiciones, que fué presentado en una de las sesiones clínicas de nuestro servicio por S. Cuenca y yo, los brotes de urticaria se acompañaban de intensos dolores musculares, sobre todo en la musculatura de las piernas; el primer brote había aparecido después de un baño en el agua fría de un río, seguido de fiebre y diarrea intensa; en aquella ocasión refería haber quedado como "envarado"; en pleno acceso de urticaria, pudimos comprobar nosotros la aparición de nódulos de miogelosis; el frío en este enfermo determinaba una típica crisis hemoclásica (leucopenia con eosinofilia); siendo este enfermo un argumento más en pro de la naturaleza alérgica de las miogelosis agudas, que serían verdaderas "urticarias de los músculos", prueba al mismo tiempo cómo la hipersensibilidad para el frío puede estar en el fondo determinada por una dada sensibilización, en este

caso al colibacilo. Diferentes manifestaciones alérgicas más o menos graves pueden acompañar al brote de urticaria; la misma púrpura, de que hemos hablado antes, accidentes digestivos (vómitos persistentes, diarreas, sialorrea intensa en un caso de mi observación), respiratorios (coriza, asma), jaquecas y accidentes nerviosos graves (edema angioneurótico meníngeo) (?). En un caso nuestro la urticaria se acompañaba siempre de una disnea intensa laríngea del tipo del crup; asociación de asma y urticaria en sensibilizaciones alimenticias de ese tipo grave que llamábamos en anteriores capítulos "anafilaxia alimenticia" es muy frecuente. En una de las niñas antes referida, perteneciente a una familia sensible al huevo, el huevo provocaba siempre ambas manifestaciones: en otro enfermo sensible a los huevos de nuestra práctica, en Sevilla, aparecían brotes de urticaria coincidiendo con los accesos de asma, y el día que se le probó en intradermo su sensibilidad al huevo, le apareció una intensísima urticaria gigante que cubrió todo su cuerpo, al tiempo que un violento acceso de asma puso su vida en peligro. Es en los estados de sensibilización intensa, casi siempre alimenticia o medicamentosa, cuando estas asociaciones graves de numerosos accidentes alérgicos simultáneos suelen hacerse. Sin embargo, en un caso nuestro que luego referiremos más extensamente, de polisensibilización alimenticia, se sumaban las urticarias habituales, accesos de jaqueca y un fenómeno de dolor epigástrico intenso (p. prandial).

Fuera de los brotes existe una serie de manifestaciones en estos enfermos que por diferir poco de las que caracterizan en general a los alérgicos, solamente los referimos brevemente. Así aparece, sobre todo, una "labilidad" del sistema nervioso vegetativo de significación muy importante; por un lado, dicho desequilibrio es, como ya hemos dicho, uno de los caracteres comunes de los estados alérgicos, y en parte puede ser su consecuencia; el hecho de que sujetos con sistema nervioso vegetativo en equilibrio normal, después de cierto tiempo de repetición de estos paroxismos, aparezcan con una desviación patológica de su tono, es ya demostrativo de que puede tratarse de una cosa consecutiva; Eppinger y Hess, Bloch, han hablado ya en los primeros estudios sobre el sistema neurovegetativo

y los estados diatésicos, de que la derivación del tono podría ser la consecuencia de los choques; igual punto de vista aceptábamos nosotros en nuestro libro de autointoxicación intestinal; Garrelon y sus colaboradores (Santenoise, Tinel, Laurent, etcétera) han probado que el choque anafiláctico supone una derivación vagotónica. Pero, por otra parte, la distonía vegetativa previa favorece enormemente estos brotes; en las experiencias de esos mismos autores queda demostrado, así como Levy-Sollal y Tzanck han visto que la invección previa de pilocarpina tiene un efecto impediente sobre el choque anafiláctico del cobaya. Por otra parte, ciertas afecciones, como, verbigracia, el Basedow o el hipertiroidismo, que actúan favoreciendo estos procesos y muy frecuentemente coinciden en nuestra experiencia con estos procesos (también Joltrain), actúa sin duda por la modificación neurovegetativa que les acompaña. Cassirer consideró estos procesos como manifestaciones simplemente de neurodistonía vegetativa, y Bolten ha insistido en el estado frecuentemente de hipotono simpático en tales casos. Pasteur Vallery-Radot afirma no haber hallado un tipo especial de derivación del neurotono simpático en estas enfermedades, sino simplemente una distonía; nosotros hemos hallado constantemente la neurodistonía vegetativa en las urticarias de repetición, pero sin que pueda fijarse un predominio de una u otra parte del sistema.

La estigmatización vegetativa de estos sujetos se acompaña, como habitualmente ocurre, de una labilidad en las respuestas de diferentes órganos; en este sentido nada tan interesante como la frecuente hipersensibilidad a los fármacos vegetativos mismos: adrenalina, atropina, pilocarpina y, sobre todo, histamina, tanto en sus efectos generales como en las pruebas locales de la piel. Una enferma mía que tuvo un proceso gástrico alérgico y urticarias de repetición, al inyectársele como prueba funcional medio miligramo de adrenalina, tuvo un choque adrenalínico tan intenso, que hizo temer por su vida. En la piel todas las pruebas farmacológicas demuestran una hipersensibilidad anespecífica de la piel, y lo mismo se obtiene por las excitaciones mecánicas, hecho primordial en la patogenia de la urticaria que ahora no hacemos sino señalar, pero al cual luego

daremos su justo valor. *Emotividad* especial, sensibilidad emotiva y asociaciones frecuentes con estado de psiconeurosis son igualmente muy frecuentes, como en otras afecciones alérgicas.

El estado del equilibrio ácido-base ofrece asimismo un interés especial; en varios casos hemos medido nosotros la reserva alcalina en las urticarias, hallándola normal en la inmensa mavoría de ellos y descendida en aquellos casos en los que se trataba de sujeto en pleno acceso; la medida del ph en la sangre por el método electrométrico en un enfermo nuestro de urticaria por el frío nos dió una acidosis actual acompañada de descenso de la reserva; en otro sujeto sensible al esfuerzo y en el que atribuíamos al ácido láctico la aparición de los brotes, apareció un descenso del ph como consecuencia del esfuerzo rápidamente compensado. Todos estos datos nos inclinan a aceptar que si en la mayoría de los casos el equilibrio ácido-base no ofrece alteración alguna, en algunos otros, en cambio, existe una acidosis acentuada en las crisis que tiene un efecto favoreciente sobre las crisis: esto va en contra de los datos de algunos autores (Tiefensee, etc.) que tienden a considerar al paroxismo alérgico como un estado de alcalosis también paroxístico; Schreus, que ha estudiado en 1928 el estado del equilibrio A-B, en varios afectos de urticaria halla más frecuentemente acidosis, pero en algún caso débil alcalosis, y estima que estas derivaciones en uno u otro sentido en cada sujeto, actúan favoreciendo el choque de urticaria, por lo cual explica el efecto útil obtenido, modificando en sentido opuesto el estado de desequilibrio con medicación alcalotizante (bicarbonato sódico, lobelina) o acidificante. Spillmann, Drouet y Vérain refieren, en cambio, haber hallado casi siempre alcalosis. Nosotros hemos visto buenos resultados de la administración de bicarbonato sódico y asimismo del empleo de la insulina, que atribuímos fundamentalmente a la acción alcalotizante de ambos fármacos. Sin embargo, en un niño con urticarias de repetición recientemente estudiado por nosotros, que tenía reserva alcalina baja y se le puso insulina, no se obtuvo efecto alguno meliorativo sino por el empleo de las dietas de eliminación. Pasteur Vallery-Radot, Carrié, Blamoutier y Laudat señalan en un caso de urticaria al esfuerzo un estado de acidosis; en otros casos estudiados

hallaron reserva baja dos veces entre siete. Joltrain vió descender la reserva alcalina en el choque hemoclásico provocado en un enfermo suyo con persistencia de una cifra normal de ph.

En algunos de nuestros enfermos (3 casos) hemos estudiado la llamada por Jiménez Díaz y Espejo curva de las leucovaviaciones, o sea la oscilación espontánea de la cifra de leucocitos en la sangre del dedo, así como sus modificaciones por diferentes impulsos; la curva hallada ha sido de más amplia variación de lo que es normal, dominando por el choque emotivo, por la excitación de la piel mecánicamente o por el frío la reacción leucopénica, la onda invertida prolongada; la invección de peptona intradérmica o de una proteína cualquiera (suero equino, aolán, caseosán) determina ese mismo descenso (choque vascular) como en las experiencias de Muller y Petersen, de mayor prolongación que en los sujetos normales. Para nosotros, como ya hemos hecho notar anteriormente, la crisis hemoclásica de Widal, cuya frecuencia en las urticarias ha sido demostrada por numerosos autores (Joltrain, Pagniez y Pasteur Vallery-Radot, Coste, Blamoutier, etc.), no tiene la significación específica que los autores la atribuyen ni es utilizable para diagnosticar el agente causal. En primer lugar, el choque urticárico no es una manifestación externa del choque humoral que supondría, y en segundo lugar no es específica. En enfermos con urticaria en los que se puede hacer aparecer la reacción hemoclásica por la ingestión de los alimentos, ésta también aparece por el frío o por la frotación intensa de la piel; de donde deducimos que es más que causa consecuencia del choque local. En resumidas cuentas, la reacción leucopénica—que es lo constante y característico de la reacción hemoclásica-evidencia simplemente un trastorno en la distribución de la sangre en los capilares, y es debida a un estado lábil vegetativo (Glasser, nosotros). Tiene una indudable significación y es bastante frecuente-aunque no constante-en estos enfermos como "estigma constitucional".

En cuanto al descenso del índice refractométrico y a las modificaciones de las albúminas séricas señaladas por Widal. Abrami, Brissaud y Joltrain, no tenemos experiencia directa. En cambio, hemos visto frecuentemente cifras bajas de calcio

y en algún caso (con menor frecuencia) hipoglucemias débiles que posiblemente tienen una significación en el sentido de corresponder a una mayor labilidad vegetativa y quizá a un descenso de reservas glucogénicas orgánicas. La hipocalcemia en estos enfermos debe ser investigada, porque es precisamente en ellos en los que la terapéutica cálcica tiene una mayor efectividad.

Frecuentemente hemos hallado, investigando el metabolismo hidrocarbonado en enfermos con urticaria, una curva de glucemia alta y prolongada, y en 3 de los 6 casos investigados por sospecha directa, hemos hallado una prueba positiva de galactosa (examen de orina y curva de glucemia tras de 40 grs. de galactosa). Corresponden estos hallazgos a un descenso de reservas glucogénicas, bien directamente por enfermedad hepática, bien indirectamente por afección de otro órgano del sistema regulador de la glucogenia (tiroides, suprarrenales). En nuestros trabajos sobre la insuficiencia hepática hemos hablado ya de la relatividad e inexactitud del concepto tal como es habitualmente entendido; allí decimos que en tanto numerosos casos de enfermos hepáticos no muestran la menor anomalía funcional en lo que respecta a las pruebas de azúcares, otros sujetos sin signo externo alguno dan positivas estas pruebas. Corresponde este hecho a que los datos de las pruebas de azúcares (glucosa, y más específicamente lactosa y levulosa) dependen del contenido en glucógeno del hígado y, por tanto, son positivas cuando dicha reserva disminuye, aunque directamente no exista lesión hepática; y son negativas cuando, aunque lesionado el hígado, sus reservas son normales. De aquí la aparente insuficiencia hepática del Basedow y del Addisson, y de aquí los resultados positivos de estas pruebas en distonías vegetativas, en los hipertiroideos, etc. (galactosuria disvegetativa de Bauer). Podría, pues, aceptarse la importancia de la insuficiencia hepática en los urticariales si se toma el concepto en el sentido de hipoglucogenia; en otro sentido, ni el concepto tendría realidad clínica ni fisiopatológi(?, ni existe una relación entre las enfermedades del hígado y las urticarias, a pesar de haberse señalado por Sedillot estas enfermedades como hiperuricemias de origen hepático y haber ya hace muchos años señalado Gilbert y Lereboullet una mayor frecuencia de urticarias

en la colemia familiar. Recientemente, Oriel y Barber suponen la peptona hallada en estos estados reveladora de insuficiencia hepática. El papel del hipertiroidismo, frecuente, como hemos dicho, en la urticaria, y el de una insuficiencia suprarrenal que señala Bolten (nosotros no estamos convencidos por ahora de ello), estaría en relación con el efecto sobre el glucógeno hepático. He observado, por otra parte, que los focos infecciosos faríngeos, sobre todo en los niños, producen con frecuencia un descenso de la reserva glucogénica manifiesto en las pruebas de los azúcares: los estados acetonémicos de la infancia son debidos con frecuencia a vegetaciones adenoides; nosotros hemos visto desaparecer los ciclos acetonémicos por la extirpación de vegetaciones en numerosos casos; es posible que el efecto curativo que hemos visto ya en 3 casos de urticaria infantil, aparte de la posible alergia bacteriana, se haya debido a la supresión del foco infeccioso causante del descenso de reservas glucogénicas. La derivación del equilibrio ácido-base y la distonía vegetativa es para nosotros consecuencia simplemente de dicho descenso de reservas hepáticas. De aquí que las pruebas de azúcares en los enfermos de urticaria tengan para nosotros una notable importancia: la dieta, rica en hidrocarbonados (aparte de los alimentos que por su reacción alérgica deban ser suprimidos en cada caso) y la insulina, resuelven muchos casos de urticaria crónica contumaz.

La existencia de focos infectados (faríngeos, dentarios, etcétera) tiene una importancia indudable, sobre la que tratamos luego; y asimismo los trastornos digestivos, que a veces son sintomáticos (digestopatía también alérgica), pero otras veces pueden ser incluso causa directa de la urticaria.

La sintomatología general de los enfermos de urticaria se compone, pues, según vemos: de una parte, de los mismos rasgos que caracterizan todos los estados alérgicos que en páginas anteriores fueron estudiados con más extensión; y de otra, de procesos coincidentes que influyen en la etiología del proceso, ya favoreciendo la respuesta alérgica, la sensibilización (distonía vegetativa, acidosis, hipoglucogenia hepática, distiroidismos, insuficiencia ovárica, etc.), ya actuando directamente (focos sépticos, trastornos digestivos).

Rasgos anatomopatológicos esenciales del elemento urticarial.

Los mismos caracteres clínicos permiten anticipar que la pápula de urticaria es esencialmente un foco de edema en el dermis con vasodilatación en la zona de la piel que le rodea; existen, sin embargo, observaciones anatomopatológicas directas, sobre todo Gilchrist; también Joltrain cita las piezas preparadas por Poncet y presentadas por Widal. De estas observaciones puede afirmarse que, en efecto, lo fundamental es la salida de suero a los espacios tisulares del dermis, estando a suficiente presión, para de una parte comprimir los vasos (aspecto anémico de la pápula) y de otra comprimir las terminaciones nerviosas, originando así el prurito. La congestión vascular por dilatación capilar es asimismo observable directamente por el examen de los capilares; en cuanto al líquido exudado, puede ser en parte extraído por punción. Por consiguiente, por los datos in vivo y por el examen directo puede afirmarse que lo esencial es la congestión, éxtasis y exudación con edema resultante. Ahora bien: la sucesión y motivo de todos estos fenómenos, la interrelación de cada uno de ellos a los restantes no ha podido averiguarse sino por el estudio sistemático llevado a cabo por algunos autores (Lewis y colaboradores, Ebbecke, Parisius) de la pápula de urticaria provocada por la excitación mecánica de la piel; merced a estos estudios admirables, nuestros conocimientos han progresado notablemente, hasta el extremo de que consideramos esencial, para concluir acerca de la patogenia de la urticaria, el análisis de la formación de estas pápulas provocadas.

La pápula provocada por excitación mecánica: sus caracteres y mecanismo.

Con diferencias que no son esenciales, sino simplemente cuantitativas, la excitación de la piel en todo sujeto sano provoca, como ya se dijo en aquel capítulo, una raya roja en el sitio donde pasó el dedo o instrumento empleado acompañado de más o menos extensa vasodilatación alrededor, que crean un halo

rojo característico. El análisis del proceso demuestra que la raya roja es debida a la vasodilatación capilar en el sitio mismo de la excitación, y el halo a la dilatación de arteriolas ya mayores reflejamente obtenida. En un 25 por 100, aproximadamente de los sujetos sanos, se obtienen, aun para la misma excitación, reacciones más vivas y, sobre todo, acompañadas de un cierto grado de infiltración, de edema del sitio mismo directamente excitado. En un número menor de sujetos (un 5 por 100, aproximadamente) aparece mayor infiltración, constituyendo verdadera pápula en el sitio del contacto. Así queda integrada la que Lewis llama la triple respuesta de la piel por estos tres elementos: 1.º Reacción vascular local (capílarodilatación en el sitio excitado), raya roja. 2.º Arteriolodilatación refleja (halo alrededor del sitio excitado), ambas normales; y 3.º Pápula o edema local en el sitio excitado, que puede luego extenderse en anchura disminuyendo en elevación (urticaria factitia), existente en el 5 por 100 de sujetos normales o ligada a otras enfermedades.

La pápula se produce por exudación de un líquido que puede ser extraído en parte, y esta exudación se efectúa, sin duda, a nivel de los vasos que activamente se han dilatado por la excitación directa del agente mecánico, toda vez que la pápula asienta sobre el foco rojo, substituyendo exactamente la línea primeramente obtenida; son, pues, los capilares activamente dilatados por la excitación los que exudan. Existe una relación clínica estrecha entre la aparición de pápula y la extensión del halo rojo de vasodilatación refleja; Lewis afirma que siempre que aparece pápula dermográfica, la línea roja inmediata se acompañó de halo rojo, y que cuando éste falta, la pápula no suele aparecer. De esto no puede deducirse, sin embargo, que la dilatación vascular refleja en el halo tenga que ver en la producción de la pápula, puesto que con anestesia local se obticnen pápulas más pequeñas y en cambio el halo es mayor, y con degeneración de los nervios de la piel no se produce halo rojo y en cambio sí pápulas.

El flujo vascular y la pápula tienen, en cambio, una estrecha relación, como lo han probado numerosas experiencias; es in dudable que la cantidad de líquido exudado para formar la

pápula y en el tiempo que se hace exige un aumento notable de aflujo sanguíneo al sitio donde se forma; este mayor aflujo se logra por la capílarodilatación activa, que sería el primer paso; si se liga la extremidad, produciéndose congestión venosa, la pápula se logra más difícilmente o se obtiene más pequeña. Esto prueba, de una parte, la importancia del aumento de aflujo, y de otra, la poca importancia que en la trasudación tiene un aumento simple de presión intracapilar; la succión local con una ventosa, no solamente no aumenta la pápula como sería de esperar si la trasudación se debiera principalmente a hipertensión intracapilar, sino que la disminuye. La exudación es, pues, por una parte, efecto del mayor aflujo de sangre, y por otra, de un aumento simultáneo de la permeabilidad capilar. La composición del líquido de la pápula es una prueba buena de ello; según Lewis, el líquido de la pápula tiene tanta albúmina diluída 10 veces como el suero sanguíneo diluído 12 a 15 veces; tal contenido en albúmina, confirmado por otros (Torock y Rajka, Govaerts), presupone un gran aumento de la permeabilidad capilar. En resumen, la reacción urticarial comprende: capílarodilatación activa local con aumento de permeabilidad capilar y trasudación (edema), y al tiempo una vasodilatación paralítica, refleja, perifocal (halo rojo).

Como se sabe, Lewis, Grant, etc., han llegado a la conclusión de que todos estos fenómenos obedecen a que la excitación local provoca la liberación por la piel misma de substancias histaminoides (substancias H), que producen la dilatación capilar y la hiperpermeabilidad. Dichas substancias se segregarían principalmente por el endotelio capilar o quizá también por las células del dermis. Lo esencial ahora es que existiendo una intensidad de respuesta variable de unos a otros sujetos y no dándose la pápula para la misma excitación mecánica sino en un tanto por ciento bajo de sujetos, podríamos dividir también en este sentido, como lo hicimos en el anterior capítulo al hablar del eczema, la piel en un tipo de respuesta vivo o papular y otro de dermografismo débil o no elevado. Los primeros sujetos tendrían tal viveza de respuesta de este mecanismo vásculoconjuntivo del dermis, que responderían a excitantes pequeños con una reacción papular, y los otros, en cambio, no. ¿Por qué en estos sujetos hay reacción papular? Solamente caben dos explicaciones: o su piel segrega más substancias H para la misma excitación o ésta es más sensible para la cantidad segregada; como el resultado sería el mismo en la práctica acéptese una u otra cosa, y como, por otra parte, es muy difícil saber cuál de estas cosas es verdad, no podemos discutir ampliamente esta cuestión; baste recordar que el hecho de que la piel de los sujetos con urticaria sea más sensible a la histamina, según hemos probado en un estudio muy sistemático de la respuesta a la histamina de la piel alérgica, hecho que confirma bien *Lewis*, parece más probable que se trate de lo segundo.

En casi todos los enfermos de urticaria, más desde luego en los casos llamados de urticaria física, hemos hallado nosotros, por una parte, respuesta viva a la histamina, y por otro lado, respuesta viva a la fricción o el rayado, por lo cual creemos que existe una "piel hiperreactiva a impulsos no específicos en todo o casi todo urticárico". A este factor damos una importancia fundamental para explicar la génesis de la urticaria, como veremos al hacer después la síntesis patogénica. Ahora bien: esta piel hiperreactiva puede tener un origen doble:

- I. Como característica local de una labilidad general de respuestas no alérgicas; un desequilibrio vegetativo de otro origen: constitucional, disendocrino, etc. No sabemos aún apenas nada del metabolismo propio de la piel y cómo le influyen otros órganos para poder saber en qué condiciones se establece esta hiperestesia; lo que es indudable es que la "urticaria factitia" aparece en enfermos no alérgicos y afectos de otras cosas (hipertiroideos, estigmatizados vegetativos, etc.).
- II. Ya hemos dicho numerosas veces que el estado alérgico varía la respuesta orgánica, confiere a diferentes órganos la "cualidad hiperérgica" de respuesta. En los dos capítulos anteriores hemos visto cómo experimentalmente sensibilizando a un sujeto sano para una substancia variamos las respuestas cutáneas. Si la sensibilización se hace muy específica, la respuesta es solamente anormal frente a dicha substancia; pero tenemos visto también que, a la larga, la hiperreactividad se extiende para nuevos agentes, llegándose a obtener un órgano en general hiperreactivo, aunque lo sea más todavía para determinados agentes. Así se lo-

gra por vía alérgica, por sensibilización, la respuesta hiperérgica de la piel más o menos específica.

De lo anterior sacamos cuál es nuestro concepto acerca de la génesis de la urticaria; en primer término debemos afirmar que para nosotros no toda urticaria es forzosamente alérgica, opinión que comparten algunos otros autores (Rost, Craston, Low, Perutz, Hajos, etc.). Determinadas urticarias pueden obedecer a otros factores que determinen esta viveza de respuesta, en cuya virtud, agentes no dañosos para otros individuos producen en ellos urticarias (el rascado, la presión, el frío, etc.).

Un ejemplo muy interesante será muy elocuente a este respecto. Sujeto joven de nuestra policlínica, que viene quejándosenos de una urticaria desde hace próximamente un mes; urticaria que no se ha acompañado de ningún otro fenómeno especial y que tiene unos días con más y otros con menos intensidad casi constante desde su aparición. Nos extraña un tinte ligeramente ictérico de su conjuntiva; se le explora en este sentido y hallamos urobilinuria y colaluria, hígado discretamente aumentado de tamaño; las cutirreacciones de alimentos, etc., son todas negativas; la excitación de la piel prueba una intensa urticaria factitia; al vernos explorarle nos dice que toda la vida ha tenido una piel muy excitable; que al vestirse y desnudarse se le quedaban duraderamente manchas rojas en la piel. Actualmente le domina el prurito; pensamos que la afección de hígado (hepatosis con poca ictericia) determina el prurito y que este continuo rascado es la causa, bajo la base de la piel constitucionalmente hiperirritable, de la urticaria; haciéndole que no se rasque determinadas zonas, quedan éstas libres en absoluto de erupción, en tanto que perduran en el resto. El tratamiento de su afección hepática obtiene rápidamente, al suprimir el prurito, la desaparición de la molesta afección.

Otros casos de urticaria obedecen a esta viveza reaccional originada por un estado alérgico, siendo con mucho esto lo más frecuente. Ahora bien: en algunos casos la sensibilización se mantiene estrictamente específica y entonces sólo los alimentos (uni o polivalentes) sensibilizantes determinan una viva respuesta, en tanto que los agentes cósmicos, el esfuerzo, la presión, etc., dan reacciones como en la piel normal; en cambio, en otros la piel sensibilizada aumenta ya la vivacidad de respuestas aun para impulsos anespecíficos, y entonces clínicamente puede aparecer otro factor alejado del realmente causal como desenca-

denante (ciertos casos de urticaria física, en realidad de sensibilización). Por último, tengamos en cuenta que aun en estos casos los sensibilizantes actúan de preferencia unidos a una constelación de factores (estado neurovegetativo, nutricio, reservas glucogénicas, equilibrio ácido-base, etc.) favorecientes, como en el asma o en los eczemas.

Partiendo de este concepto, analicemos sucesivamente la etiología de los casos de urticaria evidentemente alérgica, de los dudosamente alérgicos, y de aquellos en los que la alergia no parece tener un papel esencial.

Urticaria por sensibilización alimenticia.

El origen puramente alérgico de ciertas urticarias aparece con claridad máxima en los casos de sensibilización alimenticia; Wolff-Eisner parece ser el primero que ha establecido la naturaleza alérgica de ciertas urticarias; la demostración más brillante fué sin duda la de Schloss en un enfermo sensible a la avena y a las almendras, en el cual obtuvo cutirreacciones positivas y supresión del padecimiento. Salmón también ya en 1913 demuestra la naturaleza alérgica de muchas urticarias por sensibilización alimenticia y el buen efecto de las dietas de eliminación en su tratamiento. Widal. Abrami. Brissaud y Ioltrain pudieron demostrar en un caso sensible a diferentes proteínas alimenticias el efecto de suprimirle las carnes, y al mismo tiempo demostraron la crisis hemoclásica inicial al administrar el alimento sensibilizante, con lo cual defienden también la idea de la urticaria como choque anafiláctico, por lo menos en algunos casos. Walker, por observación de la frecuente coincidencia de la urticaria con el asma, sustenta la hipótesis alérgica, que demuestra directamente en alguno de sus casos con las cutirreacciones y las supresiones alimenticias; hallando muchos casos indudablemente sensibilizados a un alimento, y, sin embargo, con cutirreacciones negativas, piensa que esto sea debido a que la sensibilización no se haga para la substancia íntegra, sino para productos de su digestión, instituyendo pruebas con extractos de productos alimenticios sometidos a una di-

gestión artificial incompleta. Entre los casos de urticaria estudiados primeramente por nosotros que parecían relacionados al aparato digestivo, encontramos algunos casos sensibilizados a los alimentos, principalmente a los huevos y a la carne, que publicados ya en 1920, haciendo constar en otro trabajo posterior (1922) nuestro convencimiento de la muy frecuente naturaleza alérgica de la urticaria. Rackemann publica en 1921 su estadística de 35 casos, entre los que solamente halla 6 con cutirreacciones positivas, pero sin poder demostrar en ninguno con seguridad una naturaleza alérgica del proceso. Ultimamente el propio Rackemann ha publicado una extensa estadística de 101 casos de urticaria probados con las cutirreacciones, no hallando reacciones positivas más que en 10 de ellos y probándose solamente en 7 la relación entre la urticaria y un alimento determinado. Cree que la urticaria tiene un origen demostradamente alérgico solamente en un procento pequeño de casos, existiendo factores "intrínsecos" más importantes todavía aquí que en otras afecciones alérgicas. Engmann y Wander obtienen cutirreacciones positivas en 79 por 100 de sus casos; Schloss, en 20 por 100, y otros, aunque comunican algunos casos indudablemente alérgicos, obtienen un procento menor (Alexander y Eyermann, Duke, etc.). El valor de las cutirreacciones es discutido por algunos autores (P. Vallery-Radot, Duke); sin embargo, la impresión dominante y la nuestra es que aquí son mucho más eficaces que en el eczema, por tratarse casi siempre de sensibilizaciones intensas con respuestas violentas que dan cutirreacciones positivas; la intradermo, en el caso de los alimentos, es peligrosa; nosotros hemos visto accidentes de ellas en dos ocasiones. Peshkin niega importancia al proceso alérgico en la producción de urticarias, sin razón suficiente.

Seguramente el estudio estadístico más perfecto acerca de urticaria y alergia es el publicado por *Menagh* en 1928, resumiendo su experiencia de 260 casos de urticaria; de todos estos casos estudiados se obtuvieron cutirreacciones claramente positivas en 2/3 de ellos, y en 1/3 del total la separación de los alimentos perjudiciales comprobó la certeza de la etiología supuesta. Como ya hemos indicado antes, lo erróneo es afirmar, como algunos pretenden, que toda urticaria es alérgica; pero

igualmente falso sería desconocer la importancia del choque alérgico en la urticaria, que es la respuesta genuinamente alérgica del mecanismo vásculoconjuntivo de la piel. En nuestra experiencia, pueden calcularse como 1/3 de los casos de origen alérgico alimenticio; habiendo otros muchos también por sensibilización, aunque ésta no fuera para los alimentos.

Todo choque alérgico intenso, brutal, en el hombre, se acompaña de urticaria; así, por ejemplo, en la anafilaxia de sueros y en ciertas sensibilizaciones alimenticias y medicamentosas referidas en la literatura; en la obra de Richet, Laroche y St. Girons aparecen numerosos casos semejantes, y nosotros hemos observado varios. De tales tipos intensos de sensibilización alimenticia ninguno tan frecuente sin duda como la sensibilización a los huevos. Los casos de Lesné, Schloss, Salmón, Labbé, Stokes, Jiménez Díaz, Parisot y Simonin, Pagniez y Pasteur Vallery-Radot y Haguenau, Stuart y Farnham, Rowe, Pollitzer, etcétera, etc., aparecidos en la literatura, son ejemplos entre numerosos casos. Por nuestra parte, aparte de 3 casos esporádicos, hemos hallado esta sensibilización en tres familias, recientemente publicados; uno de ellos en el que dos niñas, la mayor, tenía accesos de asma, y la menor urticaria, siendo sensibilizada por la leche de la madre; la otra-referida en páginas anteriores—en la que, a partir de uno, todos los hijos restantes fueron sensibles a los huevos por la misma razón, dando urticarias asociadas, en una de ellas con severos ataques de asma hasta con la más mínima cantidad de huevo; y otra de observación última en que el padre era sensible a los huevos y la madre también, y de los hijos uno es altamente sensible, el otro poco intensamente-sólo tiene manifestaciones cuando toma gran cantidad de huevo-y otro que no lo es en absoluto, habiéndonos sido posible hacer la transferencia pasiva por el P-K en el padre y la madre. La sensibilización a los huevos es muchas veces la única, pero en otras ocasiones va unida a sensibilizaciones múltiples; así en los casos de Simonin y Parisot, de Pollitzer, de Salmón, etc., y en uno de los nuestros asociado a sensibilización a patatas, garbanzos, judías y lentejas y al pan. En los casos de afecciones de la piel de los niños—en eczemas y un ticaria—la sensibilidad a los huevos es la más común, como el

propio Schloss, Lesné v Gyorgi, Moro v Wittebsky, han demostrado. Esta frecuencia de la sensibilidad a los huevos debe atribuirse al hecho de que la digestión de la clara es difícil, y cuando se administra a las criaturas en gran cantidad, fácilmente pasa al círculo sin desintegrar, actuando como si se hubiera inyectado, y más todavía en los sujetos jóvenes. Así, por ejemplo, fácilmente se ha logrado sensibilizar para la clara de huevo en experiencias animales de Besredka y Brosembrenner. Las conocidas experiencias de Vaughan, Cummings y Mac Glumphy, así como las clásicas de Rosenau y Anderson, Uhlenhut y Van Alstyne prueban cómo se puede fácilmente sensibilizar por vía digestiva a los animales administrándoles cantidades crecidas de ovalbúmina por el aparato digestivo. Los recientes trabajos de Walzer han probado el paso de la sangre, aun en adultos sanos, de pequeñas porciones de la albúmina sin desintegrar, y se comprende que cuando es administrada en mayor cantidad y sobre todo en sujetos jóvenes (Lesné), fácilmente se absorba en suficiente cuantía para dejar sensibilizado al sujeto; si existe un trastorno inflamatorio de intestino que favorezca la absorción (Ganghofner y Lange, Hayashi, nosotros), esta eventualidad se hace aún más fácil. En los niños, cuando por ingestión excesiva de huevos por la madre pasa la ovalbúmina en suficientes cantidades a la leche, pueden tácilmente sensibilizarse, por no estar aún preparados para una perfecta digestión. De acuerdo con esto, el hecho de que siendo la yema mucho más fácil de digerir, son pocos los casos de sensibles a la yema, siéndolo casi todos a la clara. Joltrain, en 26 casos de sensibilizados a los huevos con urticaria, ha hallado 22 reacciones positivas a la clara y solamente 4 a la yema. Otro hecho interesante es que habitualmente se tolere de muy diferente manera el huevo crudo que bien cocido; así, Pagniez y Pasteur Vallery-Radot, han visto un caso en el que los huevos crudos provocaban graves accidentes y en cambio se toleraban bien cocidos; Urbach y Widemann han visto lo mismo, y Stokes ha comunicado un caso semejante.

En la sensibilización a los huevos, cuando es intensa, como ocurre la mayoría de las veces en la urticaria, aparecen cuadros intensos acompañados de una rica sintomatología alérgica (as-

ma, coriza, diarreas, vómitos). Otras veces la sensibilización al huevo es poco intensa, incluso sin cutirreacción positiva, y puede ser hallada solamente por las dietas de eliminación.

La sensibilización a la leche en las urticarias tiene también una indudable importancia, aunque muy inferior a la de los huevos, y la razón es que rara vez-nosotros no lo hemos visto nunca—la leche produce una anafilaxia digestiva intensiva como la pueden producir los huevos y como es en la mayoría de las urticarias por alergia digestiva. La leche produce más bien tipos tórpidos, larvados, de alergia, y por esto es más frecuente dicha sensibilización en enfermos con digestopatías alérgicas (intolerancia electiva para la leche), en las que produce vómitos, diarreas, etc., y asimismo, como ya vimos en el anterior capítulo, en los niños eczematosos. Sin embargo, existen casos de urticaria para la leche; nosotros hemos tenido uno en el que era este alimento el único causante. La sensibilización puede ser para la caseína, pero en algunos casos se hace para la lactalbúmina; Adelsberger ha probado cutirreacciones positivas en trabajadores en contacto con la caseína; y también Lehner ha comunicado un caso electivo con cutirreacción intensamente positiva. Carmichael ha hecho también saber otro caso suyo, así como Lesné, etc. Pollitzer, Rowe, Engmann y Wander, etc., consideran la leche como uno de los alimentos que con más frecuencia producen urticarias asociadas habitualmente a los huevos y al pan.

Es creencia corriente que entre los alimentos directos productores de urticarias por sensibilización ocupan un papel preferente los pescados. En efecto: son muchos los casos de urticaria que se deben a la ingestión de pescados o a mariscos y crustáceos. Sin embargo, como en el capítulo XI se dijo, debe distinguirse, al hablar del efecto patógeno de los pescados, entre aquellos casos en que realmente exista una acción nociva por alergia y otros en los que se trata más bien de un efecto de su contenido en histamina. Así, por ejemplo, los casos, frecuentes en la práctica de todo médico, en que un pescado fresco no produce ningún mal efecto y en cambio sí le hacen los pescados atrasados o en conserva, demuestran que muchas veces se trata de una acción de la histamina y bases similares productos de

la putrefacción indicada, o bien de otras substancias tóxicas (Fiessinger, substancias hepatotóxicas). Nosotros hemos tenido dos casos de evidente sensibilización, y otros autores (Richet y Fossey, Rowe, etc.) han publicado asimismo casos. Ofrece especial interés el hecho probado por Jacquelin y Richet en un caso sensibilizado al pescado, de que la aplicación de pescado sobre la piel provocaba una urticaria, como el de Prausnitz y Kustner, que reaccionaba a la intradermo de pescado con urticaria intensa. Transmisión pasiva de la sensibilización al pescado ha sido lograda, por ejemplo, por Walzer, y por nosotros en un caso reciente. La sensibilización a los mariscos ha sido también transferida: Flandin y Tzanck la traspasaron al cobaya, y nosotros en un caso que se refirió en páginas anteriores. Asimismo existen comunicaciones numerosas de sensibilización a los crustáceos: en estos casos siempre hay que asegurarse de no considerar como sensibilización lo que solamente sea efecto de la histamina en un sujeto con piel de respuestas vivas. Igualmente deben citarse los casos de sensibilización a las carnes, y más principalmente a las conservadas, por lo cual dominan las de cerdo: jamón, tocino, embutidos, entre estos casos.

Las legumbres mismas tienen una indudable importancia; casi siempre se trata de sensibilizaciones asociadas o múltiples; sensibilidad a lentejas (Parisot y Simonin, Lesné y Main, nosotros), judías, guisantes, suelen ir asociadas (observación nuestra, P. Vallery-Radot y Blamoutier). La sensibilización a las patatas debe ser también tenida como una de las más frecuentes.

El pan o, en general, el trigo, deben contarse, según algunos, entre los sensibilizantes más frecuentes e importantes; unas veces se trata de sensibilización muy electiva, ya para todo el pan, ya para algunas de sus partes; hay sujetos que toleran bien el pan blanco y no, en cambio, el pan completo (Flandin); hay otros, en cambio, en los que ocurre lo contrario; Walker ha efectuado pruebas selectivas para cada una de las proteínas del trigo, probando reacción positiva solamente a alguna de ellas en casos en los que aparecía negativa hecha con el pan. Turettini comunica cutirreacción positiva con el pan, y nosotros la hemos obtenido una sola vez en un molinero con urticaria y asma. Otros cereales pueden sensibilizar también; por ejem-

plo, Schloss ha visto sensibilización a la avena, Smith al trigo sarraceno o alforjón, Thomson al arroz, etc. Sin duda es el trigo el de máxima importancia, y en los casos de sensibilizaciones complejas, sobre todo en los niños, los alimentos que primeramente deben suprimirse para eliminar son huevos, leche, patatas y pan, en nuestra experiencia. Otros (Pollitzer, Rowe) recomiendan también la supresión del pan sistemáticamente.

Numerosas frutas han sido también inculpadas; una señorita mejicana, estudiada por nosotros, tenía acceso de urticaria, acompañado de coriza sistemáticamente, en cuanto tomaba naranjas o cualquier fruta ácida; también se ha hablado de los plátanos (Thomson), uvas (Rackemann), melón y, sobre todo, fresas. Las hortalizas (cebollas, Kern, Rackemann), tomates y pepinos han sido a veces inculpados; las setas, ciertas bebidas (Spillman y Lavergne), etc.

Aquí, como en otras alergias alimenticias, distinguimos los casos de sensibilidad intensa (que con la máxima frecuencia son vistos por este orden: huevos, carnes de cerdo o embutidos, pescados, mariscos, leche, pan, patatas, fresa), y las polisensibilizaciones a veces con cutirreacciones negativas y demostrables sólo por las dietas de eliminación (en estos casos, al lado de la leche, huevos y pan como principales, hay que tener presentes otros alimentos, como legumbres—judías, lentejas, guisantes, habas—, patatas, papillas, arroz, avena, etc., y las frutas o condimentos).

En cuanto al papel urticariógeno por verdadera sensibilización de ciertos medicamentos, hay ejemplos muy clásicos en la literatura. La antipirina, en los casos clásicos de Widal, Abrami, Lermoyez, Pagniez y Pasteur Vallery-Radot, Labbé y Haguenau, etc.; la aspirina (un caso nuestro); los salvarsanes, de cuya acción urticariógena en algunos casos nos hemos ocupado en un estudio especial; a la ipeca (Peshkin, Widal y colaboradores); emetina (Savignac, Widal, Abrami y Joltrain); a la insulina (Neumann), y a numerosos otros medicamentos. Creo curioso citar aquí un caso muy paradójico por tratarse de una urticaria que aparecía sistemáticamente por la inyección de gluconato de calcio, cuando este medicamento es a veces eficaz contra las urticarias recidivantes.

Todos los agentes que hemos estudiado anteriormente y hemos visto que pueden actuar como alergenos, son también capaces de producir urticarias. Existen, en efecto, varias observaciones de urticarias debidas a un polen; sobre esta posibilidad insisten Rowe, Rackemann, etc.; un estudio especial de estas urticarias polínicas ha sido hecho por primera vez por Lambrigth, luego por Brown y últimamente por Taub y Whitte (1931), que comunican un sensible al polen de gramíneas en el que se logró la transmisión por el P-K. El polvo y los alergenos de clima serían también capaces de causar urticaria, según Rackemann; nosotros hemos visto en un molinero, que antes citamos, aparecer urticaria por inhalación de harina con un pulverizador, dando además reacción positiva al pan. Productos animales, "orris-root" de los polvos de la cara (Rowe), pieles y diferentes telas (lana, seda, hilo; Rackemann, Ramírez) pueden actuar también como causas. En un caso nuestro, al que ya hemos hecho anteriormente referencia, el contacto de la piel con una tela de seda determinaba instantáneamente la aparición de una placa de urticaria. En este caso la cutirreacción con un extracto de seda fué positiva también de tipo urticarial.

Por último, mencionamos la posibilidad de una autosensibilización a los propios tejidos en casos de urticaria; Wittfield ha comunicado un caso de una señorita que recibió un golpe con una pelota de "cricket", formándosele un hematoma y apareciéndole después una urticaria en todo semejante a la que puede seguir a una inyección de suero; Barber, Fox y Skinner han publicado un caso que guarda algunas semejanzas con éste.

Urticarias ligadas a infecciones bacterianas o parasitarias: discusión de su naturaleza alérgica.

En un gran número de casos la causa responsable de una urticaria de repetición es la infección o infestación parasitaria residente en algún punto del organismo; para nosotros es ésta la causa de las urticarias en un 60 por 100 de los casos. De aquí que al lado de la investigación de posibles intolerancias alimenticias, medicamentosas, etc., deba siempre investigarse en

todo sujeto con urticaria la existencia de parásitos o de focos larvados de infección en diferentes puntos del organismo.

Ahora bien: ¿puede creerse que el efecto de estos agentes sea directamente producido por una acción tóxica urticariógena de sus productos, o es más acertado pensar que la urticaria es en estos casos una reacción igualmente alérgica, vásculoconjuntiva, de la piel, frente a las substancias que ellos deparan? Veamos lo que el análisis del problema nos permite responder.

Parásitos.

La picadura de algunos insectos produce una pápula muy típica, muy semejante a la urticarial, con la cual tiene el parecido del halo rojo y el prurito, dándose, además, una ampliación más o menos grande de la reacción cutánea más allá del sitio estricto de la picadura; aparte del efecto directamente cáustico del líquido inyectado por la picadura, cabría suponer una hipersensibilidad adquirida del sujeto para dicho producto; sería como en las experiencias de sensibilización experimental de la piel por invecciones repetidas; en efecto, estudios de numerosos autores permiten afirmar la existencia de una sensibilización posible para estos productos, como lo ha sostenido C. Low, sobre todo; se observan, en efecto, numerosos sujetos que a una primera picadura no tienen apenas respuesta local y, en cambio, en las sucesivas la respuesta se hace mucho más intensa, se acompaña de reacción general, eosinofilia sobre todo, y, a la larga, después de insistentes picaduras, llega a producirse un verdadero estado de desensibilización, desapareciendo toda reacción. Así, por ejemplo, Steiner ha visto cómo personas que llegan a sitios donde hay muchos mosquitos, no tienen reacción ninguna en los primeros días, después llegan a exhibir reacciones intensas edematosas y, por último, al cabo de cierto tiempo, no tienen la menor reacción por las picaduras. Moore, en una serie de observaciones-en parte, autoobservaciones—con pedículos, ha podido observar el mismo fenómeno.

Una observación nuestra juzgamos que es de absoluto poder demos

trativo: un niño que siendo pequeño va a una colonia veraniega donde existen muchos mosquitos; al poco tiempo de estar allí, tiene una enorme serie de pápulas de picaduras; éstas le duran todo el verano, apareciendo en algunas de ellas reacción intensa propiamente edematosa; trasladado a Madrid de nuevo, no vuelve a tener ninguna picadura; al volver al año siguiente al campo, con las primeras picaduras de mosquito, no solamente aparece una reacción en el sitio de la picadura, sino verdadera urticaria más extensa, independientemente de las picaduras directas; dicha urticaria desaparece nuevamente al suprimir el contacto con los mosquitos.

Se ha estudiado la hipersensibilidad de algunos sujetos para la picadura de las abejas, obteniéndose en ellos una reacción intensa de origen alérgico. En resumen: en el efecto de las picaduras de ciertos insectos juega un papel fundamental la sensibilización secundaria a los productos del mismo (eosinofilia, hipersensibilidad y desensibilización sucesivas, etc.), que explica de una parte por qué hay personas que tienen reacciones exageradas y aun generalizadas por su picadura y otros individuos, gente de vida miserable, que toleran perfectamente estos parásitos sin la menor molestia ni reacción por haberse a la larga desensibilizado.

Los parásitos intestinales pueden ser causa de urticaria; nosotros hemos tenido dos casos de enfermos con pruritos y urticaria intensos de unos meses en una enferma y de tres años en un enfermo, que eran debidos a la existencia de áscaris, y ambos curados con el tratamiento de expulsión del parásito. En otro caso, un enfermo con tricocéfalos y una urticaria inexplicable quedó curado después del tratamiento con tetracloruro de carbono. Varios autores han estudiado también estas urticarias por parásitos intestinales; cabría discutir si los parásitos en estos casos actúan directamente sensibilizando al sujeto a su propia substancia, o si el hecho de su permanencia en el intestino altera la digestión o la absorción de los alimentos, sensibilizándose a un alimento de los tomados por medio de ellos. Parece, sin embargo, más probable lo primero, no solamente por el efecto curativo de su expulsión, sino por los datos experimentales que se poseen sobre la ación sensibilizante de los extractos parasitarios. Las experiencias de Simonin en el conejo con extractos de áscaris y de tenias serían probatorios; los he-

chos, bien conocidos clínicamente, de la alergia hidatídica en los portadores de quiste (eosinofilia, cutirreacción de Cassoni, fenómenos de choque en los casos de ruptura o punción, etc.) son igualmente demostrativos. Por último, recientemente contamos con las investigaciones experimentales extensas efectuadas sobre la sensibilización a los áscaris, por parte de Jadassohn, Fulleborn, etc. Estos autores no solamente han estudiado la existencia de una dermorreacción positiva en los infestados (cuyo valor diagnóstico sería, sin embargo, dudoso; Cieszysski, Hegglin), sino que han podido producir sensibilizaciones experimentales y hacer la transmisión pasiva de la alergia por el método de P-K, aun con el desencadenamiento per os (método de Walzer); con ello no solamente se prueba la posibilidad de que se dé una verdadera alergia por los productos de los parásitos, sino que además hace pensar en esta etiología, posiblemente frecuente, de diferentes fenómenos alérgicos originados por la parasitosis intestinal. Mac-Bridde insiste en el papel jugado por los parásitos intestinales en las urticarias; Guiart ha publicado un interesante caso por tricocéfalos, y otros autores (Low, Gotz, etc.) han hecho observaciones similares. En la sintomatología de las parasitosis intestinales, en lo futuro, más que el efecto directo de los parásitos, se irá viendo la importancia de la sensibilización secundaria, originando una sintotomatología alérgica. Por nuestra parte, al lado de los casos de urticaria va citados, hemos tenido varios casos de pruritos crónicos insistentes parasitarios, y la dispepsia intestinal parasitaria es, en nuestra opinión, en gran parte, una reacción alérgica intestinal para dichos agentes.

Urticarias por foco bacteriano.

La importancia de focos sépticos bacterianos en la génesis de urticarias, ha sido también señalada por varios autores. Para Balyeat, un 33 por 100 de los casos de urticaria son debidos a la acción de focos bacterianos; Rackemann, Low, Pick, Moog, etcétera, etc., piensan semejantemente. Por mi parte pondría más elevada la frecuencia de los casos de urticaria por bacterias que lo hace Balyeat; a partir de la primera observación de

un niño que tenía accesos frecuentes de urticaria, al cual hicimos quitar las amígdalas y vegetaciones adenoides, quedando libre de la misma, he prestado especial atención a este origen; estoy convencido desde entonces que gran parte de los casos de urticaria infantil obedecen a una infección en el nasofarinx; en casos en los que no hallamos otra sensibilización, se obtienen en cambio reacciones positivas a las bacterias, y la investigación detallada demuestra la existencia de foco séptico aquí o en otro sitio. Ravitch y Steimberg Turnbull, etc., han publicado casos de urticaria curados por tonsilectomía; en algún otro caso se ha hablado de enfermos en los que la extracción de una pieza dentaria infectada dió al traste con una antigua y contumaz urticaria (Rackemann. Armstung, Low). En dos casos de edema angioneurótico, Turnbull obtuvo con el tratamiento de una infección crónica de los senos la desaparición del síndrome.

Un caso nuestro nos ha probado por primera vez la importancia del foco vesicular, ya expuesta por Menaugh en la génesis de ciertas urticarias; una enferma con urticaria y febrícula, a partir de una infección intestinal probablemente del grupo tífico por la anamnesis, y en la cual no existía signo clínico alguno que permitiera explicar ni la fiebre ni la urticaria; principalmente por la fiebre hicimos un estudio completo de la enferma que no nos permitió revelar nada especial; entonces, por comparación o lo ya visto en otros casos de infecciones larvadas de vesícula, causa de febrícula duradera después de una infección tífica, hicimos un sondaje vesicular, cultivamos la bilis, que nos dió un coli virulento y se trató a la enferma con sondajes y una vacuna cólica; después la febrícula, la astenia, la cefalalgia y la urticaria desaparecieron. El citado autor ha comunicado en su trabajo de conjunto de 1928, al que ya hicimos antes referencia, varios casos de urticaria cuya causa sólo se descubrió por la siembra de bilis.

Luego hemos visto nosotros tres casos más. Uno de ellos es especialmente interesante.

Madame G. es una señora francesa que ha tenido accidentes varios de tipo alérgico. Hace varios años, cólico hepático. En una ocasión, conjuntivitis accesionales, cuya causa no pudieron depurar y curaron solas. Otras veces, polaquiuria y estranguria, que explorada por urólogos quedó inexplicada. Hace cinco años, urticarias de enorme intensi-

dad, constantes, que eran un verdadero martirio. Fué vista aquí y en Francia por varios especialistas. La hicieron dietas de prueba, choque peptónico, etc., etc.; con nada mejoró. Un día, de pronto, se curó sola. Estuvo dos años bien, y de pronto reaparece todo; desde entonces sus intensísimas urticarias perduran constantemente. Todas las exploraciones, negativas; no hallamos factores endocrinos ni focos infecciosos visibles, pero despistamos una febrícula; eosinofilia, hipercolemia; fenolemia normal. Hacemos el sondeo vesicular y aislamos un enterococo virulento. En intradermo reacción intensísima con choque y edema angioneurótico extenso. La tratamos con drenajes y autovacuna, quedando libre de sus urticarias. Luego, recidivas ligeras que vuelven a obedecer al tratamiento.

Una importancia fundamental tiene a este respecto el problema de la génesis de la que puede llamarse urticaria de origen intestinal; la relación entre urticaria y afecciones intestinales se ha establecido como consecuencia de la observación clínica de la frecuencia de casos en los cuales se ven síntomas intestinales coincidiendo con los accesos de urticaria; en el estrófulo infantil es, por ejemplo, muy frecuente la coexistencia de heces blancas, diarreas, dolores cólicos; en la urticaria se ve muchas veces tratarse de sujetos con una afección intestinal crónica con fases de mejoría y otras de acentuación, siendo muy frecuente que en estas fases de exacerbación aparezca precisamente el brote urticarial o brotes repetidos; por otra parte, es muy frecuente que en los casos de urticaria en que existe un cortejo sintomático general, participe el intestino con diarreas, dolores cólicos, etc. Si a esto se añade la observación de urticarias del tipo I, es decir, de brote único eventual, en los que indudablemente parece haberse tratado de una intoxicación alimenticia, bastando un purgante fuerte y la dieta hídrica para que desaparezca todo fenómeno, se comprende la tendencia de muchos autores a considerar la urticaria, por lo menos en gran parte de los casos, como una consecuencia de la "autointoxicación intestinal". Con esto, sin embargo, el concepto no pierde vaguedad, aun cuando Eppinger demostró que la inyección de histamina produce una reacción urticarial, y que esta substancia pudiera ser la que, producida en exceso en el intestino de estos enfermos, produjera el síndrome clínico de antointoxicación, puesto que posteriormente algunos autores (Kahn, verbigracia)

han investigado por el estudio de la flora anaerobia en sujetos con urticaria si existía una anormal flora bacteriana que pudiera ser responsable; sus resultados fueron totalmente negativos. Falta, sin embargo, justo es decirlo, a pesar del interés que tiene el problema, un estudio sistemático de la formación de histamina en sujetos sanos y enfermos del intestino; Kammerer dice haber efectuado estudios, cuyos resultados no ha comunicado, acerca de la capacidad formadora de histamina por la flora intestinal de sujetos diversos, hallando diferencias de unos a otros casos, pero no diciendo todavía lo que se encuentra en los enfermos de urticaria. Por nuestra parte, ya aceptábamos en nuestro libro de intoxicación enterógena la posibilidad de una intoxicación directa por la histamina en sobreproducción, presentando argumentos en pro de la hipótesis. Los métodos habituales de exploración del intestino en este sentido (putrimetría por el método de Rodella o el reciente de Kammerer; prueba de la estufa; caracteres químicos de la deposición, amoníaco y ácidos grasos totales, etc.) permiten ver en muchos sujetos con urticarias de repetición datos de hiperputrefacción intestinal; esto es indudable en nuestra experiencia personal; también Polano ha referido la intensa indicanuria de algunos sujetos con urticaria. Ahora bien: si esto permite afirmar la relación que existe entre muchos de urticaria y el intestino, en cambio no permite por el momento sentar a qué se debe esta interrelación; podría, en efecto, tratarse: 1. De sintomatología intestinal alérgica, como la urticaria, y debida a los mismos alimentos que producen la urticaria. 2. La afección intestinal, suponiendo una anormalidad en el desdoblamiento y absorción de los alimentos, facilita la sensibilización, siendo por intermedio de este efecto alimenticio como la afección intestinal condiciona la urticaria. 3. Podría la flora bacteriana del intestino, hipervirulencia, ser la causa, por una sensibilización bacteriana, de la urticaria, de la misma manera que lo es un foco dentario, biliar o sinusal. 4. Por último, cabría que la sobreproducción de productos de ataque bacteriano de la albúmina alimenticia y de la segregada por la pared intestinal fueran la causa efectiva de la urticaria. En nuestro concepto, no pueden mirarse unilateralmente las cosas, y debe tomarse la asociación de urticaria y procesos intestinales como resultado unas veces de una coincidencia y otras teniendo la relación de causa a efecto. En el primer caso, hablaríamos de urticaria con sintomatología intestinal, y en el segundo, de urticaria enterógena propiamente dicha.

I. Urticaria asociada a síndrome intestinal.—Aparte de los casos en que se trate de una asociación casual, cabe tener aquí presente los casos de urticaria propiamente debidos a una alergia alimenticia o medicamentosa en la cual la ingestión del o de los agentes sensibilizantes produce una sintomatología simultánea de urticaria y alergia digestiva; en los grandes accesos de anafilaxia digestiva éstos ocurren habitualmente, sin que por eso pueda deducirse que los síntomas intestinales sean la causa de la urticaria; vómitos, diarreas, a veces muy profusas, dolores cólicos (Duke), pueden acompañar a la urticaria; pero una vez ésta desaparecida o suprimido el agente determinante, la urticaria desaparece y con ella toda sintomatología intestinal.

Un buen ejemplo es el de la señora M. de B., enferma que tiene una sensibilización a los huevos, garbanzos, patatas, judías y lentejas, con urticarias y jaquecas de repetición. Habitualmente muy estreñida; casi siempre el choque urticarial se acompaña de dolores cólicos, y en muchos casos, de diarreas de repetición. El intestino no es aquí causa de la urticaria: ambos son cofenómenos de la polisensibilización alimenticia

- II. Urticaria propiamente enterógena.—Lo primario es aquí un padecimiento intestinal, a veces de larga fecha, sobre el que, en determinado momento, viene a injertarse una urticaria. Entonces la enteropatía ha podido actuar de estas maneras:
- a) La lesión intestinal crea un medio propicio a una sensibilización alimenticia; en efecto: en muchos casos de urticaria por alergia alimenticia demostrada existe el antecedente de un padecimiento intestinal anterior; en los niños es esto especialmente frecuente (Lesné y Dreyfus, Grawitz, observaciones publicadas por nosotros de aquilias gastropancreáticas con sensibilización alimenticia); todos los argumentos que hemos ido poniendo en diferentes páginas de este libro acerca de la fácil sensibilización de sujeto con intestino inflamado, por ser

hiperpermeable (Alstyne, Ganghoffer y Lange, Hayashi, etcétera), prueban esta posibilidad.

b) La sensibilización del organismo a las bacterias intestinales; para nosotros es éste el caso más frecuente; las cutirreacciones con diferentes bacterias intestinales, sobre todo enterococo, colibacilo, grupo tífico, proteus, demostrándonos reacciones positivas en algunos casos de urticaria; el cultivo de las bacterias intestinales con cutirreacción secundaria a las mismas, y el efecto de la desensibilización por vacunas concentradas, son los argumentos en que hemos apoyado este modo de pensar; desde que nosotros, de dos años a esta fecha, venimos sistemáticamente haciendo estas exploraciones de cultivos con intradermo a las bacterias encontradas, estamos convencidos de que las urticarias ligadas a un estado diarreico o colítico crónico son igualmente alérgicas por alergia bacteriana enterógena. Es necesario un estudio más prolongado para poder hacer afirmaciones más absolutas, que actualmente llevamos a cabo. Pero por lo pronto, a la luz de los resultados actuales creemos que tanto la urticaria, edema angioneurótico, como muchos fenómenos colíticos, en realidad no se deben a la acción directamente infectante ni a la elaboración de productos tóxicos por las bacterias, que se reabsorben luego intoxicando al organismo, sino que son fenómenos debidos a la sensibilización bacteriana.

Entre otros muchos, un caso muy bonito fué el del enfermo cuya fotografía publicamos en la figura 63. Es un tranviario que ha tenido desde cinco años a esta parte urticarias constantes muy molestas. Ultimamente, gran sensibilidad a todo roce o frotamiento. Tuvo una colitis aguda hace años, y con frecuencia se le repiten accesos diarreicos. Hallamos una sensibilidad a varios alimentos (cerdo, huevos, feculentos) y un M. B. de (—20 por 100). Se le ponen dietas especiales y tiroides; mejora mucho, aunque persiste la urticaria factitia y brotes espontáneos frecuentes. En vista de ello, se toma por rectoscopia una muestra aséptica de heces, que se cultiva. Por agotamiento aislamos una colonia de coli, que probada da fortísima reacción positiva. Se le trata con una autovacuna, y las urticarias, después de cinco años, desaparecen totalmente.

c) Queda aún la posibilidad de una verdadera intoxicación por los productos del intestino (histamina y bases biógenas en

general); pero esto queda aún por demostrar. Pick, que ha pensado así, da importancia a una simultánea deficiencia funcional del hígado, en cuya virtud, dejando éste de detoxicar los productos absorbidos, desarrollarían su acción tóxica. No hay, sin embargo, nada demostrativo en este sentido, siendo simplemente una posibilidad que debe ser señalada.

En resumen: frente a un caso de coexistencia de urticarias con trastornos intestinales, debe hacerse la investigación del estado alérgico de la piel para alimentos primeramente, y en seguida, para las bacterias intestinales, haciendo incluso, en los casos difíciles, cultivos de deposiciones y probando después a los agentes cultivados. Con ello hallaremos casos sensibles a alimentos en los que ha podido la afección intestinal determinar y entretener la sensibilización (estudios de las secreciones digestivas; examen coprológico detenido, etc.), o bien los síntomas intestinales ser mismamente alérgicos (resultado de las dietas de eliminación). En otros casos, la sensibilización aparecerá para las bacterias intestinales; y por último, en caso en que todo sea negativo, cabrá pensar en una verdadera autointoxicación, siendo el tratamiento de la afección intestinal lo que nos diga en lo futuro si llevábamos o no razón en el supuesto.

Otras parasitosis de diferentes regiones pueden sensibilizar también, produciendo urticarias; el hecho descubierto recientemente por *Sulzberger* y *Kerr* de reacción positiva alérgica de tipo urticarial a la tricofitina, demostrada además por la positividad de la transferencia pasiva (P-K), es elocuente en este sentido.

Urticarias por efectos físicos.

De todas las posibilidades etiológicas de las urticarias, éstas ofrecen las máximas dificultades de interpretación patogénica del proceso; se trata de una serie de casos en los cuales un agente físico, por ejemplo, frío, calor, sol, esfuerzo, presión, etc., determinan la aparición de la urticaria. Lo difícil es afirmar en estos casos qué relación existe con los de verdadera alergia alimenticia, medicamentosa o bacteriana, pues en tanto que algunos autores hallan argumentos para sostener la naturaleza alér-

gica de estas sensibilizaciones físicas, otros suponen que se trata de fenómenos que nada tienen de común con ellas. Estudiemos sucesivamente algunas de estas posibilidades etiológicas.

La urticaria por el frío.

Ya hicimos referencia en el capítulo correspondiente a las enfermedades en las que, según la proposición de Duke, suele hablarse de una sensibilización o "alergia física"; según allí exponíamos, entre éstas tiene una frecuencia mayor, que le hace por esto más importante, la "alergia por el frío". Es indudable que la sensibilidad al frío de los organismos es un hecho complejo, variable en su génesis de uno a otro caso, por depender de numerosos factores, entre los que a primera vista debe contarse con la sensibilidad de los receptores periféricos para las sensaciones de frialdad, y el estado del sistema vegetativo, que dirige las respuestas orgánicas compensadoras frente a un descenso de la temperatura en defensa de la regulación térmica propia. Pero analizando ahora el hecho en lo que respecta a la urticaria en especial, llegaremos a la conclusión de que la respuesta anómala de la piel, lo mismo que en una sensibilización experimental, puede no hacerse solamente para la substancia empleada, sino para otras que nada tienen que ver biológicamente con ella; en el caso particular del frío puede estar determinada por una sensibilización al frío propiamente dicha, o bien el frío puede ser un método desencadenante de un estado creado por otras causas.

Existen en la literatura numerosas observaciones, crecientes en estos últimos años, de urticaria para el frío; aparte de los de Duke, los de Ward, Schamberg y Brown, Barbour y Hamilton, Kenneth, Lewis y Vaughan, Rackemann, Liebner, Lehner y Rajka, Jadassohn y Schaaff, Perutz, Brugel y Grunfeld, Podestà, Joltrain y colaboradores, Pasteur Vallery-Radot, los nuestros y los de Covisa y Gay, Prieto, etc., etc. Entre nuestros casos de urticaria para el frío, tenemos cinco especialmente estudiados desde el punto de vista alérgico. La urticaria en estos enfermos aparece, no por cierto dintel de temperatura, sino más

bien por un cambio de temperatura ambiente de cierta intensidad; en uno de nuestros casos, una mujer que se citó ya en páginas anteriores, no se pudo determinar experimentalmente la urticaria por aplicación de agua helada, y en cambio se provocaba si previamente se la calentaba bien el brazo y se hacía después la aplicación. Es lo más frecuente que estos enfermos nos refieran que solamente tienen sus accesos en el invierno, y esto puede ser ya una base de orientación del caso; lo más corriente es que la urticaria aparezca por las mañanas al levantarse o al salir a la calle, apareciendo también a otras horas, por ejemplo, al salir del teatro, del cuarto de trabajo, etcétera. Uno de nuestros casos era un enfermo tenido en el hospital por una esplenomegalia metapalúdica, que descubrimos la urticaria al pasar la visita y tenerle un rato fuera el brazo de la cama; el enfermo refirió que venía notando desde hacía clos meses que por la mañana, cuando salía de la cama, le aparecía una urticaria todos los días; pudimos observar, en una serie de ensayos sucesivos, que la erupción urticarial se limitaba estrictamente a la parte de la piel en contacto con el exterior. Otro de los casos era un estudiante que todas las mañanas, al ir a la Facultad en el invierno, tenía un ataque de urticaria en las partes descubiertas (manos y cara). La aplicación de hielo en el antebrazo en éste y en otro caso, provocaba con absoluta constancia una placa urticarial en el sitio de aplicación, que pudo demostrarse en el curso de una lección clínica.

En una mujer que hemos estudiado últimamente se sospe chó que el frío era la causa de la urticaria por la anamnesis. Solamente en dos momentos del día tenía su erupción: uno al levantarse, otro al acostarse. En el primero la urticaria era siem pre de las piernas. En el segundo, en cambio, de los brazos y hombros. La razón era ésta: la sensibilidad no es para la temperatura baja, sino para el cambio brusco a temperaturas inferio res. En el brazo puesto al agua helada no provocamos nada; ca lentamos próxima a un mechero una zona de piel, y al aplicar de pronto allí el frío brotó una urticaria y apareció leucopenia. Por eso, al acostarse, las piernas al aire no cambiaban de temperatura, en cambio sí los hombros y brazos. Por la mañana son, en cambio, las piernas sólo las sometidas al cambio de temperatura

Véase en la figura 85 la inconstancia de la hemoclasia provocada por el frío en estos casos.

Duke, cuyas ideas ya expusimos en el capítulo XIII, supone un defecto de la regulación térmica constitucional, explicando el efecto perjudicial del frío por tratarse de sujetos que fácilmente tendrían descenso de temperatura por la acción del frío; por nuestra parte, no hemos observado en estos casos esas irregularidades de temperatura sostenidas por Duke, y además, creemos tratarse, en los casos de urticaria "a frigore", de algo más local, puesto que hemos visto limitarse el brote al sitio en inmediato contacto con el ambiente; ya citamos antes el caso de esa mujer que al echarse de la cama por la mañana, tenía una erupción que dibujaba perfectamente el contorno de la camisa en piernas y brazos; este hombre últimamente citado tenía también la erupción limitada severamente a la porción del brazo que poníamos al descubierto. Es indudable que en muchos casos de sensibilidad al frío se ven trastornos generales simultáneos. Joltrain refiere la coincidencia de hemoglobinuria paroxística con la urticaria. Y el choque hemoclásico apareció muy típicamente en algunos de los casos publicados (Joltrain, Pasteur, Vallery-Radot, Lehner) y en alguno de los nuestros, aunque en cambio otras veces (casos de Perutz, Brugel y Grunfeld y en dos de los nuestros) faltara. Para nosotros, la crisis hemoclásica, como tenemos dicho, no evidencia otra cosa que la labilidad de la inervación vegetativa, y, por consiguiente, indica simplemente el grado mayor o menor de ésta; la prueba está en que la misma leucopenia puede determinarse en uno de nuestros casos, no solamente por el frío, sino también por la alimentación y la inyección intradérmica de proteínas; en un caso del mismo Joltrain aparecía la reacción hemoclásica, no sólo por el frío, sino también por una comida rica en grasas; la crisis en estos casos no es, pues, un argumento en favor o en contra de la naturaleza alérgica, sino simplemente una muestra de que la reacción "a frigore" en estos casos puede ser un fenómeno general.

Es interesante el examen de los datos de la exploración en el sentido alérgico de estos casos. Las reacciones locales al frío pueden en algunos casos determinarse sin más; ya hemos dicho

que en dos de los nuestros la simple aplicación de hielo determinaba primero un eritema, en seguida una placa elevada de tipo inticarial y al tiempo prurito; leucopenia y eosinofilia (sobie todo ésta, según hemos comunicado en otro trabajo, y trabajos de la escuela de Curchsmann) también aparecen a veces, aunque no constantemente. Otras veces, para provocar la reacción, es preciso, como en los dos citados casos nuestros, provocar cambio brusco de temperatura: calentar previamente la extremidad e inmediatamente aplicar el hielo. Pero en ocasiones la urticaria determinada por un enfriamiento general no puede provocarse por la simple aplicación local de frío; en un caso nuestro, enfermo con un ulcus gástrico, que al salir del teatro tenía una urticaria generalizada, podía ésta hacerse aparecer por un cambio general de temperatura; pero la aplicación de hielo en los brazos y antebrazos no provocaba ningún fenómeno local, en cambio. Puede también provocarse la urticaria en estos enfermos por un excitante anespecífico. Perutz, Brugel y Grunfeld han demostrado en un caso que la excitación electiva de las terminaciones nerviosas para el frío, merced a pincelaciones de mentol, determinaba igualmente una urticaria. En la mayoría de estos enfermos se prueba, además, una hipersensibilidad anespecífica de la piel; extractos de tejidos dan reacciones positivas, y la reacción de histamina es de más fuerte positividad en ellos; según Blackford, existe en los sujetos con urticaria al frío una hipersensibilidad a la histamina, no solamente local, sino también cuando se utiliza como criterio el descenso que la inyección de esta substancia provoca en la presión arterial (también Horton y Brown). En algunos casos existe, al mismo tiempo que la sensibilidad al frío, una sensibilización alimenticia; uno de nuestros casos era sensible al pescado, y se podía alternativamente provocar la urticaria de una u otra forma. Una hiperexcitabilidad de la piel al excitante mecánico (urticaria factitia simultánea) es casi la regla.

En cuanto a la transmisión pasiva, ha sido negativa en los dos casos en que nosotros lo hemos intentado; fué positiva, en cambio, en manos de Lehner y de Covisa y Gay-Prieto; tam bién llegaron a conclusiones negativas Jadassohn y Schaal. Liebner y Perutz, Brugel y Grunfeld.

¿Cuál debemos creer que es el mecanismo de la urticaria por el frío? Para nosotros, el proceso es debido a una hiperexcitabilidad del mecanismo reaccional de la piel al frío, aunque sea dudoso que este fenómeno sea alérgico en el sentido de una verdadera alergia para el agente físico. Los hallazgos de Perutz, Brugel y Grunfeld prueban que la excitación de las terminaciones nerviosas para el frío basta para determinar el brote eruptivo sin existir verdadero enfriamiento. Ahora bien: ¿puede suponerse que en estos casos la excitación de dichas terminaciones sea de un modo o de otro movilizar la producción de las mismas substancias específicas a las que se debe la respuesta? Lewis y su escuela (Grant y Harris) han probado la importancia fundamental que tiene la transmisión nerviosa por corto circuito (arco reflejo de Brugel) en conducción antidrómica por los mismos pequeños nervios de la piel en las respuestas al frío y otros agentes urticariógenos, suponiendo, desde luego, que por esta cadena se ponen en movilización las substancias en cuestión. El frío determinaría en todo sujeto los mismos resultados; pero el hecho de que en estos sujetos la producción de urticaria aparezca, denota, o bien una sobreproducción electiva frente al frío, o bien una mayor sensibilidad para las substancias determinantes. Parece lo más probable lo primero, puesto que la urticaria se limita estrictamente al sitio de aplicación, cuando en el caso de tratarse de una susceptibilidad orgánica a las substancias que pudiera liberarse la aplicación de frío aparecería una reacción más general-brote difuso-y no localizada. Lo esencial es, pues, un mecanismo vivo de respuesta en la piel; como en muchos de estos casos, otros influjos, además del frío, pueden determinar el brote, podría aparecer la sensibilidad al frío simplemente como manifestación de una piel anespecíficamente hiperreactiva por el hecho de una sensibilización anterior; en algún caso nosotros hemos hallado esta sensibilidad para el frío en sujetos que tenían una sensibilización alimenticia bien definida; en otros casos hemos visto una urticaria de causa física ceder con las dietas de eliminación, por lo cual pensábamos en nuestro trabajo de 1924 que, por lo menos, en muchos de estos casos la sensibilización a una substancia química era el punto de partida de la constitución irritable de la piel, que

secundariamente podía responder también a los influjos diversos (frío, afectos psíquicos) de la misma manera. Actualmente seguimos crevendo que en muchos casos de la llamada alergia tísica en realidad existe una modalidad alérgica de respuesta creada por una sensibilización anterior, en el que después un excitante físico-por ejemplo, el frío-puede actuar de desencadenante; los fenómenos de Bahnung de la respuesta refleja y el ensanchamiento de la especificidad que antes hemos estudiado en las alergias experimentales de la piel pueden dar razón del fenómeno. Pero al lado de estos casos los hay en los que la más minuciosa explicación no permite hallar ninguna sensibilización y la respuesta urticarial sólo se obtiene electivamente por la acción del frío. Aunque todavía no sean conocidas las substancias que el frío pone en libertad en el organismo, podría pensarse que lo mismo que la actividad muscular las origina, y así como en las investigaciones experimentales sobre las temperaturas extremas se ha probado un aumento de la toxicidad del suero, el enfriamiento ponga en circulación ciertos productos del propio organismo a los que secundariamente pudiera sensibilizarse el sujeto creando reaginas específicas que fueran las que algunos autores han transmitido pasivamente. Por el momento es imposible decir cuál de estas cadenas patogénicas debe ser aceptada:

a) Excitación de las terminaciones nerviosas: → liberación de substancias a las que el sujeto es sensible; → unión a las reaginas específicas; → brote urticarial.

O bien:

b) Excitación de las terminaciones nerviosas específicas → producción local de substancias no específicas (substancias H) en gran cantidad; → respuesta viva constitucional a éstas con brote urticárico.

El argumento único en pro de la primera hipótesis es la transmisión pasiva lograda en algún caso; pero es necesario depurar si se trata de una transmisión específica o no; en las experiencias de *Urbach* sobre la urticaria mecánica la transmisión pasiva parece lograda, pero el sitio inyectado se hace también sensible para otros influjos que el mecánico, lo cual indica la

anespecificidad de la transferencia; lo mismo ha podido ocurrir en los casos relatados; esto y el hecho de que en muchos otros casos varios autores no hayamos podido transmitir la hipersensibilidad quitaría valor al argumento; pero puede de nuevo argüirse que tienen mucho más valor dos transmisiones logradas que las restantes fracasadas, pues cabría la posibilidad de que las reaginas específicas no hubieran pasado en suficiente cantidad al suero circulante.

Estos argumentos, unidos a la mayor sensibilidad en general de la piel de estos sujetos, y la mayor sensibilidad que Blackford ha demostrado para la histamina, en estos casos podrían hacer aceptable la segunda hipótesis; y en ese caso la urticaria por el frío no sería propiamente un fenómeno alérgico. Pero mientras no conozcamos más a fondo las respuestas orgánicas al frío, y sepamos si existen o no substancias que puedan formarse por su influjo y a las que el sujeto pueda sensibilizarse, no estamos preparados para hacer afirmaciones rotundas sobre el mecanismo genético de esta clase de urticarias. Por lo pronto, ante un caso de urticaria al frío, es preciso un estudio perfecto del enfermo, averiguar otras posibles sensibilizaciones, estudiar los factores generales vegetativos (endocrinos, etc.), función hepática, etc., etc.

Urticaria por el esfuerzo o fatiga muscular.

Bastante obscuros son los casos de urticaria producida por el esfuerzo, constituyendo asimismo un importante problema biológico. En la literatura existen comunicaciones de diferentes autores (Joltrain de Gennes y Brien, Duke, Torök, Pasteur Vallery-Radot, Carrié y Blamoutier y Laudat, Lortat-Jacob y de Gennes, Arón, Ulrich, etc.). Nosotros hemos observado hasta el presente tres casos típicos, habiendo ya hecho referencia en el capítulo XIII a uno de ellos bien estudiado. Se trata de individuos que tienen urticaria persistente y en los que a veces espontáneamente el enfermo nos da la referencia de su relación al esfuerzo; después de un trabajo más fuerte, de un deporte, una carrera, un paseo, etc., aparece el brote típico de urticaria.

Nuestra más reciente observación es la de una joven estu-

diante de maestra que notó la primera urticaria un día tras una fuerte carrera para huir de la lluvia. Desde entonces se le repite siempre que se esfuerza; andar mucho, subir escaleras, el baile sobre todo, se siguen de urticaria. Todas las reacciones a aler-

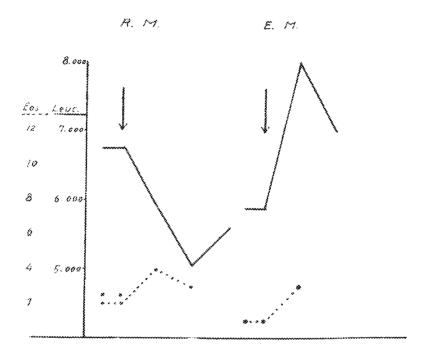


Figura 85.—Inconstancia de la hemoclasia por enfriamiento en dos enfermos con urticaria por el frío. En tanto en el caso R. M. al soltar la ligadura de la extremidad enfriada aparece la leucopenia, en la enferma Emilia Mena aparece más bien leucocitosis.

genos son negativas; el muy completo examen somático nada demuestra. La colemia es algo elevada. Glucemia baja (0,80). Galactosuria elevada después de 40 grs. La hemoclasia al esfuerzo es positiva. La recuperación del láctico es insuficiente y prolongada (véase la fig. 86).

Otras veces el sujeto sabe simplemente que tiene una urticaria, pero no sabe establecer la relación entre el esfuerzo y su aparición; esto ocurre en aquellos casos, sobre todo en los que el más mínimo esfuerzo es capaz de desencadenar el choque; Duke ha referido que simplemente diez flexiones pueden bastar para

desencadenar un acceso, o bien incluso el esfuerzo mental en lugar del físico. Según veremos, este autor ha establecido que en estos casos a lo que el sujeto es sensible es al calor, aunque sea al pequeño calor que un ligero esfuerzo muscular o el trabajo mental pueda producir, y lo coloca como un tipo I de la hi-

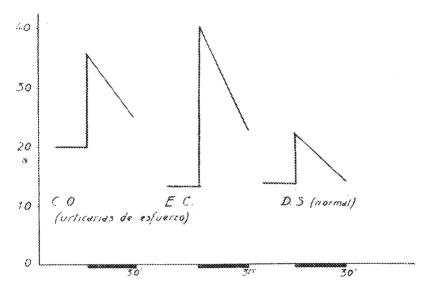


Figura 86.—La recuperación láctica en dos casos de urticaria de esfuerzo comparada con un caso normal.

persensibilidad calórica, para diferenciarlos de los que luego estimamos de verdadera sensibilidad al calor (tipo II), en los que es la aplicación local de calor en un punto lo que determina la reacción de urticaria. Importa a este respecto dejar señalado que en la observación tipo publicada por Duke el esfuerzo era capaz de desarrollar el brote; pero, en cambio, si al tiempo que el individuo hacía el esfuerzo estaba sometido a la acción del frío, el brote no aparecía; asimismo establece el hecho de tratarse de sujetos frecuentemente con mala regulación de las temperaturas y precisamente en las horas de madrugada, en las que la temperatura del cuerpo tenían su valor mínimo; la sensibilidad al calor sería máxima en esos momentos; aunque parezca a primera vista paradójico, el

autor ha podido ver que es en el otoño o en el invierno, cuando la temperatura del cuerpo tiene su mínimo, cuando estas reacciones son más fáciles de obtener por estar la sensibilidad al máximo. Recientemente. Duke coloca dentro del mismo tipo constitucional, y cree que debe explicarse por idéntico mecanismo, la sensibilidad al calor y la sensibilidad al esfuerzo. El hecho de que uno de mis dos enfermos con sensibilidad al esfuerzo lo fuera simultáneamente al frío, es lo que principalmente nos hace separarnos de esa unión posiblemente arbitraria: indudablemente en nuestros casos la sensibilidad al esfuerzo no era sensibilidad al calor, sino a las substancias que el esfuerzo muscular pone en libertad. La naturaleza alérgica propiamente parece más indudable aquí que en la sensibilidad para el frío; la reacción eosinófila por el esfuerzo, que hemos visto nosotros y también Duke, la crisis hemoclásica electiva al trabajo muscular (Ioltrain, Pasteur Vallery-Radot y colaboradores) y, sobre todo, la siguiente experiencia de *Joltrain*, lo demuestran. El autor liga la extremidad que trabaja, impidiendo en absoluto el reflujo venoso; el brazo se pone intensamente cianótico, más intensamente, como es natural, después del esfuerzo, pero, en cambio, no aparece erupción alguna, solamente cuando suelta la ligadura, al poco rato aparece una erupción urticarial acompañada de la reacción hemoclásica; en uno de los dos nuestros antes citados hicimos las siguientes observaciones: el esfuerzo muscular determinaba, desde luego, un brote de urticaria; ésta podía ser también determinada simplemente, provocando un éxtasis prolongado en el brazo por una ligadura, aun estando el brazo totalmente quieto; la cutirreacción en este sujeto era negativa a todo; la aplicación de calor y de frío no daba lugar a ninguna respuesta; las reacciones hechas con extractos musculares fueron negativas, y la aplicación de un lactato en la piel, que no producía nada en el sujeto normal, determinó aquí una reacción urticarial, y la inyección de una solución del mismo determinó una típica erupción urticarial. La figura 86 reproduce la resíntesis en dos de nuestros casos.

En vista de los datos existentes, parece que la aparición de la urticaria está ligada a la presencia de ciertas substancias en el lugar del esfuerzo, que autosensibilizan al sujeto y que sólo

cuando no existe ligadura que lo impida pasan a la circulación general, produciendo allí el choque; sin embargo, estas mismas substancias son las que aparecen durante la asfixia de una extremidad ligada. En posesión de estos hechos, y habiendo en tales sujetos una reacción eosinófila con choque general, puede aceptarse una verdadera alergia para las substancias de fatiga, o bien tomar como verdad un acúmulo excesivo de las mismas, con viva respuesta cutánea sin verdadera sensibilización estrictamente tal; Pasteur Vallery-Radot y colaboradores creen ver en la urticaria al esfuerzo el más típico ejemplo de choque con urticaria de naturaleza no alérgica, sino por simple labilidad (constitucional o por otra causa) de los coloides plasmáticos. Ya hemos discutido suficientemente en el sitio oportuno la sensibilización al esfuerzo. Para nosotros se trata de un acúmulo de ácido láctico al que el sujeto de reacción constitucionalmente viva responde con el choque; la acción urticariógena del láctico ya en el sujeto normal (v. Lewis) y los resultados de nuestras observaciones (hipersensibilidad al lactato, erupción por su invección, aparición después de la simple ligadura, asfixia, y más intensa por el trabajo muscular, etc.), nos autorizan para pensar así. Joltrain piensa que no sea el láctico, sino más bien otras substancias de las que engendra la fatiga muscular (las famosas kineotoxinas de Weichardt), las que sean capaces de sensibilizar al sujeto; según esto, se trataría también aquí de una urticaria alérgica frente a las kineotoxinas, verdadera autosensibilización, que no rechazamos por nuestra parte del todo, aunque más nos inclinamos a pensar en que el factor principal sea el ácido láctico acumulado. Desde luego que no bastaría con eso; nosotros hemos publicado numerosos tipos de enfermos que tienen una mayor fatigabilidad muscular y un defectuoso metabolismo del láctico, por lo cual éste se acumula en exceso en la sangre y tejidos, y en ninguno de estos casos hemos visto aparecer urticarias, fatigabilidad y aparición de urticaria; no son, pues, cosas paralelas; y debemos aceptar que en los individuos que tienen urticaria de esfuerzo hay una especial sensibilidad de la piel para el láctico; pero esta sensibilidad, ¿es específica y verdadera alergia?, ¿o es más bien una cosa anespecífica, actuando simplemente el láctico como irritante anespecífico de la

piel de reacción constitucionalmente viva? Es algo que no podemos contestar tampoco exactamente por el momento; la transmisión pasiva en nuestros casos fué negativa.

Otras alergias físicas productoras de urticaria.

El sol, la acción del calor, los rayos y la presión son capaces de causar urticarias, según prueban casos observados por diferentes autores. Un caso nuestro de sensibilidad a la presión es específicamente demostrativo:

Una señora de treinta y seis años nos consulta por indicación de un colega; durante un embarazo apareció un brote de urticaria intensa que le persistió luego, determinándose por la más ligera presión; llevar un niño sobre las piernas es bastante para que le quede la marca exacta del sitio de la presión en placa urticarial; un vestido que le apriete, un reloj de pulsera, etc., le determinan una urticaria exactamente limitada al sitio de la presión. Pasado el embarazo desaparece la urticaria y queda perfectamente; pero al repetirse los embarazos, en todos ellos tiene la misma urticaria de presión. Las reacciones efectuadas por nosotros no demuestran sensibilización alguna; hay una distonía vegetativa, dominantemente simpatónica, indudable. Hiperexcitabilidad notable de la piel al rayado y a la presión, apareciendo una típica urticaria factitia. Formamos el concepto de piel constitucionalmente irritable por labilidad vegetativa, acentuada por el desequilibrio del embarazo, y sobre ello una urticaria factitia muy viva. Se le trata simplemente con pilocarpina y calcio intravenoso y desaparece todo síntoma; el embarazo futuro es ya bien tolerado, sin reaparecer la urticaria. Un día, teniendo una afección de garganta, la aplican una inyección de suero, por si es difteria; tiene un choque anafiláctico típico, del que difícilmente la logran sacar con adrenalina. Gran urticaria después; luego sigue bien.

Este caso es demostrativo; su génesis sólo puede ser interpretada así: una piel irritable por sensibilidad larvada al suero (¿alguna inyección en la infancia?) se hace manifiesta por el desequilibrio hormonal del embarazo; el agente mecánico anespecíficamente determina la urticaria en la piel sensible. La sensibilidad al frío, al esfuerzo, etc., podría, como hemos visto, originarse en general de la misma manera.

Otro caso de observación reciente es el reproducido en la figura 87, pág. 763, en la que se ve el enorme efecto de la presión.

Urbach y Fassal han estudiado la urticaria mecánica llamada tardía; comunicaciones sobre urticaria mecánica existen numerosas en la literatura (Graham, Trost, etc.).

Mencionemos, por último, la llamada urticaria psíquica o emotiva; ya sabemos cómo todos estos paroxismos exudativos se influyen por el estado del sistema neurovegetativo, y es conocido el desequilibrio vegetativo de la emoción; aparte de esto, al estudiar el estado psíquico en general de los alérgicos se vió el papel que los reflejos condicionados y el Bahnung de los reflejos juegan en el desencadenamiento psíquico ocasional de todos los estados alérgicos. Pero ya allí dijimos también que habitualmente debajo del influjo psíquico vive una verdadera sensibilización substancial previa, sobre la que la emoción actúa, como el embarazo, la menopausia o la crisis del premenstruo, poniendo de relieve el estado previamente larvado.

Resumen de orientación diagnósticoterapéutica en las urticarias.

Aunque lo relativo a terapéutica de las alergias de la piel se escribe especialmente a continuación, queremos hacer, a modo de resumen, una indicación de cuál debe ser la posición nuestra ante un enfermo de urticaria.

Es, naturalmente, necesario un estudio de conjunto del enfermo: debemos primeramente fijar la atención sobre su periodicidad y los factores que puedan relacionarse con ella. Si padece matinalmente (sensibilidad al frío) en plena actividad (sensibilidad al esfuerzo); si solamente en ciertas épocas del año (sensibilidades, respectivamente, al calor, al frío, al sol, etc.; los polen, a ciertos alimentos de la época aquélla, al polvo de una casa que se viva eventualmente en ese tiempo); su distribución (en los sitios de presión—urticaria mecánica—, en los sitios descubiertos—urticaria al frío—difusamente, etc.). Exceptuadas las urticarias que hemos llamado genéricamente de "causa física", debe prestarse sobre todo atención al estado del aparato digestivo, faringe, senos accesorios, dentadura, etc., para exceptuar todas las causas bacterianas de alergia, que son, como sabemos, las más frecuentes causantes de urticarias. En seguida hacemos

un examen de sangre (eosinofilia) y las cutirreacciones, atendiendo, además de polvo, polen, polvos de la cara, telas (seda, hilo, lana), pieles, los diferentes alimentos, medicamentos que esté tomando el sujeto y bacterias. Si así no descubrimos la causa de la urticaria, deben hacerse cultivos de heces, sondaje vesicular, etcétera, haciendo después las cutirreacciones a las bacterias cultivadas. En caso de que aun así no hubiéramos descubierto la causa de la urticaria, un estudio más amplio del enfermo se impone aún (examen funcional digestivo, curva de glucemia, estado endocrino, metabolismo basal, etc.). Y por último, se recurriría a las dietas de eliminación, poniendo previamente al sujeto en ayuno de dos días para ver si esta simple medida corta los brotes de urticaria.

Las medidas generales (calcio, fármacos vegetatotropos, proteinterapia, peptonas, sufroterapia, opoterapia) y aparte de ello el tratamiento de la causa descubierta, serán los medios terapéuticos. En este último sentido la amigdalectomía o la extirpación de vegetaciones, el tratamiento del foco dentario o sinusal, el sondaje de vesícula, el tratamiento del padecimiento intestinal, la cura de expulsión de parásitos, la autovacunoterapia, la eliminación de los alimentos o medicamentos perjudiciales, la desalergenización de la vivienda, etc., etc., serán secuelas de lo que hayamos logrado averiguar en el diagnóstico etiológico. El estado metabólico (tiroides), de la función hepática (insulina, hidrocarbonados), de la calcemia, etc., deben ser simultáneamente atendidos, ya que, como tantas veces hemos repetido, aparte del factor específico, debe atenderse a la constelación de factores disponentes que hicieron fácil la sensibilización cutánea.

CAPITULO XXX

Edema angioneurótico.—Caracteres generales, analogías con la urticaria y naturaleza de la enfermedad de Quincke.—Fundamentos que demuestran su naturaleza alérgica.—Alergenos que pueden producirla.—Aspectos sintomáticos: formas cutáneas.—Las formas viscerales: edema glótico, edema de pulmón.—Localizaciones digestivas y génitourinarias.—Idem nerviosas (parálisis craneales y periféricas; hemiplejias; amaurosis; hipersomnia, meningitis).—Epilepsia y alergia. Vértigos. — Hidrartrosis intermitente. — Edemas subperiósticos.—Tratamiento de las alergias cutáneas.—Dietética.—Las dietas de Rowe.—Nuestras dietas de eliminación.—El método de las adiciones sucesivas.—Tratamientos medicamentosos etiológicos (específicos y anespecíficos) y fisiopatológicos.

El nombre de edema angioneurótico procede de Strubling, que aplicó este nombre al proceso descrito unos años antes por Quincke con el nombre de "edema agudo circunscrito de la piel", llamado también desde entonces enfermedad de Quincke, aunque según parece (v. Crowder) ya Milton unos años antes había estudiado y descrito este cuadro clínico. El concepto de esta afección ha variado notablemente en el curso de los siguientes años. Descrita primeramente como un cuadro caracterizado por la aparición de un edema albo circunscrito ocupando un espacio más o menos considerable de la piel de la cara o de los labios, de los párpados, de pies o manos, etc., que aparece

bruscamente, unas veces acompañado de un cortejo sindrómico general más o menos violento (vómitos, diarreas, incluso fiebre, taquicardia) y otras veces sin apenas síntomas generales, se ha ido viendo progresivamente que el mismo proceso puede afectar diferentes mucosas del organismo, dando lugar a síndromes viscerales de los más variados; Osler, Rapin, que han sido los primeros que han insistido en esta sintomatología visceral del edema de Quincke, trazan una gran variabilidad de posibilidades, toda vez que unas veces es el estómago, otras el intestino o el peritoneo, el aparato genital, el urinario, la laringe, el sistema nervioso, etc.; apenas si puede decirse que haya un aparato u órgano que no haya podido ser asiento en algún caso del proceso de edema agudo angioneurótico. Quincke, en una revisión hecha en 1921 del cuadro clínico de esta enfermedad, refiere casos de localizaciones diversas del proceso en cada aparato, haciendo también notar la frecuente coincidencia entre esta afección y otras (como jaqueca, urticaria tuberosa de Willan, etcétera), que indudablemente no son asociaciones morbosas, sino manifestaciones en diferentes lugares del mismo proceso esencial.

La separación hecha con respecto a la urticaria es asimismo un poco falsa; actualmente, en nuestro concepto, no debe aceptarse otra diferencia entre uno y otro proceso que de grado, por lo cual tiene apariencias a menudo muy distintas en clínica; pero a un análisis más profundo se ven las estrechas relaciones que ligan ambas enfermedades, hasta el extremo de poderse decir que son manifestaciones dispares, sólo en apariencia, de un mismo proceso que antes hemos llamado paroxismos exudativos de la piel y membranas. De una parte, la coincidencia clinica de urticarias y edema angioneurótico es indudable. En algunos enfermos sensibilizados a una substancia, al administrárseles ésta, aparecen esos cuadros graves de la anafilaxia humana; pues bien: en tales circunstancias vemos aparecer habitualmente urticarias grandes, placulares, asociadas con edema intenso en algunas regiones-sobre todo labios y párpados-y una serie de fenómenos viscerales (vómitos, diarreas, dolores, cólicos renales, polaquiuria o anuria, etc.), que interpretamos como edema angioneurótico visceral. En dos casos de sensibilidad para el huevo y en uno sensibilizado al polen de gramíneas hemos visto nosotros efectuarse esto. Ya hemos dicho antes, además, que hay casos de urticaria violenta, en la cual hay un cortejo sintomático general intenso: pues bien: dicho cortejo es manifestación del edema angioneurótico visceral. Las cosas que separan más vivamente la urticaria del edema angioneurótico en la clínica, para los autores que insisten en considerarlas como cosas abiertamente diferentes, son: el color rojo de la urticaria y el pálido del edema; la existencia en la primera y falta en el segundo de la unilocalización o plurilocalización respectiva y el tamaño de la zona afecta; pero en realidad, tales diferencias no son tan tajantes como se ha supuesto. El tamaño mucho mayor de la zona edematosa, aparece, sin embargo, en ciertos casos de urticaria también, en los que se habla de urticaria gigante (nombre también aplicado para el edema angioneurótico por diferentes autores); en determinados casos, tal es el tamaño alcanzado, que si no fuera por la simultánea existencia de placas más pequeñas, de papulitas pruriginosas y muy eritematosas típicas de urticaria, se hablaría de edema angioneurótico sin ningún reparo; a este respecto, pues, debe reconocerse que sólo hay una diferencia de grado. Pero también debe sentarse que el edema angioneurótico, aunque sea muy típico, por lo demás puede presentarse a veces, no como edema blanco, sino como edema rubro, semejante al de la placa de urticaria; yo he visto, sobre todo en un caso típico al que luego hago mayor referencia, sensibilizado al pan y a los pescados, aparecer brote de edema rojo como una placa urticarial, con una zona más pálida en el centro. En las historias del propio Quincke vemos casos en que él no vacila en incluir como edema angioneurótico y con el carácter hiperémico. En resumen: el edema angioneurótico no es sino una urticaria gigante localizada a un sitio determinado, aunque variable de uno a otro brote, en lugar de los elementos más pequeños y múltiples que caracterizan a la urticaria.

Por consiguiente, debemos aceptar que el edema angioneurótico es un paroxismo localizado en la piel o en las mucosas, o en cualquier otro grupo celular con vasos y tejido conjuntivo, que esencialmente es debido a un aumento de aflujo de sangre con hiperpermeabilidad capilar y aumento de exudación, que producen el edema localizado a la zona de respuesta o a la hipersecreción de un líquido seroso, a veces muy abundante, según el caso.

Naturaleza de la enfermedad de Quincke.

En el enorme grupo de síndromes que la enfermedad de Quincke puede constituir, se ha pensado, como es natural, en una génesis puramente nerviosa, o angioneurótica mejor dicho, desde el principio; por particularidades constitucionales o adquiridas por desequilibrio neurovegetativo, en fin, en determinados momentos aparecería el fenómeno relatado; el concepto del edema de Quincke como una "neurosis simpática" (Cassirer, Castellino y Pende, Bolten, etc.) ha dominado en los años de atrás, cuando estaban en la máxima boga los estudios sobre las enfermedades vegetativas. Por comparación con la urticaria y procesos afines, y sobre todo por la observación de casos concretos, en los que una idiosincrasia para determinado alimento, medicamento, etc., era capaz de producir el síndrome, es por lo que ha empezado a abrir camino la hipótesis "alérgica" de esta enfermedad. Para nosotros, el edema angioneurótico es "constantemente" una enfermedad genuinamente alérgica, tan ejemplar en este sentido por lo menos como el asma bronquial; otros autores (Duke, Rowe, Austrian, Menagh, Vaughan, Rackemann, etc., etc.) consideran asimismo el edema angioneurótico como una enfermedad alérgica; algunos otros suponen que esta afección puede ser debida a influjos alimenticios que actúan provocando el choque simpático, pero que en ocasiones la sensibilización alimenticia o de otro origen nada tiene que ver en su producción (Bolten, verbigracia); y, por último, existen algunos que creen que la alergia nada tiene que ver en el origen de esta afección, fundados sobre todo en el resultado negativo de sus pesquisas en los casos que vieron, o en haber observado otra influencia que les pareció decisivamente causal (por ejemplo, hipertiroidismo, etc.) (Drysdale, Piness y Miller, etc.).

Por nuestra parte, fundamentamos la creencia nuestra en los siguientes hechos:

- a) Coincidencia y equivalencia de esta afección con otras alergias.—En efecto: va hemos dicho antes que en el mismo individuo se ve aparecer muchas veces, como efecto de una misma causa, el edema angioneurótico y la urticaria o el asma o el coriza espástico juntos. En otras ocasiones, el mismo alergeno, verbigracia, un alimento, determina unas veces edema angioneurotico, en tanto que otras produce urticaria o asma, etc. Un caso nuestro de edema angioneurótico tenía alternando crisis de urticaria y crisis de edema, y en dos ocasiones (por tomar huevos sin saberlo, que era su sensibilizante), fuertes ataques de asma con urticaria y edemas simultáneos. Duke ha referido casos de presencia simultánea de estos padecimientos; y recientemente, Vaughan señala sobre todo un caso que tuvo al tiempo cefalalgia con meningismo, manifestaciones nerviosas periféricas, síndrome de Menière, hidratrosis intermitente, nistagmus, ambliopía, síntomas apendiculares, crisis de Dietl, obstrucción uretral e irritación vesical, urticaria, eritromelalgia, sinusitis, laringitis, crup, etc.
- b) Igualdad de signos generales y de hábito con los que hemos señalado como propios de la diátesis alérgica.—En efecto: en la génesis del edema angioneurótico existe un factor genotípico que si puede faltar, como ocurre también en otras alergias, es de muy frecuente existencia; en el capítulo correspondiente dejamos referidos casos en los que se ven alternar en los miembros de la familia diferentes alergias: jaqueca en unos, edema en otros, asma, etc.; al lado de éstos existen casos de aparición sistemática del edema en la misma familia en diferentes miembros; va hemos reproducido el cuadro de la familia observada por Crowder y Crowder, en la que esto aparecía especialmente manifiesto; otros casos han sido referidos por diferentes autores; por ejemplo, Ensors, en cuya observación, de 80 descendientes apareció el edema en 33; Schlessinger, Bolten, Fritz, Fairbanks, Mauriac, Wasson, etc., han tenido observaciones muy interesantes. Todas ellas demuestran la importancia del factor genotípico. El efecto de alteraciones funcionales endocrinas (hiper o hipotiroidismo, observaciones propias, Bolten, etc.) del ciclo menstrual (Quincke, Oppenheim, nosotros mismos) es de notar aquí como en el asma o en las

urticarias. La eosinofilia es un hecho casi constante, existente siempre en todos nuestros casos de presentación pura de la enfermedad. Todo los caracteres (vegetativos, reacción de la piel, etc.) son exactamente superponibles a los ya referidos en otras alergias, por lo cual no queremos insistir sobre ello.

- c) Observación de idiosincrasias verdaderas en las que el idiosincrasógeno o alergeno desencadena edema en lugar de otra alergia.—Casos de éstos son numerosos en la literatura y reconocidos por todos los autores.
- d) En la anafilaxia humana casual o de prueba aparece el edema típico igual que otras alergias.—Hace un momento me he referido a mis observaciones en este sentido; habiendo visto aparecer el edema angioneurótico típico después de la aplicación de huevos, o de la inyección de un extracto de polen, no podemos dudar que el choque alérgico puede manifestarse en la forma de edema angioneurótico alternativamente con otras alergias.
- e) Casos probados en los que se descubrió un alergeno determinado.—Los casos de Brown, Rowe y Richet, Rowe, Austrian, Duke, Vaughan, Kennedy, nosotros, etc., probando la sensibilización que permitía desencadenar a voluntad el acceso y cuya supresión condujo a la curación del caso, son de un valor definitivo.

Con lo anterior queda probado que el edema angioneurótico tiene los caracteres de las enfermedades alérgicas y el mismo determinismo clínico; que en enfermos sensibilizados, el choque provocado puede determinar el edema angioneurótico, y que se puede suprimir esta afección cuando, descubierto el alergeno, se suprime; parece que hay motivos más que sobrados para sostener el origen alérgico del edema angioneurótico, como ya lo hacíamos nosotros en nuestro libro de 1920. Ahora bien: cabe preguntar si todos los casos serán, en efecto, alérgicos, o si por otras causas puede determinarse o no el edema angioneurótico, sin que ello tenga nada que ver con la alergia. Ya hemos dejado en suspenso esta posibilidad para otras alergias; en el capítulo anterior lo hemos discutido por lo tocante a la urticaria, pero ya hemos visto que un análisis detenido ha demostrado que, aun en los casos en los cuales la etiología parece alejada de la

alergia (de causas físicas, bacterianas, etc.), se trata de una verdadera alergia con todos sus atributos y transferible pasivamente.

En resumen, debe aceptarse que en esta afección estamos frente a un proceso de la misma índole fundamental que la urticaria, igualmente alérgica, aunque quepa la posibilidad de que sin una sensibilización demostrada aparezca el cuadro, debiéndonos preguntar entonces si es que realmente no hay sensibilización ninguna, o que no hemos sabido hallarla aún.

Alergenos que pueden causar el edema angioneurótico.

Apenas si debemos hacer una enumeración detallada; en el capítulo de la urticaria hemos hecho una referencia detallada, que tendríamos que repetir aquí, dada la similaridad esencial y la equivalencia mutua de estos procesos. En efecto, existen casos sensibles a alimentos (leche, Kennedy, Duke, Rowe; trigo o pan u otros cereales, Vaughan, yo, Rowe; frutas, carnes, huevos, nosotros, Rowe y Richet, Menagh, Austrian, Brown, etc.). Nosotros tenemos varios casos en los que no pudimos filiar el alergeno causal, por insuficiente estudio principalmente. Hemos tenido cuatro casos sensibles al huevo, en uno de los cuales había también sensibilización al pan, y en otro a éste y a varios feculentos; al pan hemos hallado tres casos, en uno de los cuales la prueba de provocación era siempre brillantemente positiva. Dos casos eran sensibles a la leche, uno a los pescados, otro a la carne de cerdo (con jaquecas también). Una tenía su sensibilidad a una piel, y otra a los tejidos de seda. A su flora intestinal hemos hallado cinco casos sensibilizados, y tres a la flora bacteriana de su vesícula biliar. Aparte de estos 21 casos, tenemos varios no filiados, y otros que presentaron el edema circunstancialmente, siendo su dominante manifestación otra alergia, por lo cual se incluyen en otros capítulos (jaqueca, urticaria).

Tiene también aquí una importancia primordial la existencia de focos bacterianos que originan un estado de alergia bacteriana secundaria. Oberndorf ha señalado un caso curado después de la extirpación del apéndice; en un caso de Vaughan la extir-

pación del apéndice curó también el edema; *Menagh* ha señalado curaciones obtenidas por sondeos vesiculares con cultivo de bilis y autovacuna; *Barber* ha referido dos casos de edema angioneurótico curados con la extracción de dientes sépticos, etc.

En una palabra: los mismos factores etiológicos señalados en la urticaria deben tenerse aquí presentes; de la misma manera que allí, no deben olvidarse tampoco los factores secundarios coincidentes, que tanta importancia adquieren en el tratamiento.

Aspectos sintomáticos de la enfermedad: el edema cutáneo.

En unas estadísticas dominan los casos de hembras (Rowe, por ejemplo), en otros viene a ser la misma frecuencia (Quincke), en otros (la nuestra) domina en los hombres; parece que el sexo tenga poca influencia; sin embargo, todos estos paroxismos ya sabemos que hallan facilitada su aparición en las crisis endocrinas de la mujer. La edad tampoco tiene gran importancia. La aparición del fenómeno no fundamental, que es el foco de edema, se hace en algunos casos sin apenas sintomatología alguna; otras veces, en cambio, ésta puede ser incluso alarmante; depende principalmente del estado psíquico del enfermo y, sobre todo, de la participación visceral en el acceso. En uno de nuestros casos el sujeto no lo sabía, hasta tanto que se lo decían, si el edema aparecía en una zona muda o no visible por él; una enferma nuestra entra en nuestra consulta con un edema de la frente por el contacto con la seda, y ella no lo había notado hasta que se lo dijimos nosotros. En estos casos el edema puede instaurarse sin más que ocupar sitios muy diferentes de la piel, variando de unas veces a otras y llegar a adquirir un volumen variable; uno de nuestros casos llegaba a tener el brazo de unas dimensiones monstruosas; en otro caso muy curioso el edema, localizado en el pene, hizo adquirir a éste proporciones extraordinarias; en los párpados es lo habitual que oculte completamente el ojo; en la lengua puede imposibilitar el que ésta quede dentro de la boca, teniendo el sujeto la boca abierta completamente y saliendo de ella la lengua enormemente engrosada, etcétera. El edema en sí suele ser blanco; a veces su color no se

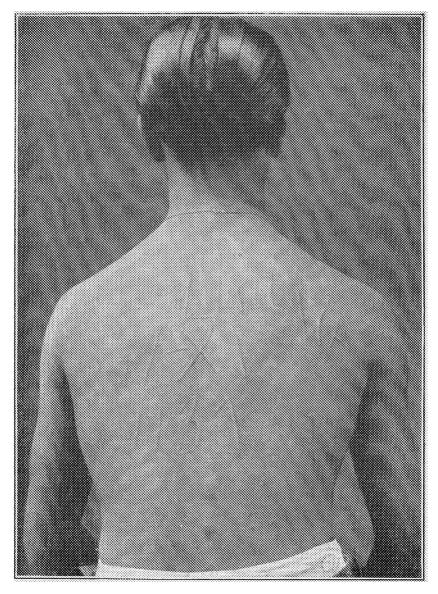


Figura 87.—Caso de urticaria mecánica, mostrando la respuesta con dermografismo elevado. (Obs. personal.)

diferencia en nada del tejido que le rodea, pero es más frecuente que esté algo enrojecido en la periferia y, en cambio, más pálido, con un aspecto especial, en su porción más central ("edema de porcelana"). En uno de nuestros casos el edema, rojizo como en la urticaria, aparecía en accesos precedidos de un ligero prurito y malestar general; en alguno de ellos tuvo náuseas, se ponía después un poco roja la porción afecta, en seguida comenzaba la mancha roja a elevarse, llegaba a adquirir un tamaño considerable, después comenzaba a palidecer, por último iba descendiendo, quedando la piel normal, todo esto en el decurso de unas cuatro a cinco horas. El tiempo de duración es, desde luego, muy variable; habitualmente se trata de unas horas (dos a cuatro y hasta seis horas), pero a veces dura más; en uno de nuestros enfermos el ciclo total se realizaba en veinticuatro a treinta y seis horas (en el de la figura 88 duraba hasta tres y más días); Quincke señala casos de varios días de duración; él llega a pensar que ciertos edemas crónicos de naturaleza ignota pueden ser también angioneuróticos, pero esto nos parece muy dudoso. La localización cutánea es muy variable, como hemos dicho, de preferencia, desde luego, la cara, los párpados, las mejillas (v. el caso típico de la fig. 88), a veces la frente; en una enferma de nuestra policlínica de Madrid, aparecía todas las mañanas el edema localizado invariablemente en la frente, llegando a adquirir el tamaño de una pelota grande. En las extremidades aparece también, ya constituyendo un edema localizado sobre la misma, va formando un edema difuso de todo un miembro; en el escroto y limitado al pene, como en nuestro referido caso, se han señalado a veces; asimismo en los labios, en la lengua y en el velo del paladar o en la úvula, que puede llegar a adquirir un tamaño alarmante. Los síntomas generales son escasos; el enfermo suele estar nervioso, intranquilo, signos derivados simplemente de la impresión emotiva; uno de nuestros enfermos nos refería que si no tuviera miedo no tendría la menor molestia. En algunas localizaciones (ojos, lengua) la preocupación es mayor y el estado psíquico del enfermo muy perturbado; en otros casos es el temor de un accidente mortal lo que produce todo el síndrome. Frugoni ha citado el caso de un enfermo suyo en cuya familia varios miembros habían muerto de edema de



Figura 88.—Edema angioneurótico facial de lado derecho. (Obs. personal)

glotis, que temía morir así de un momento a otro; se trasladó a la ciudad para estar cerca de los médicos, y llevaba siempre consigo todo el instrumental necesario para la traqueotomía; tuvo varios accesos de edema diferentemente localizados, acabando por morir, en efecto, de un edema de glotis. En buena parte los signos generales son, sin embargo, orgánicos, debido a la asociación con las localizaciones viscerales que citamos a continuación.

Localizaciones respiratorias.

Con especial frecuencia se ha señalado el edema de la glotis, produciendo estenosis laríngeas mortales en numerosos casos (Ensors, Crowder, Hallstead, etc.). Para algunos (Gruss, Waldbott), el edema angioneurótico de la tráquea o los bronquios podría ser causa de tos accesional con disnea; entre esta posibilidad y el asma bronquial no habría sino diferencia de paso. También se ha señalado la posibilidad de edema pulmonar mortal, localización simplemente del edema angioneurótico; merece la pena que citemos un caso que podría ser encasillado como tal:

Una señora casada, con varios hijos, que desde muy joven tenía corizas espásticos primeramente y después catarros de repetición de tipo claramente espástico, habiendo llegado a tener asma bronquial típico, aunque en accesos poco intensos en ocasiones diferentes; dos veces en su vida tuvo congestiones agudas de pulmón, que fueron acompañadas de una expectoración sanguinolenta; los médicos hallaban, según refiere, en esos momentos, una auscultación grave de tipo neumónico que de repente se resolvía por completo, quedando perfectamente. Nosotros la exploramos en época de intervalo; hallamos signos estetoscópicos de bronquitis media, y a rayos X no hallamos nada anormal; nada de corazón, riñón normal (curva de diuresis, urea en sangre, etc.), presiones arteriales normales. Se le recomendó una vacuna bacteriana, calcio, vida higiénica, etc.; poco tiempo después somos llamados a verla; tiene fiebre de 40° que ha aparecido bruscamente y con intensa disnea; hallamos todo el pulmón con disminución funcional, pero sin nada de percusión, sibilancias difusas, espiración prolongada; se piensa en un proceso agudo de pecho que ha producido una crisis asmatiforme; unas horas después aparece expectoración sanguinolenta; observada de nuevo, aparece una auscultación típica de edema de pulmón; sangría, ligadura de extremidades, etc., todo es ineficaz; en unos momentos la enferma muere de un edema agudísimo de pulmón. Se trata de un edema agudo aparecido

bruscamente, ligado a una crisis de tipo asmático en enferma alérgica con antecedentes de asma y coriza espasmódico, y de unas crisis agudas de congestión pulmonar en épocas anteriores de su vida.

Frugoni también ha citado casos de edema agudo de pulmón alérgico.

Localizaciones digestivas.

No hacemos sino mencionarlas ahora, puesto que en el capítulo siguiente estudiamos la relación entre alergias y síndromes digestivos. Rapin debió ser el primero que se ocupó de la posibilidad de un edema angioneurótico de estómago, explicando una sintomatología aguda con vómitos, náuseas, etc. Osler insistió mucho en el edema angioneurótico digestivo, que cree existente en el 34 por 100 de los casos de edema angioneurótico; él explicó la existencia de casos con síndrome gástrico o intestinal que pueden imitar el ulcus, apendicitis, colelitiasis, etcétera, sobre todo en los niños, pudiendo dar lugar a melenas intensas, verdadera púrpura intestinal que acompañaría al edema. Casos semejantes han sido después publicados por Morris, Hallstead, y más recientemente por Trimbell, en los que resalta la asociación de edema angioneurótico, hidrartrosis intermitente, trastornos digestivos intensos y agudos que sugieren la presencia de un síndrome quirúrgico, y melena a veces asociada a hematuria. La llamada por Staubli proctitis eosinófila, sería una manifestación asimismo de la alergia local digestiva. Duke, Harrigton y Rowe han insistido sucesivamente sobre la existencia de estos cuadros agudos que imitan el ulcus, la colelitiasis o la apendicitis, con sintomatología alarmante, que luego ceden espontáneamente, o bien que dan paso a una intervención quirúrgica en la cual se halla el edema localizado; así en algún caso de Crispín y de Harrigton. Desde entonces vamos sabiendo que cuando en la práctica nos hallemos con un síndrome semejante, sin signos directos de lesión orgánica, en personas que tienen brotes de urticaria de repetición, o edema angioneurótico, pensemos en la posibilidad de un edema alérgico visceral. En un caso nuestro así debió ocurrir. Se trataba de una señorita que había tenido manifestaciones alérgicas múltiples; entre otras,

urticaria en repetidos brotes; comenzó a padecer de estómago en forma de dolores intensos, que aparecían a veces en seguida de comer, y apenas le permitían tomar alimentos, sobre todo más adelante en que aparecieron vómitos de repetición; en dos ocasiones estuvo coincidiendo con dolores más fuertes, hematemesis fuertes, una de ellas tan intensa que puso en peligro su vida. La exploración no daba datos positivos de lesión orgánica; en el sondaje duodenal hallamos nosotros sangre que salía espontáneamente por la sonda; esto nos hizo pensar en un ulcus duodenal, a pesar de faltar signos radiológicos; pocos días antes, tratando de explorar su sistema vegetativo, le pusieron una inyección de adrenalina que puso en grave peligro su vida; para todos los medicamentos manifestaba una enorme hipersensibilidad; dos gotas diarias de bellafolina determinaron una intoxicación grave; con aspirina, piramidón, etc., le pasaba lo mismo. Se le intervino y en la operación no apareció nada patológico, salvo pequeños cálculos blandos pigmentarios con vesícula normal; duodeno congestivo, sin nada que explicara su síndrome. No he vuelto a saber más de esta enferma, pero reflexionando posteriormente, estoy convencido que se trataba de una manifestación visceral de alergia.

Aparato génitourinario.

Duke ha señalado la existencia de verdaderos cólicos nefríticos sin cálculos, debidos al edema angioneurótico de la pelvis renal; Vaughan señala casos de crisis de Dietl en enfermo alérgico simplemente por este motivo; Blaustein ha señalado un caso de edema de todo el aparato génitourinario. Polaquiuria, sintomatología de irritación vesical, que luego desaparece sin dejar rastro como cofenómeno de accesos de edema en otros sitios, ha sido observada por varios (los mismos, Duke, Vaughan, etcétera, la señalan).

En un caso de *Briggs*, el dolor agudo y el mal estado general hizo temer un accidente clínico de embarazo ectópico, hallándose simplemente en la intervención las trompas enormemente engrosadas en pleno acceso de edema.

Sistema nervioso.

Osler ha señalado la existencia de casos en los que, coincidiendo con otras manifestaciones de edema, apareció una sintomatología neurológica aguda, afasia y hemiplejias transitorias, posiblemente referibles a localizaciones nerviosas del proceso.

También Ullmann y Rad vieron casos de aparente meningitis serosa coincidente con edemas pasajeros de piel o mucosas visibles; Quincke mismo ha señalado en algunos casos síntomas de foco, indicando zonas edematosas de ciertas partes del sistema nervioso, bien de la corticalidad (Jackson) o de otros puntos (casos de Burgi y Renner); después numerosos autores han señalado casos semejantes. Unas veces aparece el cuadro en forma de meningitis serosa con hipertensión cefalorraquídea, papila de éxtasis, gran cefalalgia, etc., que luego curan sin dejar rastro (casos de Boumann, Bolten, Kennedy, etc.), que hace temer por tumor cerebral; en otras ocasiones el proceso queda sin duda más limitado, puesto que solamente se observa cefalalgia y astenia; esto es sin duda lo más frecuente; Duke, Vaughan, etc., han insistido sobre ello; en casi todos los casos de edema angioneurótico se notan fenómenos de este tipo en los accesos fuertes o alternando con ellos; las que luego estudiamos como cefalalgias alérgicas podrían ser consideradas simplemente como síndrome frustrado de la misma meningitis serosa alérgica y reveladoras del edema local (meníngeo, ependimario, etc.); el hecho de que aparezcan a veces durante los accesos de jaqueca signos de parálisis centrales reversibles, hablaría también en pro de esta hipótesis del edema causando la jaqueca o cefalalgia. Varios autores han hallado signos más intensos combinados; por ejemplo: Vaughan, en su caso complejo encontró, al lado de la cefalalgia, parálisis periféricas; May ha señalado un caso de hipersomnia de la misma índole, etc.

La asociación de estos síndromes con epilepsia ha dado paso a una hipótesis alérgica de la epilepsia; Grissienger vió epilepsia y edema accesional asociadas; Fère vió epilepsia asociada a hidropesía intermitente de las articulaciones, y otros autores (Pagniez y Lieutaud, Kennedy, Ward y Patterson, Howell, Duke.

Rowe y Richet, Wallis, Nichol y Craig, Spangler, etc.) han hallado fenómenos de sensibilización proteínica en los epilépticos asociados o no a otras alergias, que han hecho parar la atención en los últimos tiempos en la epilepsia como "enfermedad alérgica". No hay pruebas para poder sustentar esta idea en absoluto; más bien considerando la reacción epiléptica como expresión de una modalidad genotípica de respuesta (entre nosotros, Banús) bajo la acción de causas diferentes, cabe aceptar que en algún caso los accesos se desencadenen por una influencia alérgica, factor que deberá tenerse presente en la práctica, sobre todo en aquellos casos en los cuales exista una evidente historia alérgica o una coincidencia con otras enfermedades que hoy aceptamos como alérgicas.

Hemiplejias transitorias o monoplejias de tipo genuinamente cortical pueden ser manifestaciones de estados alérgicos. Los trabajos de Kennedy han sido fundamentales a este respecto, aunque otros hayan hablado también de la misma posibilidad (Osler, Duke, Rowe, etc.). En un caso suyo sensible a la leche podían hacerse desaparecer por su supresión todos los síntomas clínicos. Oppenheim y Cassirer han señalado neuritis ópticas, simple manifestación de un estado alérgico; en uno de los casos de Kennedy aparecía accesionalmente cefalalgia intensa asociada a pérdida transitoria de la visión en ambos ojos y ocasionalmente con una hemiplejia con caracteres de orgánica. También Rowe y Richet han citado un caso de ambliopía intermitente y otro de amaurosis, que se curó por la supresión de leche, centeno, frambuesa, plátanos y cerdo, a lo que era sensible. Los mismos autores han citado un caso de neuralgia braquial por sensibilización al trigo.

Aparte de estas hemiplejias transitorias que corresponden al edema local, sobre las que Kennedy, Osler, Duke, etc., insisten, debe recordarse la hipótesis hace poco expuesta por Westphal, según la cual ciertos casos de hemorragias cerebrales, poco intensas y en focos múltiples, podrían obedecer a una verdadera alergia vascular cerebral; no es por el momento sino una hipótesis, por más que pueda ser certera; en un caso nuestro hemos visto desarrollarse una sintomatología de ictus prolongado con exacerbaciones que parecían corresponder a nuevas hemorragias

y con signos de parálisis orgánica, primeramente de un lado, luego del otro, posteriormente en afasia, etc., en una enferma con jaquecas habituales y urticarias de repetición intensas en los meses que precedieron a las hemorragias.

El vértigo de *Menière* ha sido también visto por algunos autores como consecuencia de una sensibilización. *Oppenheim*, *Duke y Vaughan* han señalado esta posibilidad; en un caso nuestro de enfermo alérgico aparecieron unos accesos claramente filiables de vértigo auricular, que cedieron por la supresión de los huevos en la dieta, a los que dió una débil reacción positiva.

A parato locomotor.

La llamada hidrartrosis intermitente, a la cual se han dedicado por Schlessinger, Pulawski, Biering, y Miller y Lewis los más completos trabajos, no sería sino una localización del edema angioneurótico; se trata de afección poco frecuente; en nuestro país, que sepamos, además de nuestros dos casos, se han publicado uno de Jiménez Ontiveros y otro de Díaz Rubio. En estos casos es lo más habitual la asociación con otras localizaciones del edema, lo cual es va suficiente argumento en favor de la hipótesis alérgica. Por otra parte, en numerosos casos se ha podido demostrar la sensibilización existente (Duke, Miller, Vaughan, Morris, Nielson, uno de nuestros casos). Relación con la hidrartrosis y muy estrecha ofrece, sin duda, el llamado por Turnbull reumatismo anafiláctico; este autor ha podido probar en algunos casos de aparente reumatismo la existencia de una o varias sensibilizaciones alimenticias. Nosotros creemos que, dada la importancia fundamental que los procesos de alergia bacteriana tienen en la génesis del reumatismo poliarticular (Swift, Zinsser, Birkhaug, nosotros) entre estos casos y los de verdadera enfermedad reumática, hay una serie de síntomas comunes que son derivados de la reacción alérgica. Así, al lado de fenómenos directamente infecciosos (metástasis cardiales, renales, la misma miositis y sinovitis periarticular, etc.) e inflamatorios, hay algunos que miden la vivacidad alérgica de la respuesta en los reumáticos; el factor exudación articular es el principal de ellos, pues no solamente depende de la intensidad

de los fenómenos inflamatorios (sinovitis), sino de la vivacidad personal de respuesta. Los casos con grandes hidrartrosis sin fenómenos intensos de estado general, se acompañan de eosinofilia frecuentemente en nuestra experiencia y tienen una estrecha relación con las hidrartrosis accesionales puramente alérgicas.

Mencionemos, por último, la existencia de edemas múltiples subperiósticos, que ocupando huesos diferentes aparecieron en el único caso estudiado por Meyer-Hurlimann.

Otras formas viscerales del edema alérgico.

Sería agotador tratar de exponer todas las posibilidades sintomáticas. Recientemente se ha hablado, según dijimos, por *Proetz*, de falsas sinusitis alérgicas, simple expresión del edema de la mucosa sinusal. En el terreno de la oftalmología, aparte de los casos que ya señalamos de aparente neuritis óptica o de ambliopías y amaurosis transitorias por alergia (*Duke, Kennedy, Rowe y Richet, Oppenheim y Cassirer*, etc.), debemos recordar las observaciones de edemas de párpados y exoftalmos (*Schlessinger*), simple localización ocular del edema alérgico.

Ciertos fenómenos de hipersecreción que hemos observado en enfermos alérgicos creemos que deben interpretarse también como manifestación del edema. Así acepta *Rapin* para los vómitos abundantes de algunos de estos casos, de los cuales hemos visto ejemplos curiosos en sujeto con jaquecas; y las observaciones nuestras de "sialorrea accesional" y de "proctorrea accesional", de que luego hablamos, indudablemente alérgicas, corresponden sin duda a un edema local.

TRATAMIENTO ESPECIAL DE LAS ALERGIAS DE LA PIEL

Aunque hemos estudiado en esencia todos los métodos utilizables en los estados alérgicos al referirnos a la terapéutica del

asma, queremos hacer aquí algunas indicaciones especiales en el caso particular de las alergias cutáneas, aunque no estudiemos en detalle los métodos allí ya referidos.

Tratamiento dietético.

Ya hemos dicho que en ciertos casos el eczema, la urticaria o el edema angioneurótico están determinados por la sensibilización para un alimento determinado; en estos casos el tratamiento dietético es directamente etiológico. Muchas veces el enfermo mismo nos refiere espontáneamente esta sensibilización; otras la averiguamos a las primeras de cambio por las cutirreacciones o las intradermo; pero ya hemos dicho que muchas veces no se puede averiguar de primera intención cuáles son los alimentos sensibilizantes, y que solamente por medio de las dietas de exclusión llegamos a saberlo. En este sentido no debemos olvidar que, aparte de existir casos de estas enfermedades, en que el único agente causal es la sensibilización única o múltiple a alimentos, hay casos en los que influyen numerosos factores, y aunque hayamos determinado perfectamente las causas determinantes del proceso, si la afección no mejora suficientemente tendremos que averiguar si existe un factor alimenticio superpuesto. Muchas veces se olvida la importancia del factor alérgico, sobre todo en el caso de eczemas, que muchos autores consideran no alérgico, sobre todo en cuanto hallan algún otro fenómeno general que pueda influirle; recordando que tales factores son casi siempre factores accesorios que facilitan la sensibilización, pero que debajo de ellos se oculta una causa alérgica y que es esta muy frecuentemente alimenticia, comprenderemos la importancia que tiene cuidar estos factores en todo caso de las enfermedades cutáneas que hemos referido como alérgicas.

Los cuidados dietéticos pueden tener por objeto atender a factores especiales del caso, o ir directamente dirigidos a evitar la intervención alérgica de alimentos; señalemos las pautas principales en ambos casos.

Puntos de vista dietéticos fuera de la alergia.

Es indudable que en una gran cantidad de casos la dermopatía se beneficia de una alimentación en relación con el estado metabólico del sujeto. Por ejemplo, en casos de prurito o de eczemas en diabéticos manifiestos o en diabéticos larvados, cuyo factor diabético se ha puesto de manifiesto por un examen de la glucemia o de la tolerancia hidrocarbonada en régimen de prueba, el régimen dietético de diabetes es muchas veces la solución del eczema: de la misma manera existen casos en los cuales la hipoglucemia habitual tiene una importancia en el cuadro clínico; ya lo hemos señalado antes y hemos dicho que, de acuerdo con la opinión de Rost y otros, debemos tomar tal hipoglucemia como un estigma de la constitución alérgica, pero en tales casos un régimen rico en azúcares puede también ser útil. En los obesos la cura de adelgazamiento es indudablemente muy útil; y en sujetos desnutridos la cura de engorde puede tener el mismo efecto beneficioso. En aquellos casos en los que se descubre un estado de acidosis la cura hidrocarbonada-insulínica puede ser de gran utilidad; y asimismo algunos autores proponen actualmente las curas acidificantes (dietas cetógenas, por predominio graso-proteico, con disminución de hidrocarbonados) en ciertas afecciones alérgicas en las que la alteración del equilibrio ácidoálcali tiene importancia, tal como en la epilepsia, jaquecas principalmente, y lo mismo en eczemas, etc., que se acompañen de un estado de alcalosis.

Por último, y teniendo presente, como ya dijimos al hablar del asma, las relaciones que estos paroxismos guardan con el metabolismo purínico, que fundamentó las antiguas hipótesis de la diátesis úrica y de las relaciones entre el ácido úrico y estos estados antes llamados "artríticos", podría preconizarse la dieta pobre en purinas; asimismo deben proscribirse en general aquellas substancias que por ser ricas en bases amínicas pueden anespecíficamente actuar en sentido desfavorable sobre la dermopatía; me refiero a los alimentos histamínicos, pescados azules, mariscos, conservas, jamón o cecinas, embutidos, quesos fer-

mentados, carnes manidas y, en general, a todos los alimentos no frescos.

El estado del aparato digestivo debe ser otro de los guías esenciales en la terapéutica dietética de las dermopatías; corregir el estreñimiento, aparte de los medios farmacológicos, por la dieta rica en residuos (frutas, mermeladas, verduras, legumbres, etcétera); las grasas (mantequilla, sobre todo), cuyo desdoblamiento engendra ácidos grasos que despiertan el peristaltismo, aparte de su efecto colagogo puede ser útil y es en todo caso conveniente. De todas formas, los casos en que un padecimiento intestinal influye sobre una dermopatía, son, como dijimos, principalmente aquellos casos de dispepsia intestinal con hiperputrefacción dominante que se manifiestan a menudo por diarreas o al menos deposiciones blandas; mucha más importancia en este sentido "autointoxicacionista" tienen, contra lo que a menudo se piensa, estados que se acompañan de diarreas, que aquellos en los que existe un estreñimiento pertinaz. Ya en nuestro libro sobre autointoxicación intestinal hemos señalado la frecuente coincidencia en los niños de dermopatías alérgicas con diarreas fermentativas, y lo aclarábamos, o bien como consecuencia de una permeación anormal del intestino inflamado que entretiene los choques, o bien como resultado de la resta de álcalis, sobre todo de calcio, por los ácidos grasos formados en el intestino durante el proceso fermentativo, que necesitarían ser neutralizados La dieta principalmente proteica y protectora de la mucosa, la administración neutralizante de cal (sobre todo carbonato), la adición de fermentos, etc., pueden ser de utilidad máxima. En los casos de hiperputrefacción, según se deduce de los estudios de Fischer, Rosell, Jiménez Díaz, Goiffon, etc., la dieta proteínica es también más eficaz habitualmente que las falsamente preconizadas a base de hidrocarbonados. En una palabra, el estado intestinal debe ser atenuado según el caso y con arreglo a los principios fundamentales de la dietética en esos procesos que, naturalmente, no es éste el sitio de repetir.

Ciertas supresiones sistemáticas en la dieta de los enfermos con eczemas o urticarias, cuyo buen efecto se ha venido observando de mucho tiempo (pan, leche, huevos, patatas), podría discutirse si en realidad constituyen cuidados dietéticos dirigidos contra un posible estado alérgico, o si el efecto de estas dietas se verifica por otros caminos que los de la alergia; aunque no esté decidido el caso de una manera absoluta, pensamos que su efecto es por la frecuente acción sensibilizante de estos productos y, en su virtud, los tratamos en el apartado siguiente.

Desde un punto de vista general diríamos, pues, que la dieta en estos enfermos debe estar privada de alimentos no frescos y en general de productos que contengan bases amínicas en mayor cuantía o purinas. Al mismo tiempo se acomodarán al estado metabólico del sujeto atendiendo principalmente al estado de la glucemia, obesidad o delgadez, tendencia del equilibrio ácidobase y estado de la función intestinal. Curas de diabetes, de obesidad, de acidosis o alcalosis, de engorde, etc., al modificar el estado general actúan a menudo favorablemente sobre la dermopatía.

Remedios dietéticos desde el punto de vista alérgico.

En todo caso deberá naturalmente suprimirse aquel o aquellos alimentos que hayan dado reacción positiva, aunque sea reacción débil, pues en las alergias alimenticias (Vaughan) tienen más valor las reacciones débiles que en otras sensibilizaciones; si los síntomas cedieran con ello bastaría, pero en caso opuesto, para convencernos de la existencia o no de otras sensibilizaciones alimenticias, habrá que dirigir una investigación dietética especial.

Teóricamente, lo ideal sería someter al sujeto a un ayuno total; pero esto tiene en la práctica el siguiente inconveniente fundamental: para que el efecto del ayuno se manifieste es necesario que transcurra un tiempo que el sujeto no toleraría bien en ayuno. En los casos de eczema crónico rebelde, hasta lo menos diez o más días de supresión de los alimentos perjudiciales, no se llegaría a la desaparición sino después de lo menos ocho a diez días. En los casos de urticaria o edema angioneurótico, en que el efecto sería más rápido, se podría dar el caso de no aparecer erupción, pero se dudaría si era un intervalo casual o debido al ayuno; de todas formas, en estos casos un ayuno pro-

longado dos días como mínimo, si se trata de una urticaria crónica y diaria, puede orientar desde el principio; no siendo así, vale más seguir la pauta de las dietas de eliminación.

Las dietas de eliminación.

En las páginas anteriores hemos insistido en que los alimentos que más frecuentemente sensibilizan son los huevos, la leche, el pan y las patatas; teniendo esto presente, varios autores han propuesto desde el primer momento la institución de dietas privadas de uno o varios de estos alimentos. Alexander y O'Keefe y Rackemann han recomendado sistemáticamente la dieta privada de estos alimentos en las alergias; para mayor sencillez puede el práctico acudir a ella, y por esta razón damos después sus detalles; pero no debe perderse de vista que habiendo otros alimentos (carnes, pescados, patatas, frutas) a los que es también frecuente la sensibilización, puede no hallarse la verdad con esa dieta; además, ya hemos dicho lo frecuentes que son las multisensibilizaciones, y ocurriría que aunque el sujeto sea sensible a esos alimentos, puede simultáneamente serlo a otro que le estemos administrando; con la dieta en cuestión en un caso nuestro de un señor con un eczema no obtuvimos ningún resultado, averiguando además que estaba sensibilizado también a la carne de vaca. En un caso de estrófulo infantil que seguía con la dieta simple de eliminación, trigo, huevos, leche, los brotes seguían sucediéndose; la supresión ulterior de las patatas nos demostró que eran éstas la causa de la erupción. Casos semejantes podrían citarse muchos. Por todo lo anterior creemos, como Rowe, que es preferible emplear dietas de eliminación más amplia de alimentos. Principios esenciales de estas dietas deben ser los siguientes:

1.º Supresión absoluta de leche, pan y harinas de trigo, huevos y patatas; esta supresión debe ser absoluta; pequeñas cantidades de cualquiera de estos elementos pueden falsear los resultados; debemos instruir sobre ello al enfermo y hacerle saber que si alguna de estas cosas suprimidas entra en la dieta, es inútil todo el esfuerzo nuestro y todas sus molestias.

- 2.º Es preferible que la dieta sea más bien escasa; debe aconsejarse la perfecta masticación y comer más bien lentamente; la dieta se variará si el estado digestivo del enfermo lo aconseja.
- 3.º Debe vigilarse la pureza de los alimentos empleados; deben—en el caso de la carne y los pescados—ser frescos, para evitar reacciones anespecíficas que nos despisten.
- 4.º Cada dieta durará, por lo menos, diez días; solamente cuando a pesar de ese tiempo haya fracasado, debe cambiarse.

Las dietas ideadas por *Rowe* pueden servir de ejemplo, y las reproducimos a continuación; hay en ellas, como se verá, principios fundamentales muy utilizables; pero, en cambio, se trata de regímenes más bien desagradables, por lo menos, para nuestras costumbres.

Establece Rowe las siguientes cuatro dietas actualmente:

| Compuestas de | Dieta 1. | Dieta 2. | Dieta 3. | Dieta 4. |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------|--|
| Cereales | Arroz | Maíz | | Esta dieta es la dieta láctea exclusiva. |
| Pan | | | | |
| Carne o pescado | | Tocino | | |
| Vegetales | Lechuga Espinacas Zanahorias | Calabazas Espárragos Guisantes | Pamalachae | |
| Frutas y merme- ladas o jugo de | , , | Piña Albaricoque | Uvas Peras | ,, |
| | Azúcar | Azúcar Aceite de maíz | Azúcar | ,, |
| 77: | 1 | (Mazola) | (Wesson) | ,, |
| Varios | car de caña | Sal | Sal | ,, |

Rowe expone como ejemplos de menú para cada dieta a expensas de esos alimentos, los siguientes:

Menú para la dieta 1.

Desayuno.—Una taza de arroz cocido con media taza de jugo de peras; torta de arroz; confitura de peras, dos y media cucharaditas; papilla de arroz caliente, una taza con una y media cucharaditas de azúcar; dos medios melocotones con media taza de jugo.

Almuerzo.—Una ensalada con medio cogollo de lechuga, dos y media cucharadas de aceite y una cucharada de jugo de limón; dos chuletas de cordero (sin adiciones), una taza de zanahorias, dos tortas de arroz, dos medias peras con media taza de jugo; dos cucharadas de jugo de limón con dos cucharaditas de azúcar; cinco aceitunas maduras gordas.

Merienda.—Una taza de papilla de arroz con una y media cucharaditas de azúcar.

Cena.—Sopa hecha con caldo de cordero, una taza y dos cucharadas de arroz y zanahorias; ensalada con tres hojas de lechuga, media pera, tres cuartos de cucharada de aceitunas picadas y dos cucharadas de aceite. Cordero asado con media taza de arroz, una de espinacas, media taza de pudding de arroz con un melocotón, y limonada como la de mediodía. Aceitunas.

Por la noche, igual que a la merienda. (Calorías de la dieta, 2.751.)

Menú para la dieta 2.

Desayuno.—Una taza de puches de maíz con jugo de albaricoque (media taza); dos y media cucharaditas de confitura de piña y albaricoque; una torta de maíz con unos chicharrones; ciruelas.

A media mañana.—Una taza de caldo de pollo con un cuarto de taza de guisantes y espárragos y tres cuartos de taza de harina de maíz.

Comida.—Ensalada, con una alcachofa y dos cucharadas de aceite de maíz (Mazola); dos trozos de pollo, guisantes, torta de maíz; una cucharadita de confitura de albaricoque y piña; albaricoques y jugo de piña.

Cena.—Sopa hecha con una taza de caldo de pollo, una cucharadita de harina de maíz, un cuarto de taza de guisantes y espárragos; ensalada con cuatro ciruelas, dos medios albaricoques, un cogollo de alcachofa, una cucharada de aceite (Mazola); medio pollo asado con tocino; una taza de espárragos; una cucharadita de confitura de piña; una tarta de maíz; una raja de piña. (Calorías, 2.568.)

Menú para la dieta 3.

Desayuno.—Arroz cocido con jugo de melocotón; pan de arroz y centeno; confitura de melocotón; un racimo de uvas; una cucharadita de jugo de tomate con una cucharadita de azúcar.

Comida.—Medio tomate, un cuarto de taza de judías verdes, dos cucharadas de aceite de semilla de algodón (a. Wesson) en ensalada; un beefteck con media taza de arroz, una taza de remolachas, un trozo de pan de arroz y centeno; confitura de uvas, dos y media cucharaditas; dos medios melocotones.

Cena.—Tres cuartos de taza de caldo de buey; ensalada con un cuarto de taza de remolachas, medio tomate, una cucharadita de aceite Wesson; un roast-beef con judías verdes; pan de arroz y centeno; dos cucharaditas de confitura de uvas; dos medias peras; una taza de jugo de uvas con una cucharadita de azúcar. (Calorías, 2.338.)

Notas adicionales: copiamos a continuación alguna receta muy útil que da el autor para preparar las tortas de cereales, por la necesidad que se tiene de prescindir en absoluto del pan y de la harina de trigo, tanto si se siguen sus dietas como si se emplean modificadas:

Preparación de la torta de arroz.—Se necesitan:

- 2 tazas de harina de arroz.
- 3 cucharaditas de polvos de levadura.
- 2 cucharadas de manteca de cerdo.
- 1 cucharada de azúcar.
- 1/2 cucharadita de sal.

Cerner los ingredientes en seco y mezclarlos en la manteca de cerdo; añadir agua para hacer una masa firme; poner en un molde de torta en horno caliente.

La papilla de arroz.—Cociendo el arroz a masa blanda, añadiendo agua hasta obtener consistencia de crema espesa, y azúcar y sal, al paladar; se le puede añadir jugo de piña o caldo de cordero; caliente, se sirve como sustituto de la leche.

Pudding de arroz y melocotón.—Puede, en lugar de arroz, hacerse también con tapioca o maíz, dos medios melocotones cocidos, media taza de jugo de melocotón, media de arroz cocido y dos cucharaditas de azúcar. Añadir azúcar y jugo de melocotón al arroz, cocer tres minutos, añadir pedazos de melocotón, enfriar y servir.

Torta de maíz.—Se emplean: media taza de harina de maíz; media cucharadita de sal; media taza de agua hirviendo. Cerner la harina con la sal, añadir agua hirviendo y hacer una mezcla firme; désele la forma de galletas delgadas y póngase en el cacharro engrasado con manteca de cerdo al horno caliente diez o veinte minutos.

Pan de arroz y centeno.—Se emplean:

- 1 ½ taza de harina de arroz.
- ²/₃ de taza de harina de arroz.
- 1/2 cucharada de sal.
 - 6 cucharaditas de azúcar.
- 10 cucharaditas de polvo de levadura.

2 cucharaditas de aceite de olivas. $1\frac{1}{2}$ taza de agua.

Póngase en horno moderado durante unos cuarenta minutos.

Nuestras dietas de eliminación.

Las dietas de Rowe, aunque estemos conformes con sus fundamentos esenciales, no son bien aplicables a nosotros, como se acaba de ver. Por esto, nosotros hemos propuesto las tres siguientes, que se emplearán sucesivamente:

| Contiene. | Dieta I. | Dieta II. | Dieta III. |
|------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| Frutas | Uvas y peras | Melocotones, man- | |
| | | zanas | Uvas, manzanas. |
| Pescados | Merluza y len- | | |
| | guado | Nada | Merluza y len- guado. |
| Carnes | Nada | Cordero y pollo | Cordero y pollo. |
| Verduras | Lechugas y esca- | | |
| | rola | Guisantes, espina- | , |
| | | cas | Nada. |
| Feculentos | Arroz, harinas de | | |
| | arroz y centeno. | Judías, lentejas | Nada. |
| Pan | Arroz y centeno | Centeno, harinas | |
| | | de centeno y | |
| | | maíz | Pan y harinas só- |
| | | | lo de maíz. |

La disposición de las comidas con arreglo a estas dietas puede hacerse según el gusto de cada cual; lo que debe advertirse reiteradamente es la necesidad de no emplear otras cosas que las aquí dispuestas, aparte de sal y azúcar, en la condimentación de los alimentos. Es necesario, pues, disponer de harinas muy puras de centeno o de maíz y de arroz para preparar el pan y sus sustitutivos, lo cual puede hacerse según las recetas que hemos copiado antes.

Ejemplos de menú: para la dieta I:

Desayuno.—Arroz cocido en blanco; uvas; torta de centeno.

Comida.—Un caldo de pescado; merluza al horno o cocida; arroz; ensaíada de lechuga o escarola; pan de centeno.

Merienda.—Un pudding de arroz hecho con pera. Cena.—Pescado, ensalada y uvas.

Para la dieta II:

Desayuno.—Solamente fruta (melocotones o manzanas). Comida.—Puré de judías; cordero asado con guisantes; fruta. Merienda.—Fruta.

Cena.—Caldo de pollo; lentejas; pollo asado. Pan de maíz o centeno.

Para la dieta III:

Desayuno.—Caldo de pollo; uvas o manzanas.

Comida.—Cordero asado; lenguado al horno; uvas; pan de maíz. Merienda.—Fruta.

Cena.—Caldo de pollo; merluza cocida; pollo asado; uvas; pan de maíz.

El criterio principal que informa nuestras dietas es, en primer término, suprimir aquellos alimentos que son causa más habitual de sensibilización; en este sentido, estas dietas son, en realidad, casi en todos los casos de seguridad; puede, naturalmente, darse el caso de que el sujeto sea sensible a algún otro alimento aparte de los ya tenidos como más frecuentes y aquí suprimidos (leche, huevos, patatas y pan o harinas de trigo). En tal caso es mejor proceder, como hacemos en nuestras dietas, por supresión de un grupo de alimentos; así, la dieta I es dieta privada de carne; la dieta II, dieta privada de pescados, y la dieta III, dieta privada de feculentos y verduras. Si el sujeto se halla bien con la dieta I, pueden comenzarse las adiciones en el orden que luego ponemos. Si no se halla bien con ésta, posiblemente es sensible a los pescados, y pasamos a la dieta II; si con ésta se encuentra bien, se hacen las adiciones según la lista para completar el menú; si pasados los quince días no ha mejorado tampoco, cabe por exclusión que la sensibilización sea a los feculentos o verduras de las alimentaciones anteriores; en ese caso pasamos a la dieta III. Puede ocurrir, sin embargo, que aun con ésta los síntomas prosigan; entonces no tendremos más remedio que suponer que existe una sensibilización compleja a varios alimentos, que hay que averiguar por el método de las adiciones, que explicamos a continuación.

Estas dietas, aparte de estar ajustadas a nuestras necesida des, tienen una ventaja indudable sobre las de Rowe, y es la de ser más sistemáticas y eliminar grupos de alimentos sucesivos; en el caso de sensibilizaciones complejas no revelables por las dietas, éstas es menos probable que se revelen con las dietas anteriores. Otros tipos de dietas han sido propuestos; recordemos, por ejemplo, las de Dale y Thronburg, fundadas principalmente en la necesidad de administrar cantidades adecuadas de calcio y fósforo; no consideramos fundamental esta obieción. pues en los adultos, y para el tiempo de prueba, ese déficit no supone nada; y en el caso de los niños pequeños recurrimos en los primeros momentos, no a estas dietas que son irrealizables en ellos, sino a la leche artificial o a las modificadas, de que hablamos después; el déficit de sales puede llenarse por adición; de todas formas, es indudable que en los niños pequeños debe procurarse poder volver a la leche cuanto antes. También Watters propone nuevas modificaciones, habiendo estudiado Hopkins, Waater y Kesten su utilidad en los eczemas.

Nuestro método de las adiciones alimenticias sucesivas.

Llamamos así al sistema consistente en añadir sucesivamente alimentos y ver cómo se toleran; hacerlo sin sistema, como muchas veces ocurre, hace difícil el ensayo, y muchas veces no se logra averiguar nada. No cabe duda que se trata de un sistema pesado y largo, al cual el enfermo se cansa pronto de estar sometido; por esto no recomendamos comenzar por este método como ha propuesto Eyermann, sino que nos parece lo mejor hacer primero las dietas de eliminación, y si una vez hechas han fracasado, entonces hacer las adiciones; o ya si habiendo ido bien una dieta de prueba, se quiere ir aumentando el marco de alimentos y saber bien cuáles son los realmente sensibilizantes. Las adiciones las agrupamos en un orden que habitualmente seguimos, teniendo presente al trazar este orden dos factores fundamentales: de un lado, poner primero aquellos alimentos más difícilmente alergógenos, y dentro de ello, procurar averiguar lo antes posible si puede tomar algunos que, por ser fundamentales, conviene saber a qué atenerse con respecto a ellos, porque facilitan mucho las dietas. El orden que hemos propuesto es éste:

Orden de las adiciones.

- Carnes de ave o cordero, asadas o cocidas. (En caso de haberse comprobado ya antes la buena tolerancia para el aceite, también fritas.)
- 2. Pescados, grupo a) (merluza, lenguado, pajeles, pescadillas). Asados, cocidos o, en caso de tolerar aceite, fritos.
- 3. Legumbres (guisantes, lentejas y judías).
- 4. Arroz.
- 5. Patatas.
- 6. Pan y harina de trigo.
- 7. Leche.
- 8. Huevos.
- 9. Melocotones, uvas, ciruelas, manzanas, peras.
- 10. Carne de vaca, ternera y cerdo.
- 11. Plátanos, tomate, pimientos, cebolla, ajo, espinacas, acelgas, alcachofas.
- 12. Pescados, grupo b) (besugo, salmonete, sardinas, bonito).
- Crustáceos y mariscos (langosta, langostinos, cigalas, gambas, percebes, quisquillas, almejas, ostras).

Si el sujeto toleró bien la dieta I y se trata de ir aumentando sus alimentos, se irán añadiendo desde el número 1 de la lista, saltando, naturalmente, los números con alimentos ya comprendidos en la dieta.

Si no toleró la dieta I y sí la II, es indudable que los pescados entran entre los intolerables, y no se ensayará sino a partir del número 3 de la lista. Sujeto que toleró la III, no habiendo tolerado ni la I ni la II, era fundamentalmente sensible a feculentos, y comenzaremos el ensayo por el número 7, averiguando luego en especial qué feculentos eran los perjudiciales.

Puede darse el caso de que el individuo no haya tolerado ninguna de las tres dietas; en ese caso, como no puede empezarse sino con una base alimenticia que permita irse alimentando mientras hacemos las pruebas, lo más cómodo sería poner al sujeto en ayuno total o a leche; el primero tiene los serios inconvenientes prácticos que hemos señalado páginas atrás, y el segundo tiene el de ser tan frecuentes las sensibilizaciones a la leche. Por esto empleamos en estos casos las dietas de leches artificiales o analérgicas.

Leches artificiales y analérgicas.

El problema de tener una dieta desprovista de acción alergógena que substituya a la leche en los niños que no pueden aún tomar otra cosa, ha preocupado a algunos autores; con este motivo se han seguido dos directrices fundamentales: el empleo de substitutivos de la leche, o el transformar la leche, privándole de sus propiedades alergógenas.

O'Keefe y Rackemann dan una receta bastante buena, según ellos, para preparar dicha leche artificial:

| Harina de soja | 67,5 | gramos. |
|----------------|------|---------|
| — de cebada | 9,5 | |
| Aceite | 19,0 | |
| NaCl | 1,3 | |
| CaCO. | 2.7 | |

Se toman 6 cucharadas de esta mezcla y se ponen con 7 onzas de agua, emulsionando y agitando bien.

Semejantemente, Hill y Stuart han estudiado el empleo de la soja con este objeto.

En los niños o en las personas que no han tolerado bien ninguna de las dietas de prueba, aconsejamos el empleo de estas leches; y en caso de tolerarse, probar inmediatamente el empleo de la leche natural, que si se tolera, resuelve el problema alimenticio. La leche natural puede ser desprovista de sus propiedades alergógenas fácilmente por el calor; ésta es la que podemos llamar "leche analérgica". Según *Variot*, el calentar la leche a 108º con homogeinización subsiguiente, basta para privarle de su poder alergógeno; según *Kerley*, esto mismo se logra haciendo hervir durante seis horas la leche con adición de agua a medida que se evapora.

Si la leche calentada o la leche artificial son toleradas, debe probarse entonces la leche corriente.

Resumen de la marcha dietética a seguir para descubrir las sensibilizaciones alimenticias.

Si se trata de un caso de urticaria diaria, puede empezarse por el ayuno, que durará de dos a tres días; si después de esc tiempo no se obtiene mejoría, debe buscarse por otro lado; en el caso de eczemas, dermatitis o urticarias, intervalo mayor, etcétera, el método del ayuno no vale. En ese caso, si las cutirreacciones fueron positivas va para ciertos alimentos, se le pondrá al enfermo una dieta sin pan o harina de trigo, sin leche, sin huevos, sin patatas y sin los alimentos que dieran reacción positiva o dudosa; si las cosas marchan bien, puede ya tranquilamente irse haciendo las adiciones alimenticias para averiguar con seguridad los alimentos perjudiciales. Si con esa dieta el sujeto no mejora, se empieza con las dietas de eliminación, teniendo presente que menos de diez a catorce días no es bastante para saber bien si una dieta tiene efecto curativo o no. Se aplicarán sucesivamente las dietas I, II y III, quedándose en aquella que se tolere bien, y a partir de ésa, haciendo las adiciones progresivas; si es la dieta I, no habrá por qué pasar a las siguientes, sino añadir a partir de ésta, etc. Si las tres dietas fracasaron, entonces debe ponerse al enfermo a dieta láctea, empezando por leche artificial o analérgica y pasando luego a leche sin transformar (pero bien cocida); es a partir de la leche cuando deben hacerse las adiciones. Si a pesar de todo, el padecimiento no se modifica, podemos afirmar que la sensibilización alimenticia no toma ningún papel, y en ese caso hacer una dietética según las normas generales, poco privativa, como la trazamos al principio.

El tratamiento dietético de estos enfermos, como acabamos de ver, si quiere hacerse bien, requiere bastante paciencia y constancia por parte del médico y del enfermo. Con ello, sin embargo, hemos visto muchas veces curar eczemas antiguos muy rebeldes que no habían cedido a ningún medicamento.

Tratamiento medicamentoso.

Prescindimos de lo que puede llamarse tratamiento tópico, que tiene su utilidad indudable en los casos de eczema, y no existe, salvo desde un punto de vista sintomático (calmar el prurito), en la urticaria, por no corresponder tratarlos aquí. Desde un punto de vista general, el tratamiento de fondo en

estas enfermedades puede dividirse en tratamiento etiológico (específico y anespecífico) y tratamiento fisiopatológico (atendiendo a los factores coadyuvantes del padecimiento).

Tratamiento etiológico específico.

Comprende medidas que difieren según los casos, dependientes de los resultados que nos haya deparado la exploración diagnóstica y la índole de la enfermedad. Lo fundamental es la supresión del contacto con el alergeno. En los casos de eczemas y dermatitis tóxicas el interrogatorio de enfermo hecho con la debida atención y las pruebas de contacto y provocación pueden permitirnos averiguar las substancias que deben evitarse; cuando se trate de eczemas de contacto externo, la supresión del tóxico (plantas, metales, substancias químicas, ropas, elementos de tocador, etc., etc.) es indispensable. En casos alimenticios, la dietética, según las reglas antes expuestas. En el caso de alergenos del ambiente (polvo, polen, elementos animales, etc.), la desalergenización del medio o las curas en las cámaras libres de alergenos (según los datos que ya se dieron al hablar de la técnica de estos tratamientos en los asmáticos) son una parte fundamental de la terapéutica etiológica, sin la cual a veces no se puede obtener ningún beneficio. Lo mismo decimos de la cura de expulsión de parásitos intestinales y de la más frecuente necesidad (por su importancia etiológica esencial) de la supresión de focos infecciosos en el organismo (amígdalas, vegetaciones, dientes sépticos, colangias, procesos bacterianos intestinales, génitourinarios, sinusales, etc.), secreto muchas veces de la curación de eczemas, urticarias o edemas crónicos incurables. Todas estas medidas constituyen el grupo de las de "desalergenización", elemento fundamental que debe perseguirse principalmente en todo caso de alergia.

Al lado de la desalergenización debemos procurar la desensibilización, para evitar el padecimiento cuando no se haya averiguado el alergeno o cuando éste sea de tal naturaleza que no se pueda evitar el contacto o sea muy difícil lograrlo (ciertas afecciones cutáneas profesionales, alimentos importantes, etcé-

tera), o cuando las sensibilizaciones sean múltiples. Por otra parte, ya sabemos la tendencia que estos procesos tienen a aumentar progresivamente el marco de las sensibilizaciones, y esto hace desear variar, si es posible, la vivacidad reaccional del sujeto. El tratamiento desensibilizante es, pues, tan necesario casi siempre como la desalergenización.

Como tratamientos desensibilizantes específicos tenemos los mismos medios ya estudiados en el capítulo de terapéutica del asma. La desensibilización en los sujetos sensibilizados al polen o polvo del ambiente se hará como en aquellos casos; aquí también cabe, o bien la invección de grandes diluciones, cuyo título va aumentándose gradualmente según las reacciones observadas, o bien con las intradermos repetidas, verdadero choque específico desensibilizante; en cambio, el método de las cutirreacciones repetidas no ha dado nunca el menor resultado y no lo consideramos útil. En cuanto a la repetición de contactos en la superficie enferma o en otro punto de la piel para desensibilizar tópicamente en los casos de eczema, le consideramos perjudicial y contraindicado; las reacciones locales que se producen agravan el padecimiento notablemente, y aunque alguna vez se haya seguido de eso una desensibilización posterior, es lo cierto que casi siempre no solamente no se logra, sino que además se crea una hipersensibilidad más amplia.

La desensibilización por inyección hipodérmica o intradérmica, según los casos, tiene su máxima utilidad en aquellos en los que parece ser decisiva la alergia bacteriana. En estos casos deben prepararse vacunas. Estas pueden hacerse, y es lo preferible, partiendo de los cultivos hechos del propio sujeto (cultivos, por ejemplo, de los focos infectados de la misma piel; cultivos de faringe, del sondaje de vesícula, de las heces, etcétera); ahora bien: antes de efectuarse la vacuna se debe, en nuestro sentir, probar la sensibilidad cutánea para el cultivo de cada agente hallado, no empleándose sino aquellas bacterias que hayan dado una reacción positiva. Las vacunas deben ser de gran concentración, según aconsejábamos en el asma. Si no se hallan focos sépticos claros, pero existen probabilidades de que se trate de una dermopatía por alergia bacteriana (febrícula, ausencia de otros hallazgos, etc.), se puede directamente probar

la sensibilidad del sujeto por intradermos y por pruebas de contacto a cultivos muertos tenidos preparados y tratar de hacer una vacunoterapia a base de las bacterias con las cuales se haya obtenido reacción positiva.

Deben ser aquí también reseñados los métodos de desensibilización por ingestión; cabe llevarla a cabo de estas dos maneras: o bien por la ingestión en dosis progresiva del alimento o medicamento responsable hasta llegar a obtener una buena tolerancia, o bien haciendo preceder la ingestión de las substancias en pequeña cantidad antes de su toma.

En el primer sentido, "de acostumbramiento progresivo" o mitridatización, se trata de averiguar por administración de dosis mínimas, una que no dé lugar a reacción perniciosa alguna, e ir, a partir de allí, administrando diariamente dosis crecientes, manteniéndose siempre en un punto que no produzca síntoma alguno. Este método no es utilizable sino en los casos de reacción anafiláctica o idiosincrásica, manifiesta casi siempre por urticaria o edema angioneurótico; en los eczemas, en cambio, o en los casos de sensibilidad tórpida, el método no tiene verdadera aplicación. En dos casos de urticaria y en uno de edema angioneurótico por los huevos, hemos obtenido nosotros buenos resultados con este método. En uno de ellos asociado al asma. la sensibilidad era tan enorme que una migaja de torta hecha con huevo determinaba un paroxismo intenso; se batió una clara de huevo, se añadió agua hasta un litro, se mezcló, se separó la espuma (como en la preparación de suero artificial), y de aquel agua se empezó a administrar a gotas en dosis crecientes hasta llegar a una cucharadita bien tolerada; entonces se hizo una mezcla de clara de huevo y partes iguales de agua (batiendo y separando), y se empezó por una gota, que dió alguna pequeña reacción; se sostuvo la dosis bien tolerada, se fué luego aumentando, y poco a poco se llegó a conseguir la desensibilización. En los otros casos la técnica fué semejante, sin conocer detalles ulteriores de uno de ellos sino que está bien actualmente, y del otro, que tolera los huevos, no siendo en gran cantidad, en estos momentos. Finkelstein, y Richet, Laroche y St. Girons, han citado buenos resultados del método.

La ingestión previa de una dosis pequeña de 1: substancia

desensibilizante, fundada en la combinación de ésta con los anticuerpos (reaginas), con lo cual la dosis principal que venga después sería tolerada ya, ha sido propuesta por Pagniez y Pasteur Vallery-Radot, y empleada principalmente en Francia por varios autores. Se dan en una pequeña cantidad aquellos alimentos que no se toleran, y luego la comida que los contiene. Por ejemplo: en un caso de sensibilidad a los huevos se dan 6 gotas de clara y 6 de yema, y después la enferma pudo tolerar sin urticaria una comida con dos huevos. Depende esto mucho del grado de sensibilidad; hay enfermos que no toleran ni esas pequeñas dosis sin choque: esto es lo más corriente. A veces persiste el padecimiento, a pesar de que hemos creído separar el alimento perjudicial, y es por una ínfima cantidad de él contenida al descuido; 6 gotas de huevo en la mayoría de los verdaderamente sensibilizados al huevo bastan para provocar el choque urticárico o de edema. Ahora bien, se podría dar una dosis habiendo visto antes que era perfectamente tolerada. Por mi parte, no me atrevo a aconsejar el método sino en enfermos con sensibilización poco intensa: en los muy sensibilizados puede determinarse un choque peligroso.

Constituye seguramente un progreso en este sentido (aun no tengo experiencia directa) el método expuesto recientemente por *Urbach*, de administración previa de las peptonas específicas; por ejemplo: en un sensible a pescados y a patatas, una mezcla de peptonas de esos pescados y patatas un momento antes de la comida; el fundamento es el mismo que el de *Pagniez* y *Pasteur Vallery-Radot*, y ya estos autores lo han aconsejado también; pero ofrece la ventaja de que si estas peptonas tienen acción desensibilizante, en cambio no pueden provocar el choque específico. *Urbach* ha relatado recientemente efectos tan beneficiosos que hacen muy interesante el método.

Como es natural, la desensibilización peroral no tiene aplicación sino en el caso de alimentos y medicamentos, en los cuales, en cambio, la desensibilización por inyecciones es de más dudoso resultado; en el caso de medicamentos se ha podido desensibilizar a la quinina, a la aspirina y a la ipeca por este método de ingestión (Widal y Vallery-Radot, Labbé y Haguenau); el resultado de las inyecciones progresivas, bueno en al-

gún caso aislado, ha conducido muchas veces a aumentos de la sensibilización (S. v. Leuwen). En el caso de los alimentos, nosotros hemos intentado desensibilizar a una enferma con inyección de extractos de los feculentos a los que era sensible
por inyección, y si al principio pareció tolerar mejor, en cambio después desapareció toda tolerancia; es interesante hacer
notar que la enferma refería a cada inyección un sabor especial
indefinible de boca, y que después, cuando comía alguno de esos
alimentos, decía que "le sabían como las inyecciones".

Desensibilizaciones anespecíficas (terapéutica por los choques).

En el caso de que la desensibilización específica no se pueda lograr, o no sepamos a ciencia cierta cuáles sean los alergenos determinantes, o para el práctico que no haya podido averiguarlo y ha de hacer un tratamiento de fondo en estos casos, podrían emplearse los mismos métodos de choque anespecífico que hemos estudiado a propósito de las alergias respiratorias. Recordemos, pues, la terapéutica por las invecciones de vacunas (antitífica intravenosa, sobre todo), propidón, tuberculinoterapia, peptonoterapia (en sus diversas formas va estudiadas) o de otras substancias piretógenas (sufroterapia, flogetán, nucleinato sódico). Si el estado general del sujeto es bueno, y sobre todo en el caso de eczemas, es de elección la vacuna antitífica intravenosa, procediendo con mucho cuidado en las primeras dosificaciones. Si se teme al choque intenso por alguna razón, aconsejamos la terapéutica por el azufre en la forma ya expuesta; son estos dos los métodos que mejores resultados nos han dado y los que preferimos a todos los restantes también anespecíficos. Puede también emplearse la tuberculinoterapia, sobre todo si se juzga en aquel caso particular en que la alergia tuberculosa toma algún papel etiológico. En cuanto a los efectos de la peptonoterapia, yo creo que son inferiores a los de estas otras terapéuticas de similar fundamento.

La peptonoterapia per os, sobre todo en los casos de sensibilidad digestiva alimenticia, ha sido muy empleada por todos en estos años, a partir de la propuesta y de los resultados obtenidos por Pagniez y Pasteur Vallery-Radot; por nuestra parte, la empleamos a veces; pero, sinceramente, no estoy convencido de que haya tenido ninguna utilidad en ninguno de nuestros casos.

En cuanto a las autoseroterapia y autohemoterapia, tan empleadas, tampoco las considero útiles en absoluto, después de haberse hecho un vasto empleo de ellas; estoy convencido, de acuerdo con las experiencias de *Mino* y *Garlasco*, que son las modificaciones que experimenta la sangre en la jeringa o en la preparación del suero las que, haciendo en cierto modo heterólogo el suero inyectado, provocan las reacciones; en este sentido su efecto quedaría relegado al de una proteinterapia, menos eficaz que los métodos antes propuestos.

Medicaciones fisiopatológicas.

Están dirigidas a modificar directamente, no de fondo, la reacción del sistema vegetativo del sujeto; para ello se actúa, o bien sobre los factores que regulan esta reactividad, o bien sobre el complejo disposicional que caracteriza al sujeto. Son todas ellas medidas terapéuticas que o bien actúan sobre el sistema nervioso vegetativo, o bien sobre el sistema endocrino, o bien sobre el equilibrio ácido-base, el metabolismo, etc. Analicemos las que nos parecen más dignas de ello:

Medicaciones neurovegetativas.

Adrenalina.—En algunos de estos enfermos, sobre todo en los de edema angioneurótico o urticarias, el empleo frecuente de la adrenalina puede ser útil. Aunque varios autores no han visto resultados apreciables, otros (verbigracia, Rowe) aconsejan su empleo sistemático. Nosotros creemos que debe intentarse en los casos de urticaria o edema que no mejoran con nuestros esfuerzos terapéuticos y que tienen tendencia a una repetición muy frecuente. Recuérdese que empleado por la boca apenas si es activo, y que en tales casos es preferible emplear inyecciones de medio a un miligramo.

Efetonina y similares.—Como la adrenalina debe ser relegada a casos más agudos e intensos, puede emplearse en su lugar la efetonina; yo creo haber observado un efecto muy beneficioso de ella en un caso de urticaria crónica, en el que se obtuvo ya una mejoría antes de los tratamientos más vivos; y en general, creemos pertinente su uso en estos enfermos (véase también Kesten); lo mismo puede decirse de la

Pilocarpina (neopancarpina), de la que ya hemos hablado y nosotros hemos empleado en numerosos casos, habiendo observado un efecto indudablemente beneficioso de ella en un caso de edema angioneurótico y en algunos de urticaria.

La ergotamina (gynergeno Sandoz) en dosis de uno a tres miligramos, en vista de su efecto inhibidor de la actividad simpática, podría también emplearse; Decaux ha hecho su tesis doctoral sobre este tema, y varios autores (Babalian, etc.) han referido éxitos con la ergotamina en las urticarias, así como también se han visto en otras alergias (jaquecas). En casos de gran labilidad vegetativa, se deberán emplear dosis bajas y con tanteo, por producirse a veces, según nosotros hemos visto en un caso, reacciones desagradables; algunos autores se han ocupado del estudio de las reacciones ergotamínicas (Castillo de Lucas, entre nosotros).

Cloruro de calcio.—La terapéutica por otros productos de cal nos ha parecido menos útil por la boca (el lactato, gluconato, etc.) que la del cloruro mismo; se ha empleado mucho en las urticarias y accidentes afines; es una medicación que por sí sola es absolutamente ineficaz, pero de la cual se puede echar mano en combinación con los otros métodos más directamente activos. En ese caso las dosis deben ser altas y progresivas, llegando a los 10 gramos diarios. Más eficaz es el empleo del calcio en inyecciones intravenosas lentas (el cloruro, el afenil, el calcio Sandoz, el sanocal). En los casos en que las causas no puedan quedar aclaradas de momento y en aquellos en los que la labilidad vegetativa es manifiesta (neural, "piel hiperpreactiva, etc.), aconsejamos vivamente su empleo en series interrumpidas por otros espacios de tiempo de terapéutica de choque específico o anespecífico. En situación semejante creemos que debe colocarse la terapéutica por el

Hiposulfito de sodio.—Aunque en nuestra experiencia resulta un remedio inferior, el empleo per os no creemos que sea activo; debe hacerse en inyecciones intravenosas de la substancia muy pura en solución de agua destilada al 20 por 100, no esterilizada a más de 105°, y en inyección lenta para evitar las molestias de vértigos, ruidos de oídos, caloradas al rostro, etc., que a veces produce. Las dosis deben ser crecientes desde 1 c. c., doblando la dosis hasta llegar a 20 en caso de buena tolerancia.

Medicaciones sobre el equilibrio ácido-base.

Bicarbonato sódico; ya hemos dicho que muchas veces la reacción viva del organismo frente al alergeno está condicionada por una derivación del equilibrio ácido-base: en la mayoría de los casos en el sentido ácido. En una enferma sensible a varios alimentos y con una reserva alcalina baja, vimos desaparecer las crisis de urticaria aun con la misma alimentación, por la administración simultánea de bicarbonato sódico media hora antes de las comidas; Pasteur Vallery-Radot y colaboradores vieron desaparecer las crisis de urticaria al esfuerzo en un enfermo por la acción de las inyecciones intravenosas de bicarbonato sódico; ellos consideran el efecto debido a una acción anticlásica directa del bicarbonato sódico, de acuerdo con la sugestión de Widal; pero es dudoso cuál es el mecanismo de su acción, inclinándonos nosotros más a considerar su acción como sobre el equilibrio ácido-base. En todos aquellos casos en los que averigüemos un descenso de la reserva alcalina, o en las urticarias y eczemas de los niños con acetonuria, el bicarbonato per os o en intravenosas (solución al 4 por 100, y tindalizada o haciéndole pasar de estéril una corriente carbónica según el método de Magnus-Lévy) puede ser muy útil y debe ensayarse.

Las curas de hidrocarbonados e insulina.

Han sido empleadas por nosotros con gran frecuencia en eczemas, urticarias, etc.; sobre todo en los niños con crisis ace-

tonúricas, en aquellos enfermos que tienen una marcada polisensibilidad, en los delgados, en los que existen signos de disfunción hepática, etc. Nuestros resultados han sido tan buenos que aconsejamos en los casos antes enunciados, y sobre todo en los niños, hacer sintomáticamente este tratamiento asociado o alternando con los restantes.

Opoterarias.

Es inútil hacer una vez más mención de la necesidad de acudír a los factores endocrinos de la constelación etiológica; el hiper o hipotiroidismo, la hipofunción ovárica o suprarrenal, deben ser atendidas. Entre estas medicaciones debe señalarse la propuesta por Mayr y Moncorps con extractos desproteinizados de bazo; Paul ha hablado de "curaciones de eczemas crónicos en una sola sesión"; nosotros hemos visto curación absoluta en dos casos de eczemas rebeldes, mejoría otras veces, fracaso varias veces; entre nosotros, Barrio de Medina ha referido su experiencia cuidadosa del método con algunos resultados favorables.

Otras medicaciones.

En todo caso, los factores generales del sujeto, y sobre todo su estado digestivo, serán atendidos por los medios habituales, de que aquí no podemos hacer estudio.



CAPITULO XXXI

La cefalalgia cíclica (jaqueca).—Concepto y delimitación dentro de las cefaleas.—Caracteres esenciales.—Sintomatología del acceso.—Caracteres generales fuera del ataque.—Hábito, herencia, caracteres diatésicos y metabólicos.—Factores etiológicos.—Los desencadenantes (fatiga psíquica, crisis vegetativa).—Los alimentos: importancia y mecanismo de actuación. Intestino y jaquecas.—El hígado y las vías biliares.—Patogenia.—La cefalea cíclica enfermedad alérgica.—Tratamiento de las jaquecas.

Concepto de la jaqueca o cefalalgia cíclica paroxística.

La jaqueca, llamada también hemicránea, ha sido aislada desde hace mucho tiempo como entidad morbosa; en el transcurso de los años el concepto de la enfermedad ha variado notablemente: en tanto que para unos la jaqueca es una afección constitucional y hereditaria, para otros depende de numerosas circunstancias etiológicas que pueden determinarla, siendo más bien un síndrome que una enfermedad propiamente dicha. Todos los autores reconocen la importancia, sin embargo, de un estado personal de disposición a la enfermedad, de una diátesis en parte heredada y en parte influída por circunstancias posteriores, y de la unión frecuente de la jaqueca con otras afecciones, ya en el mismo individuo, ya en la misma familia, de las que obedecen también a un fondo diatésico: gota, reumatismo, neurosis, epilepsias, enfermedades digestivas, asma, ciertas dermatosis, etc., etc.

La primera dificultad está en la exacta delimitación del concepto jaqueca; las descripciones clásicas se apoyan, como siempre, en casos intensos y de bien recortada sintomatología, en los cuales aparece muy frecuentemente un gran cortejo sintomático, un aura casi siempre visual, algunas veces olfatoria, un síndrome abdominal (náuseas, vómitos, a veces muy abundantes y al final biliosos), dolores intestinales, a veces diarrea en la crisis y poliuria, y un carácter de dolor hemilateral (de aquí el nombre de hemicránea; en francés, migraine; en alemán, Migräne; en inglés, migraine, y para algunos neologistas, también en español, migraña (!)). La dificultad principal de delimitación es con otros dolores de cabeza de naturaleza abiertamente diferente que puedan presentársenos, y nada quizá tan complejo y de tan precisa sistematización como el problema extenso de los dolores de cabeza habituales. Hay que buscar, pues, ante todo qué es lo que esencialmente caracteriza a las jaquecas que permiten la separación suya de otros tipos de cefalea. En cuanto se ahonda un poco en el cuadro clínico de los enfermos de jaqueca se ve claramente que muchos de los síntomas clásicamente atribuídos a la jaqueca pueden no existir, y que el carácter de dolor en cuanto a intensidad, localización, duración y cortejo sindrómico es extraordinariamente variable; otros caracteres, en cambio, son constantes y, por consiguiente, deben tenerse como más propios del proceso.

El dolor es algunas veces muy intenso, tanto que el enfermo se encuentra anulado, incapacitado para cualquier ocupación, ni siquiera para la más leve atención sobre nada; es muy frecuente que tenga que recluirse, apartarse totalmente el jaquecoso durante su acceso; la luz, el más mínimo ruido, cualquier cosa que atraiga su atención es mal tolerada y exacerba todas las molestias. En otros casos, en cambio, el dolor es muy tolerable, aparecen molestias psíquicas, la misma intolerancia para todo, el mismo malestar inexplicable, malhumor, etc., pero el dolor en sí tiene poca intensidad; en algunos casos, incluso, como luego veremos, sujetos con jaqueca tienen accesos no dolorosos; los conocen porque sienten las mismas molestias generales y el mismo psiquismo que las veces de un ataque; sienten incluso cuando el acceso pasa por la vuelta a un estado gene-

ral normal; pero aquella jaqueca que "late en el comportamiento y la actitud psíquica del individuo" no llega a manifestarse por el dolor. El dolor tiene, pues, una intensidad variable; puede hasta no existir, reduciéndose entonces el acceso a la sintomatología psíquica o abdominal de los ataques dolorosos más frecuentes.

La localización hemilateral no es tampoco de carácter esencial; es cierto que rara vez otras cefalalgias tienen ese carácter de lateralidad y que frente a él hay que pensar en la jaqueca antes que en nada; pero no es menos cierto que si fuéramos a llamar jaquecas sólo a los casos de dolor hemilateral, excluiríamos a la mayoría de los casos de jaqueca que lo son propiamente. El mismo enfermo tiene unas veces dolor hemilateral y otras total, unas veces más bien frontal, otras parietal u occipital; hay gran variedad, no sólo de unos sujetos a otros, sino para el mismo individuo en diferentes veces. Gran cantidad de casos tienen durante su vida dolores de cabeza gravativos más o menos intensos, por ejemplo, frontales o extensivos a todo el casco craneal, etc., nunca hemicraneal, y sin embargo, el mismo cortejo general, las mismas características psíquicas, el mismo carácter cíclico, etc.; en una palabra, una verdadera jaqueca.

Si queremos definir los caracteres esenciales de la jaqueca verdadera, tenemos que prestar atención sucesivamente a los siguientes:

a) Ciclismo del dolor.—Contra otros tipos de dolor de cabeza, el de la jaqueca es un dolor cíclico; existen intervalos de perfecto bienestar; durante ellos el sujeto o no se queja de nada o de otras cosas; la cabeza está bien; en cierto momento y precedido de un "aura" prodrómica aparece el acceso de dolor de cabeza de localización variable, como hemos dicho, y de intensidad diferente; al acceso acompaña una serie de signos psíquicos que luego detallamos (depresión, amnesia, estado crepuscular, irritabilidad, fatigabilidad, etc.) y signos somáticos, principalmente digestivos (náuseas, vómitos, a veces dolor abdominal o diarreas); también nerviosos (parestesias, paresias transitorias, etc.); después de un espacio de tiempo variable comienza a mejorar; todo se va desvaneciendo para dar paso a un deseo de reposo que aboca a menudo al sueño; después vie-

ne un período postcrítico: el sujeto se halla no sólo perfectamente, sino mucho mejor que antes del ataque; muchas veces he oído decir a sujetos con jaqueca que son los momentos felices los que siguen a un ataque: optimismo, buen humor, actividad nueva, aumento de capacidad, etc. Este ciclo podrá estar en unos casos más manifiesto que en otros; podrá existir una anastomosis de accesos distintos en los casos más intensos, dando lugar a verdaderas temporadas de "mal de jaqueca", pero existe siempre, y el enfermo lo sabe reconocer perfectamente; como existe una crisis recortada en el ataque de asma o de coriza o de otras afecciones "paroxísticas" estudiadas en esta obra, igualmente la jaqueca tiene su ciclo característico, hasta el extremo de ser su carácter fundamental, de definición para nosotros, que le permite individualizarse de toda otra clase de cefaleas; de aquí que propongamos, por ser su carácter fundamental, el nombre de "cefalea cíclica o paroxística" para esta afección.

b) En todos estos sujetos se halla un fondo diatésico indudable; en su virtud, ciertas características somáticas y psíquicas se dan en estos individuos en los períodos interparoxísticos, de la misma forma que lo hemos visto en otras enfermedades alérgicas.

Como una afección recurrente o cíclica caracterizada por dolor de cabeza a veces hemilateral, otras difuso o de variable localización y acompañada de un cortejo sintomático especial del acceso, asentando en sujetos diatésicos y no correspondiendo a una enfermedad orgánica de la caja craneal, caracterizamos un grupo que debe llamarse "cefalea cíclica paroxística", que viene a corresponder al de la jaqueca cuando se hace exclusión de los caracteres accesorios y se atiende al hecho fundamental de su presentación paroxística por accesos.

Analicemos ahora más de cerca los hechos esenciales de su sintomatología.

La sintomatología del acceso.

El acceso es, como hemos dicho, un momento en el ciclo más o menos largo de todo sujeto afecto de la enfermedad; su

presentación se marca muchas veces por verdadera "aura". El aura es de naturaleza variable: en muchos casos es sensorial: otras veces es ya digestiva; a veces, con la máxima frecuencia en mi experiencia, hecho no atendido hasta ahora apenas, el aura es psíquica. El aura sensorial es las más de las veces oftálmica (de aquí el nombre de jaqueca oftálmica); se caracteriza por ambliopía, moscas volantes, zonas ciegas o escotomas, zigszags visuales, etc. Gowers hallaba el aura visual en el 50 por 100 de los casos; otros autores más modernos (por ejemplo, Jeliffe) la dan como igualmente frecuente, casi con fuerza de definición; pero algunos insisten en que es menor la frecuencia; Moebius (él mismo jaquecoso) habla de un 14 por 100 de frecuencia; Balyeat y Brittain, recientemente, sólo la hallan en el 9 por 100; nosotros hemos hallado este aura con una frecuencia próximamente como Moebius y Balyeat; falta muchas veces; también Eyermann insiste en que es cosa sólo existente en algunos casos. Otras veces el aura es olfatoria; nosotros la hemos visto por lo menos con tanta frecuencia como la visual; es un olor especial indefinible, que, sin embargo, anuncia la proximidad del acceso. Otras veces más que olfatoria, nasal; el enfermo acusa una sensación especial de obstrucción. Las náuseas y los vómitos que acompañan tan habitualmente al ataque constituído a veces le preceden.

Luego veremos que el síndrome abdominal de la jaqueca constituye una verdadera jaqueca abdominal, que puede incluso presentarse aisladamente; puede por esto explicarse que habiendo cierta independencia dentro de su correlación, el síndrome abdominal, precediendo a veces a la cefalea, constituya verdadera aura anunciadora del ataque. Con la máxima frecuencia hemos visto nosotros un "aura psíquica" sobre la que no han insistido otros autores; precede a veces en un día al ataque: el mal humor, la irritabilidad del carácter, las respuestas a veces explosivas, vivas, inadecuadas, acusan la proximidad de un ataque, cierto pesimismo, hasta embotamiento de las facultades mentales que refieren muy bien los enfermos inteligentes que se observan, amnesia, etc.

Precedido en el día anterior por estas manifestaciones, o un momento antes, el acceso sobreviene; muchas veces, de madru-

gada ya despierta el sujeto sabiendo que va a tener un acceso: una pesadilla, sueño incompleto, pero pesado, etc., son los signos del acceso que viene. Algunas veces en esta situación si el sujeto queda tranquilo, el ataque se aborta o evita; pero una excitación fuerte del exterior, una emoción, un despertarle brusco, etc., desencadenan el ataque. Con el dolor de cabeza todo se acentúa; la intensidad del dolor y su localización es, como hemos dicho antes, variable; los signos psíquicos se acentúan, y con ellos todo el malestar creciente; aparecen náuseas repetidas, en los primeros momentos secas; luego, casi siempre seguidas de vómitos, primeramente acuoso e insípido, a veces de una abundancia asombrosa; Rapin, Bolten, etc., han llamado la atención sobre esos vómitos tan abundantes, que nosotros hemos visto también muchas veces, hasta de dos y más litros en poco tiempo, que va sugieren una neurosis exudativa del estómago; la intensidad creciente del dolor le hace tomar, tras un carácter pesado, un carácter más gravativo, más molesto; palidez especial de la cara y cierta amimia, inexpresión, sudor a veces muy abundante y palidez limitada en los casos de disposición hemicraneal al sitio del dolor, son signos objetivos del acceso, a los que se suman la sensación de latido craneal que el enfermo refiere. A medida que el ataque progresa, los vómitos, persistentes, toman un carácter más bilioso, suele haber contra la palidez primera un enrojecimiento de la cara y a veces gran calor en la cabeza; Moebius ha insistido sobre el endurecimiento de la temporal en el sitio del dolor y el latido tenso. Si insistimos en estos hechos es porque son testimonio de los fenómenos vasomotores que se están dando y luego debemos interpretar.

Al mismo tiempo que los síntomas de dolor, fenómenos vasculares locales, estado psíquico y síntomas digestivos, aparecen otras manifestaciones generales; hay casi siempre taquicardia o extrasístoles (1), latido fuerte en la punta, elevación de la presión arterial, que yo he comprobado en los ataques, y sobre la que ya existen datos de *Quincke*, *Russel*, etc.; polaquiuria con poliuria, sobre todo al final, a veces de orina tan diluída que parece

⁽¹⁾ Recientemente hemos visto aparecer una traslación auricular en el acceso de un enfermo con jaquecas intensas.

agua ("urina spástica" de los clásicos). Al mismo tiempo la fórmula leucocitaria sufre variaciones, siendo la fundamental la eosinofilia, demostrada por Gansslen, y existente también en las secreciones del sujeto (en el vómito, Bolten). En la orina, aparte de la dilución, no suele observarse nada; algunos han hablado de acetonuria en las crisis; últimamente lo hemos investigado nosotros; rara vez la hallamos, así como, en cambio, la hemos visto algunas veces en los períodos interparoxísticos. Los Weissmann-Netter, que han investigado el equilibrio ácido-base en el acceso y fuera de él, hablan de un estado de alcalosis durante el ataque, comparable al que existe en el ataque epiléptico (v. De Crinis). Solamente en un caso de un colaborador nuestro, que se ha investigado, aparecía acetonuria alguna vez en el ataque, pero sin regularidad; más frecuentemente tenía la acetona entre los ataques y en muchos accesos no la tenía, en cambio. Considerar esta acetonuria como signo de acidosis sería un profundo error; en el acceso de jaqueca existe más bien alcalosis. y la acetonuria puede ser un fenómeno defensivo del organismo contra la alcalosis precisamente, según prueban recientemente estudios de Frank y colaboradores. Hay un estado de labilidad vegetativa; durante el acceso predomina sin duda el tono simpático, pero esto no es una regla fija tampoco.

Sintomatología nerviosa propiamente dicha existe en intensidad variable; hay un aumento de presión del líquido cefalorraquídeo, según he visto en un enfermo, al que hicimos punción lumbar en paroxismo intenso; Schuller ha demostrado la hipertensión intracraneal del ataque. Hay a veces, según insiste Voltmann en sus completas observaciones, afasias transitorias coincidentes con el acceso, a veces amaurosis; y ya es sabido que parálisis en el territorio de los nervios oculares se ven con cierta frecuencia (jaqueca oftalmopléjica) en los casos intensos, que suelen desaparecer con el ataque; en un caso mío la oftalmoplejia perduró hasta dos días después de la supresión del ataque. Estos síntomas de foco, unidos a la hipertensión intracraneana, son hechos que luego esgrimiremos en favor de la hipótesis de la jaqueca como edema paroxístico (angioneurótico) intracraneal (meninges, epéndimo).

La sintomatología abdominal es muy variable; si casi siem-

pre existen náuseas y vómitos, esto podría explicarse sin más por la hipertensión intracraneal misma; pero el síndrome es muchas veces más complejo. Por parte del estómago hallamos muchas veces una verdadera hipersecreción estimable por la enorme cuantía de los vómitos; no es una hipersecreción total de jugo, puesto que la acidez de dichos vómitos es más bien baja, dando la impresión de una hiperexudación gástrica, por lo que Rapin supuso ya un edema agudo del estómago, o sea posiblemente el mismo fenómeno en el estómago que el que simultáneamente se da en las meninges; la eosinofilia del extraído sería un argumento en pro, y al lado de ello, el hecho de que frecuentemente alternen en estos sujetos accesos de jaqueca y accesos de edema angioneurótico en otros lugares, sobre lo que ya insistió el mismo Quincke y nosotros en el capítulo anterior. Muchas veces hay también dolor, ya epigástrico, ya más bajo, intestinal o vesicular, rara vez intenso, más habitualmente en forma de pesadez o molestias vagas, y entonces puede coincidir con diarreas de tipo espástico, semejante al de la mixorrea colii, o con hipercolemia crítica del acceso que viene a sumarse a la hipercolemia, frecuentemente existente fuera de él; urobilinuria hemos visto nosotros en algunos accesos. Suponer que estos síntomas abdominales correspondan al choque simultáneo abdominal, verdadera jaqueca abdominal, lo han hecho varios autores (Bolten, Woltmann, Hunt, etc.) y lo aceptamos también nosotros.

Pero lo más interesante es la independencia que muchas veces alcanzan estos síntomas, hasta el extremo de existir sujetos con ataques abdominales que alternan o son "equivalentes" de la jaqueca cefálica; como quiera que residen en el mismo sujeto, que unas veces alternan y otras son simultáneos, que se acompañan del mismo ciclo general sintomático, no nos parece dudoso que su significación sea la esbozada. Algunos alimentos desencadenan en ciertos sujetos uno u otro tipo de acceso. Lo que sería más discutible es si los accesos semejantes que pueden presentarse en algunos sujetos sin jaqueca cefálica nunca son a considerar como "jaquecas abdominales" también o no. Hunt, recientemente ha hecho un estudio de esos estados, y no vacila en afirmar que esos casos de "temperamento bilioso", que tantas

veces vemos en las consultas y que ellos mismos se llaman a sí biliosos, con tendencia a los vómitos matinales abundantes acompañados de malestar, son propiamente "jaquecas" de manitestación abdominal. Afirmarlo rotundamente para todos los casos no me parece aceptable; existen enfermos orgánicos de las vías biliares, aquílicos, enfermos de insuficiencia renal, etcetera, que presentan esos mismos síntomas. Pero lo que sí me parece indudable es que entre esos "biliosos", con accesos de vómitos, acompañados o no de molestias locales, casi siempre con ellas, y con hipercolemia accesional y urobilinuria, son muchos de ellos casos de choque local, llámeseles o no jaquecas abdominales, y que en gran parte las disquinesias biliares de Westphal son accesos locales paroxísticos de naturaleza francamente alérgica. Varios autores (T. Brown, Mac-Clure y Huntssinger) han referido un aumento paroxístico de volumen, unido a mayor sensibilidad a la palpación del hígado, durante los ataques de jaqueca.

Después del ataque sobreviene una mejoría casi por crisis; si el acceso fué fuerte, el sujeto duerme, se tranquiliza, la presión y el pulso se regularizan, desaparecen los fenómenos vasomotores, y cuando despierta, se halla alegre, emprendedor, despejado como nunca; es este momento el único de compensación que propiamente tienen los enfermos de jaqueca frecuente.

Caracteres generales fuera del ataque.

Aunque nuestras observaciones de jaqueca son numerosísimas, la exploración completa metabólica, vegetativa, digestiva y alérgica la hemos hecho en 43 casos fundamento principal de nuestras afirmaciones.

Se ha hablado de una mayor frecuencia de jaquecas en el sexo femenino; en nuestra experiencia es esto lo cierto, hallándose un 63,5 por 100 de mujeres y un 36,5 por 100 de hombres; algunos otros han hallado igual número de casos en el hombre que en la mujer.

En cuanto a la edad de aparición, la jaqueca es afección de comienzo en la última infancia o en la adolescencia más bien;

nuestros casos se reparten así en la edad; 3 de uno a quince años, 28 de quince a treinta, 11 de treinta a cuarenta y cinco y 1 después de esa edad; los casos de Miller y Raulston aparecieron entre los doce y los cincuenta y un años, mucho más frecuente al principio. Auerbach insistió mucho en la presentación en la adolescencia; Allan también; entre los 68 casos de Mac-Clure y Huntsinger, en 65 la enfermedad apareció antes de los treinta años; es sabido que hacia los treinta-cuarenta años la enfermedad suele tener su mayor intensidad; después de ésta decrece; en las mujeres la primera época del climaterio lleva unida una reagudización; después la enfermedad va haciéndose menos intensa, los accesos cada vez menos frecuentes y, por último, llega a desaparecer espontáneamente; es una afección de la que se ha dicho que "se gasta al mismo tiempo que la existencia".

Hábito y jaqueca.

El hábito exterior de los jaquecosos sería, según Hahn y Stein, constantemene asténico, pero esto no es cierto; Kammerer habla de la diversidad de aspectos exteriores que nosotros no podemos sino confirmar, insistiendo si acaso en que con más frecuencia hemos visto precisamente la jaqueca en sujetos de tipo muscular o sanguíneo, y aun en pícnicos; pero sin considerar ligado el hábito externo a la jaqueca. Esto no impide, como vamos a ver, que la tendencia diatésica de los jaquecosos sea en cierto modo uniforme, lo que nos permite sospechar ya la influencia del factor constitucional.

Herencia.

No puede dudarse de la importancia de la herencia en estos enfermos; en buen número de casos hallamos, por el simple interrogatorio, el antecedente familiar; son además muchos los jaquecosos que no consultan porque consideran su afección como una cosa fatal, heredada. Pero como en otras afecciones, en las que parece jugar un papel un estado diatésico común a varias

afecciones que pueden entrelazarse en la práctica, conviene tener presente no sólo la herencia directa de jaqueca, sino de otras afecciones tenidas como afines; desde nuestro actual punto de vista, sobre todo, las enfermedades alérgicas.

Los antecedentes de jaqueca en la familia es, dice Schultze, lo único seguro en la etiología de esta enfermedad; casi todos (Woltmann, Eyermann, Rackemann, etc.) los autores modernos piensan lo mismo. Buchanan ha encontrado entre los familiares de sus casos de jaqueca la proporción de sujetos con jaquecas a individuos que no la tienen como 1 : 3. Allan, que ha investigado el mendelismo de la herencia de la jaqueca, halla pruebas en pro de la suposición por el análisis de 5.000 casos de jaqueca; cuando uno de los padres tenía jaqueca, los efectos en la descendencia eran el 63 por 100; si ambos progenitores, los efectos en la descendencia de 83 por 100. Leinig halla, de 146 casos, el factor hereditario en 114. Nosotros, de los 43 casos de jaqueca recogidos últimamente y sometidos a un estudio más severo y especial, hallamos antecedentes familiares de jaqueca en 22 (5070) de herencia indirecta, de otras alergias, en 7 y de epilepsia en 6 casos.

La frecuencia de otras alergias en la familia de los jaquecosos es importante de referir; los clásicos (Charcot, Trousseau)
ya lo hicieron notar. Gowers, Moebius, Strumpell, Curchsmann,
etcétera, han insistido sobre esta asociación por diátesis común;
en investigaciones más severas recientemente se ha confirmado
esta relación: Rowe halla historia familiar de otras alergias en
el 57 por 100; Balyeat y Brittain en el 45,4 por 100, y Eyermann
en el 47 por 100; cifras semejantes a las nuestras, por las que
podemos concluir que, aproximadamente, la mitad de los sujetos
con jaqueca tiene antecedentes de familia de otras alergias
(asma, edema, hidrartrosis, coriza, polinosis, colitis mucosa
espástica, urticaria, etc.).

Caracteres diatésicos de los afectos de jaqueca.

Se ha hablado por algunos (*Ulrich*) de una "diátesis de hemicránea"; otros han referido el estado disposicional de estos sujetos a la constitución hipotiroidea (*Lewy y Rotschild*, *Lau-*

denheimer) o vagotónica (Laudenheimer); pero las cosas no pueden resolverse tan esquemáticamente. Existen casos de jaqueca en hipotiroideos (hay 2 en nuestra serie), pero ni el hipotiroidismo basta, ni existe en los restantes casos; hay, en cambio (3 nuestros), casos con hipertiroidismo; la vagotonía constitucional ya no puede aceptarse; se trata siempre, como sabemos, de estados de anfodistonia o "estigmatización vegetativa" (v. Bergmann). En este sentido, en los jaquecosos existe indudablemente una labilidad vegetativa marcada en las pruebas farmacológicas, y en el examen de las respuestas elementales, indudables, nosotros la hemos visto constantemente en el acceso y en todos los casos examinados también fuera del mismo. Dicha labilidad se manifiesta a las pruebas farmacológicas, pero sobre todo en el metabolismo en la piel, en el aparato digestivo, en la sangre, etc. El metabolismo basal es de una gran variabilidad en estos sujetos; le hemos hallado naturalmente influído por la increción tiroidea, ya en el sentido de alza en 3 casos de hipertiroideos típicos con jaqueca, ya en el sentido de descenso manifiesto en los dos casos de hipertiroideos estudiados; pero en otros hallamos, sobre todo, una gran variabilidad; en uno de nuestros casos, en una medida le hallamos de (+15), en otra quince días después, de -3; en otra al año siguiente, de -14; las cifras de calcio y potasio en sangre son igualmente variables; en una dosificación hecha a ese mismo enfermo obtuvimos cifras muy variables; la cifra de glucemia es igualmente variable: más adelante nos referimos con detalle a nuestros resultados a este respecto. Las pruebas dermográficas fueron positivas en todos los casos; la exploración de la piel con morfina y adrenalina e histamina, de 30 casos probados fueron fuertemente positivas en 23, positivas débiles en 3 y normal negativa solamente en 4; la frecuencia del pulso, muy variable en relación con la postura y la respiración, arritmia sinusal, se halla frecuentemente; en 3 casos hemos hallado los estigmas típicos del hábito hipotónico, descritos en otro lugar. Es interesante hacer notar la misma labilidad existente en nuestra experiencia; en la respuesta vasomotora, la presión arterial experimenta oscilaciones espontáneas grandes; es muy frecuente ver en estos sujetos hipertensión cuando se les mide después de comer, e hipotensión manifiesta en

ayunas. El cambio de postura influye también la presión arterial; hemos explorado en 6 sujetos la hipertensión clinostática, hallándola positiva e intensa en 4.

Síntomas unidos a esta labilidad vegetativa son, sin duda, la cosinofilia y el estado del equilibrio ácido-base. La eosinofilia, a la que ya en 1892 se refirió v. Neusser, ha sido comprobada por Gansslen en el estudio de 42 casos; nosotros la hemos hallado también de 22 casos en 14 (8 casos entre 1-3 por 100, 4 entre 3 y 6 por 100, 6 entre 6 y 9 por 100 y 4 por encima), llegando en un caso excepcional (J. L. M.) a 19 por 100. Gansslen insiste en el valor demostrativo de esta eosinofilia, permitiendo incluir la jaqueca en una diátesis común con otras afecciones que también la manifiestan; nosotros la tomamos como indicio de la relación con los estados alérgicos.

El equilibrio ácido-base ha sido estudiado por los Weissmann-Netter (R. y S.) durante los diferentes períodos de jaqueca; fuera del acceso el sujeto tiene una tendencia a la acidosis, que se va haciendo derivada hacia un ph. normal y, por último, aproximadamente en las cuarenta y ocho horas previas al acceso aparece una alcalosis, que cede al desaparecer el ataque, para volver a nueva acidosis. Es, pues, un ciclo similar al de la epilepsia y sería un argumento más en favor de las relaciones entre epilepsia o jaqueca, de la que luego nos ocupamos. Coinciden con esto los hallazgos con hiperventilación tenidos por Muck, cuyo autor provoca típicos accesos en los jaquecosos por la alcalosis artificial de hiperventilación; nosotros hemos hecho la prueba 3 veces solamente; hemos logrado en un caso desencadenar un ataque a las tres o cuatro horas de la prueba; no sabemos si por la alcalosis o por el choque psíquico.

También desde el punto de vista metabólico se ha hablado de ciertos estigmas de los jaquecosos; S. v. Leeuwen y Zeydner probaron la existencia en la sangre de los afectos de jaqueca, como en otras afecciones alérgicas—asma, etc.—de una substancia que tendría una acción tónica sobre la musculatura lisa al igual que la pilocarpina. R. C. Brown ha supuesto que en los jaquecosos existe una alteración constitucional en el metabolismo intermediario de la albúmina. Según él, existe un núcleo tóxico en toda albúmina (rec. Vaughan), que es liberado siempre

en la digestión intestinal de los alimentos; dicho tóxico debe ser destruído en el metabolismo orgánico, pero en ciertos sujetos no se podría hacer esta destrucción por una anomalía funcional constitucional, y éste sería el caso de los jaquecosos con su padecimiento como manifestación de dicha toxicosis; el fundamento esencial de las ideas de *Brown* es el efecto, a veces magnífico, del tratamiento dietético, con exclusión de esas albúminas especialmente perjudiciales (huevos, chocolate, verduras, pescados, etc.); pero dicho resultado tiene una explicación más directa por el efecto alergógeno de la dieta, y precisamente sus casos parecen típicos de alergia alimenticia como causante de los ataques.

Creemos que será un hallazgo casual el reciente de *Margolis*, de pentosuria en el caso de jaqueca; existía un cierto paralelismo entre la intensidad de los accesos y de la pentosuria y debe ser por esto mencionado.

Desde el punto de vista psíquico existen una serie de estigmas en estos enfermos. Ya sabemos que existen trastornos en el ataque mismo a que antes hemos hecho referencia, y que desde simples manifestaciones afectivas que pueden ser intensas (apatía, depresión, emotividad, labilidad de carácter, humor explosivo, reacciones inadecuadas e incluso antisociales, etc.), pueden ser más profundas (amnesias simples o más intensas, estados crepusculares en el acceso o alternando con él y constituyendo verdadero equivalente) y constituir en ocasiones estados de psicosis transitoria (la llamada "psicosis de jaqueca"). Patrovich ha relatado un caso de asesinato cometido por un sujeto en acceso de jaqueca. Es interesante sobre el carácter en cierto modo cíclico de estos trastornos, su acentuación progresiva al marchar hacia nuevo acceso, su aparición en forma de aura prediciendo el ataque, su máxima acentuación durante el ataque mismo y la inversión completa después del ataque como si éste hubiera inmunizado al sujeto contra las mismas situaciones. En cierto modo recuerda esto algo que menos frecuentemente se observa en los epilépticos; desde luego, aunque el ciclismo éste se vea en la epilepsia más raramente, se ha señalado a veces; lo que es indudable es el estrecho parecido de estos trastornos psíquicos de los afectos de jaqueca y los de la epilepsia.

La relación entre jaqueca y epilepsia, expuesta ya por Gowers y Moebius, se ha sostenido por autores más modernos (Spitzer, en su monografía de jaqueca; Biswanger, en la suya de epilepsia, etc.). La frecuente coincidencia en un mismo sujeto de ambas cosas es indudable: nosotros tenemos 3 casos de jaqueca epilepsia sin lesiones orgánicas; uno de ellos es especialmente interesante; es un sujeto que tiene a veces accesos de jaqueca aislados, pero más habitualmente el proceso empieza por un aura psíquica que da paso a la jaqueca, y extensificándose se resuelve, una o dos horas después de comenzado, en un ataque epiléptico típico; en su familia existen casos varios de epilepsia y de jaqueca. Tileston ha mencionado la frecuente asociación en la infancia. Buchanan también ha visto este parentesco estrecho. El efecto terapéutico del luminal en ambos padecimientos es otro argumento esgrimido (Lichwitz, Stieflers, Strassburger, etc.). Naturalmente que una cosa es reconocer las estrechas relaciones que ligan estos padecimientos y otra decir, como se repite a veces, que la jaqueca es una modalidad sintomática de la epilepsia; esto no sería aceptable para nosotros, de acuerdo con Oppenheim, Strohmeyer, Bolten, etcétera. Ya sabemos que la epilepsia supone un componente genotípico fundamental (v. Banús) y que luego pueden influirla actuando de desencadenantes numerosos factores, entre los cuales están las mismas influencias alérgicas; en los epilépticos hay un factor vegetativo en el síndrome clínico que todavía no ha sido analizado tan despacio como a nuestro parecer merece; de aquí la fácil asociación de epilepsia con estados alérgicos, la disposición común no sería, pues, difícil de lograrse.

Tienen una importancia fundamental desde el punto de vista metabólico las alteraciones que se observan a veces en los afectos de cefalea cíclica en el terreno de la utilización hidrocarbonada y de las purinas. T. Brown ha distinguido un tipo especial de jaquecas, caracterizado por la difícil utilización de los carbohidratos; serían individuos en los que una alimentación rica en hidrocarbonados es capaz de provocar accesos que ceden a una dieta pobre en ellos. ¿Puede interpretarse esto en el sentido de una defectuosa utilización de carbohidratos, o más bien

la supresión de estos alimentos actúa, suprimiendo influencias alérgicas tan frecuentes en estos alimentos, o, por último-como quiere Barborka-, las dietas pobres en carbohidratos actúan por ser cetógenas y corregir el disturbio metabólico de la iaqueca? Nosotros creemos que el efecto no es único; una dieta acidificante, indudablemente, como luego veremos, debe beneficiar a los enfermos de jaqueca, modificando el terreno sobre el que se desencadena el acceso; es también seguro que en algunos casos actúa suprimiendo el efecto alergógeno de ciertos alimentos, como el pan y las patatas, que se cuentan entre los alimentos más activos en este sentido; pero hemos visto algunos casos en los que la curva de glucemia era alta, indicando mala utilización. En 2 de éstos, desde luego no diabéticos, aparecían esas curvas seudodiabéticas que tan frecuentes son también en nuestra experiencia en estados de disfunción hepática y en otras alergias (recuérdese lo dicho sobre urticarias y edema angioneurótico). Un caso nuestro nos fué remitido por un colega que suponía si el enfermo estaría sensibilizado al azúcar, porque ésta le determinaba sistemáticamente los ataques; en efecto, la supresión total del azúcar o la dieta pobre en hidrocarbonados le dejaba sin accesos, como en los casos de T. Brown; pero el enfermo mismo había observado que la dieta rica en hidrocarbonados, y sobre todo el azúcar mismo o los dulces, le provocaban accesos. La glucemia hallada fué de 1,4 gramos en ayunas y la curva de tipo alto y prolongado. En otro caso de jaqueca (A. O.) estudiado por García Donas en nuestro servicio, apareció la misma defectuosa utilización y el mismo efecto pernicioso de la dieta hidrocarbonada.

En 13 casos en que estudiamos la glucemia en ayunas, hallamos:

| A. M. 1,02 | D. M. | A O. | A. G. 1,0 | E. G. 0,99 | P. G. | P. C. |
|---------------|-------|-------|--------------|---------------|-------|-------|
| E. P. | A. V. | F. L. | J. A. | C. A. | М. М. | |
| | 1,28 | 1,05 | 0,78 | 0,88 | 0,68 | |

| La curva | de g | lucemia | hecha | para | apreciar | la | mancha | de | 1a |
|----------------|-------|---------|--------|--------|----------|----|--------|----|----|
| utilización co | on 50 | grs. de | glucos | a, nos | s dió: | | | | |

| Enfermo. | Glucemia en ayunas. | A la ½ hora. | A la hora. | A las 2 horas. |
|----------|------------------------|--------------|------------|----------------|
| J. A | 0,78 | 1,47 | 1,40 | 1,10 |
| F. L | 1,05 | 1,21 | 1,31 | 1,13 |
| A. V | 1,28 | 2,00 | 2,24 | 1,42 |
| E. P | 1,00 | 1,37 | 1,53 | 1,23 |
| P. C | 1,05 | 1,37 | 1,49 | 0,95 |
| E. G | 0,99 | 1,29 | 2,19 | 1,03 |
| A. G | 1,00 | 1,21 | 1,68 | 1,04 |
| A. O | 1,03 | 1,65 | 1,89 | 1,40 |
| A. M . | 1,02 | 2,10 | 2,21 | 1,10 |

Como vemos, sólo en 2 casos la utilización era mala (curva prolongada), que con los 2 casos de glucemia alta en ayunas constituyen los 4 casos de metabolismo hidrocarbonado anormal.

En cuanto a la relación entre el metabolismo purínico y la jaqueca, es de antiguo conocida una cierta relación entre jaqueca y gota; Trousseau consideraba la gota como hija de la gota; Bouchard incluía la jaqueca entre las afecciones artríticas por retardo, y más posteriormente Haig ha incluído la jaqueca entre las afecciones derivadas de una alteración en el metabolismo úrico, llamándola "cefalea urática". Brown, en su división patogénica de las jaquecas, considera que existe un reducidísimo grupo que llama "jaquecas uráticas", en el cual el defectuoso metabolismo púrico es causa de la jaqueca. Flatau ha supuesto que la jaqueca es una afección desarrollada sobre una diátesis neurotóxica, en la que influiría mucho la mala utilización púrica. Como ya hemos dicho en varias páginas de este libro que la utilización púrica experimenta indudablemente alteraciones en todos los estados alérgicos, que nosotros consideramos como secundarias, no puede extrañarse que éstas aparezcan también en la jaqueca, y que los alimentos purínicos hagan aquí como en otras afecciones similares el papel de desencadenantes en ocasiones; lo mismo pasa en el asma, etc. Ahora bien: hay un abismo entre esto y considerar causa de la jaqueca las alteraciones del metabolismo púrico; para nosotros, lo contrario

es la verdad; gota apenas si vemos en España y, en cambio, jaquecas corrientemente. En tiempos pasados se incluían como gota afecciones reumáticas muy frecuentes que nada tienen que ver con el ácido úrico, y se acusaba por esto de la relación de gota a jaqueca; además, se hablaba de gotas enteramente larvadas, puramente viscerales, y muchas afecciones, cuya etiología, hoy ya bien demarcada, se ha demostrado que nada tiene que ver con la gota, eran tenidas entonces como gotosas; así, no es de extrañar esta actitud de los antiguos autores. Para nosotros, las alteraciones de metabolismo existentes en otras alergias se dan también en la jaqueca; las purinas pueden desencadenar accesos de jaqueca, pero todo ello es secundario al estado fundamental de labilidad vegetativa.

Por todo lo anterior se confirma la existencia de un estado disposicional en la jaqueca semejante al que vemos en otras afecciones de las antes llamadas artríticas y hoy alérgicas. Las suposiciones de los clásicos Gowers, Trousseau, Charcot, así como de más modernos autores, Strumpell, Curchsmann, Bolten, Ganssle, etc.), se confirman por el estudio clínico de los enfermos de jaqueca, por su simultáneo padecer de otros estados alérgicos, por la frecuente ligazón familiar (interequivalencia y alternancia) y hereditaria, etc. Sabiendo ya la sintomatología y propiedades principales de la jaqueca, estudiemos ahora sus factores etiológicos principales.

Factores en la etiología de la jaqueca.

Nos es conveniente, una vez reconocida en las páginas anteriores la importancia de una predisposición de fondo cuya base es la labilidad vegetativa y ciertos estigmas psíquicos y metabólicos que son sus elementos fundamentales y, en cierto modo, superponibles a trastornos similares hallados en otras afecciones de las aquí estudiadas, distinguir entre los dos factores principales de la génesis de la jaqueca, a saber: la predisposición y los factores desencadenantes. Estudiada la primera, analicemos ahora los segundos.

Factores desencadenantes.

Existe por una parte una serie de factores (el sobretrabajo, la depresión, ciertos alimentos) que son indudablemente capaces de desencadenar en ciertos casos un acceso de jaqueca; al lado de esto, hay situaciones clínicas que acompañan a la jaqueca y cuya desaparición acarrean también la supresión o aminoramiento de los accesos (premenstruo, embarazo, colecisto y hepatopatías, etc.). Todos estos factores los consideramos, pues, clínicamente como desencadenantes, y los analizamos a continuación. Balveat y Brittain (1930) han señalado una serie de factores como predisponentes: 1) fatiga física; 2) fatiga mental y estados de depresión; 3) disfunción tiroidea; 4) causas génitosexuales; 5) estados tóxicos, y 6) alteraciones de los sentidos especiales. No consideramos todos estos factores nosotros de la misma importancia y tampoco creemos que deban considerarse como predisponentes; preferimos señalar los que siguen como desencadenantes y analizar después la importancia que guarda cada factor dentro del complejo, a veces inextricable, de las constelaciones etiológicas de la jaqueca.

La fatiga psíquica.

En casi todos los sujetos afectos de jaqueca, sean cualesquiera los factores que inmediatamente la determinen, se puede desencadenar un acceso por la fatiga psíquica; una noche de insomnio o de vela, un exceso de trabajo mental durante el día, una preocupación grande, todo aquello que produce un estado de fatiga mental desencadena los accesos casi sistemáticamente; lo mismo podemos decir de las emociones, contrariedades y disgustos. Muchas de las antes llamadas "cefalalgias asténicas", por ser determinadas por estos factores, son indudablemente cefaleas cíclicas o jaquecas. Esta influencia, que nosotros hemos observado tan sistemáticamente que es casi un carácter diferencial en clínica de las jaquecas, es también señalada por otros: Balyeat y Brittain, Minot, etc. Stevens, sobre todo, ha llamado a la jaqueca "cefalea de depresión", considerando que lo esencial es

la gran fatigabilidad psíquica de estos sujetos, quizá por causa endocrina, lo que motivaría efectos de fatiga por causas que normalmente no la producen. Indudablemente la fatiga supone una alteración vegetativa profunda, según estudios que nosotros tenemos actualmente en marcha; el equilibrio ácido-base, el tono vegetativo neural, las respuestas vasomotoras, el mantenimiento de ciertas constantes, como la presión arterial, etc., se influyen por el hecho de la emoción.

En estos sujetos en los que, según hemos analizado anteriormente, aparece una especial labilidad de todas esas funciones, una influencia que en sujetos normales no produce ningún efecto, en éstos puede determinar resultados (angiospasmo, crisis vasculares, desviación ácido-base, etc.) que desencadenen el acceso. Es sabido cómo en ciertas enfermedades orgánicas con labilidad vascular, por ejemplo, en los hipertensos, en los nefríticos, las emociones pueden desencadenar crisis vasculares. Por una sensibilidad especial y una labilidad reaccional, que antes hemos señalado, todo ello formando parte de la personalidad del enfermo de jaqueca, las emociones, depresiones, fatiga mental, insomnio, etc., pueden determinar el acceso.

Crisis vegetativas.

Las mismas crisis vegetativas pueden determinarse por otras circunstancias; entre éstas, como crisis fisiológicas, recordemos las de la función genital en la mujer; es de relativa frecuencia la asociación hipoplasia genital con jaqueca; nosotros hemos tenido un caso curado por la inyección de suero de embarazada, según el método de Maortúa; pero más frecuente es aún la aparición cíclica premenstrual; 3 casos de los nuestros tuvieron esta forma de presentarse. El vegetativo del premenstruo, del que nos hemos ocupado en otro trabajo, y estudiado también por otros (Eufinger), sería indudablemente la causa; hoy sabemos, en efecto, que ciertas afecciones correspondientes a disfunción de órganos de inervación autónoma aparecen con igual ciclismo; recuérdese, verbigracia, la presentación premenstrual de las colopatías mixorreicas en algunas jóvenes

señaladas por nosotros, y las coledisquinesias premenstruales estudiadas recientemente por Westphal.

El embarazo actúa también modificando las jaquecas; hay algunos casos de absoluta supresión, pero, en cambio, hay, y es lo más frecuente, casos en que se acentúan o incluso casos en los que solamente aparecen las jaquecas en el embarazo. Abel ha presentado varias observaciones semejantes, y fundado en ello ha propuesto el empleo terapéutico en la jaqueca de las inyecciones de extractos placentarios. Creemos, con Miller y Raulston, que los resultados del método de Abel son por proteinterapia y no por virtud de acción especial endocrina, como él supone. El climaterio en su primera época habitualmente acentúa las jaquecas; en cambio, pasada esa época, que podemos llamar "lábil" (hiperfolicular e hipertiroidea, con hipersimpáticotonía) del climaterio, habitualmente se suprimen las jaquecas. En éstos hay, sin embargo, tal variedad de comportamiento, que más podemos decir que el climaterio influencia sin sentar en qué sentido ha de ser puesto de unos casos a otros. La existencia simultánea de una hipertensión vascular puede ser un factor determinante de que el climaterio empeore y transforme las jaquecas; en dos casos lo he visto con especial claridad, aunque también lo he observado menos manifiesto en otros casos. Cuando el climaterio acentúa duraderamente una jaqueca o la da un aspecto de mayor intensidad, casi siempre existe una hipertensión; lo interpretamos de este modo: en las hipertensas, a veces con una hipertensión asintomática, el climaterio produce una mayor labilidad vascular, lo que se traduce en variaciones bruscas de presión (con palpitaciones, Kauffmann), crisis vasculares, etc.; esta reactividad vascular aumentada hace que se acentúe la jaqueca preexistente.

En cuanto al hipotiroidismo, lo mismo podemos decir: actúa como desencadenante o coadyuvante; aunque Parhon haya insistido sobre la importancia del hipotiroidismo en la jaqueca, y yo haya visto dos casos, no estoy convencido de que el tiroides actúe de otra manera aquí que por el desequilibrio vegetativo que provoca. También en hipertiroideos se ve la jaqueca, y más a menudo sin duda que la hiperdistonía simpática de estos casos no es ajena a su influencia. Más frecuente es ese estado de des-

equilibrio seudobasedowiano, que no se debe, que se sepa, a hiperfunción tiroidea propiamente dicha e imita su cuadro; precisamente lo más habitual en tales enfermos es la variabilidad de las cifras de *M. Basal* (inestabilidad tiroidea en el sentido antiguo), de que ya hemos hablado como lo más frecuente en los jaquecosos.

¿Puede, en los casos de varones, hablarse de una insuficiencia genital influenciando la jaqueca? Dos de nuestros casos tenían signos acusados de hipoplasia genital; en uno estaba ligeramente esbozada.

La importancia de los alimentos.

Quiérase explicar de una u otra forma—para todo ha habido opiniones—es lo más indudable la influencia de los alimentos en la génesis de la jaqueca. Señalada ya por los más antiguos observadores-Fotterhill, Liveing-, en los últimos tiempos ha aparecido cada vez más clara. Tileston en 1918 señala la influencia perniciosa de ciertos alimentos, sobre todo huevos, carnes y pescado, aunque dude de la naturaleza alérgica del efecto. Pagniez, Pasteur Vallery-Radot y Nast señalan la importancia de los fenómenos de choque alérgico alimenticio en la génesis de la jaqueca; ellos demuestran la existencia de choque hemoclásico por la acción de ciertos alimentos (huevos, apio), cuya supresión suprime los ataques; idean el tratamiento por peptona prepandial como en otras alergias. Pagniez y Nast, en 1920, estudian otro caso por sensibilización al chocolate, y otras comunicaciones (Alda, 1920; Widal, Pasteur Vallery-Radot y Pagniez, Schlessinger, etc.) confirman la importancia de las sensibilidades alimenticias. Vaughan comunica ya en 1922 dos casos de jaqueca alérgica alimenticia, y 10 casos más en 1927. Para el autor, aunque los casos de jaqueca pueden obedecer a factores diversos, la alergia alimenticia existiría en el 36,4 por 100 de sus casos; los alimentos en cuestión serían varios, pero los principales serían el trigo, los huevos, carnes, algunos pescados, frutas, chocolate y ciertas verduras. También Harkavy comunica sensibilización al trigo y a los pescados; Pasteur Vallery-Radot y Blamoutier señalan un caso sensible al centeno.

S. v. Leeuwen acepta que en varios casos de jaqueca se notan influencias alérgicas, mencionando, aparte de los alimentos conocidos ya, el ácido bórico como posible causal en algunos casos; Beecher cita ulteriormente 5 casos de jaqueca por alergia alimentica (incluyendo el trigo, atún, aceitunas, etc.), cuyos 5 casos se curaron por restricción de los alimentos causales. Lubbers cita otro caso sensible a las habas, y curado también. Aparte de la citada comunicación de Vaughan (1927), los estudios más extensos efectuados sobre el papel a la alergia en esa afección son los de Rowe, los de Balveat y Brittain y los de Eyermann. Rowe publicó sus observaciones sucesivamente en 1927, 1928 y 1930. En su última estadística se refiere a 86 casos, de los cuales halla cutirreacciones alimenticias en el 66 por 100; en 24 por 100 las reacciones fueron solamente a alimentos, y en el 24 por 100, además de a alimentos, se obtuvieron reacciones positivas a otros alergenos de inhalación (polen, polvo, polvos de la cara, productos animales, etc.). Aparte de los casos de reacción cutánea positiva, deberían, según él, tenerse en cuenta los numerosos casos en los que las reacciones son negativas, y, sin embargo, existe una sensibilización demostrable por las dietas de exclusión. La jaqueca sería una enfermedad, en la mayoría de los casos, alérgica o sometida a influencias alérgicas, y esta posibilidad debería explorarse en todos los casos. Balyeat, en una serie de publicaciones (2 casos en 1929 y 55 casos estudiados en 1930) se ha ocupado también de este problema. En la última publicación de Balyeat y Brittain se estudiaban 55 casos, de los cuales en el 85,4 por 100 de ellos había una historia familiar de alergia. Las cutirreacciones dieron resultados positivos en casi todos, casi siempre a varias proteínas, en la mayoría de los casos proteínas alimenticias, y algunas otras veces proteínas de inhalación. Entre las primeras, la máxima importancia la tenían: el trigo, que dió positivo en 39 casos, siendo el factor importante en 14 de ellos; la leche, positivo en 25 y fuertemente importante en 6 casos; los huevos, positivo en 20 y de importancia decisiva en 4 casos; los pescados dieron positivo en 36; habas, en 33; frutas, 23; lechuga, 15; apio, en 11, y con menor importancia diferentes frutas: té, etcétera; las plumas y pelos de animales, el polen, los polvos de

la cara, y la lana dieron resultados positivos en varios casos también. Para estos autores, en casi todos los casos de jaqueca el factor desencadenante es una proteína a la cual es alérgico el sujeto.

En el trabajo reciente (1931) de Eyermann sobre la "cefalalgia alérgica", término que se identifica con el de jaqueca, se estudian los resultados de explorar 63 casos; en 44 (69 por 100) había una sensibilización alimenticia, demostrada, aparte de las cutirreacciones, porque los alimentos en cuestión, una vez suprimidos, desaparecían las molestias, y con su nueva toma reaparecían las molestias; para mayor seguridad dice que repitió la prueba hasta varias veces. De los 44 sensibilizados, solamente había 4 que fueran sensibles a un solo alergeno; los restantes 40 lo eran a varios, los cuales eran solamente a alimentos en 11 casos, y a alimentos y otras cosas (polvo, polen, etc.), en 33. El orden de frecuencia en la cual se vió que los alimentos jugaban un papel importante era: huevos, leche, chocolate, cebolla, trigo, patatas, vaca, habas, nueces, pollo, guisantes, melocotón, manzanas, pepinos, cerdo, apio, y sólo en 1 caso de cada uno de estos otros: arroz, langosta, almejas, frambuesa, plátanos, maíz, mostaza, pera, lechuga, remolacha, limón, avena, naranja, ruibarbo, uvas, etc. Lo más interesante, por su valor probatorio, es el ensayo con provocación por los alimentos sospechosos; solamente cuando las molestias desaparecían por la supresión y reaparecían dándolos, era considerado cierto el papel de los alimentos. La provocación originaba jaquecas a las tres o cuatro horas, alguna vez a la mañana siguiente, y en un caso, inmediatamente de la toma de los alimentos en cuestión; tenían los caracteres clínicos de la jaqueca, durando unas veinticuatro horas o en algún caso, menos, y en un enfermo sensible a los huevos hasta cinco días después de tomar éstos, aunque con intensidad decreciente.

Con Sánchez Cuenca y García Donas he efectuado el estudio de nuestros casos desde el punto de vista alérgico. Con extractos bien comprobados hemos hecho las pruebas en 31 casos; en los restantes no se efectuaron por estar aclaradas ya las cosas en otro sentido, o no nos merecieron confianza los datos por haberse tratado de extractos menos comprobados hechos al principio. De los 31 casos probados, obtuvimos datos de reacción

positiva a alimentos en 20; de los otros 11 con reacciones negativas se demostró, en cambio, una sensibilización bacteriana en 8; siendo todo negativo, solamente en 3; a continuación reunimos estos datos:

| Casos | probados. | Sensibilización alimenticia. | Otras sensibiliza- ciones. | Ningún dato de alergia. |
|-------|-----------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | 31 | 20 (64,5 %) | 8 (25,8 %) | 3 (9,7 %) |

El total de alergia demostrada entre los casos de jaquecas sería, pues, de 90,3 por 100.

Los detalles de las reacciones obtenidas con los diferentes alimentos se ven en el cuadro a continuación, en el que ponemos los casos explorados y las reacciones positivas, las positivas débiles y las negativas obtenidas. (Las registradas aquí como positivas no fueron en ningún caso positivas fuertes, como para otros alergenos, sino de las que denominamos habitualmente positivas de dos cruces, caracterizadas por un halo extenso e ingurgitación de los rebordes, alguna vez con pequeños seudópodos.)

| ALIMENTO | POSITIVOS | IDEM DEBILES | NEGATIVOS |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|---|
| Grupo carnes | 3, 9, 11, 12, 25 | 10 | 30, 8, 13, 21, 29, 5, 27, 24, 15, 6, 2, 14, 26, 18, 4, 20, 17, 22, 23, 16, 7. |
| Pan | 1, 2, 4, 5, 6, 7, 14, 23, 32 | 24 | 30, 8, 9, 21, 29, 27, 15, 3, 26, 20, 17, 25. |
| Leche | 7, 9, 10, 25 | 6, 23, 32 | 2, 3, 4, 11, 12, 13, 30, 21, 29, 5, 24, 15, 26, 18, 16, 17, 20, 22 |
| Grupo feculentos | 9, 5, 1, 24, 27, 32, 15, 6, 4, 7 | ,, | 30, 8, 21, 3, 2, 14, 20, 25, 16 |
| Grupo mariscus | 7, 10, 11, 12, 13 | 9, 25 | 10, 8, 27, 6, 17, 21, 9, 1, 24, 15, 3, 2, 26, 20, 17, 25. |
| Huevos | 14, 32 | 10, 9, 4, 23, 7 | 30, 8, 11, 12, 13, 21, 29, 5, 1, 27, 29, 3, 2, 26, 18, 20, 17, 25, 16, 22. |
| Grupo pescados blancos | 8 | 23 | 10, 30, 9, 21, 27, 24, 15, 6, 2, 14, 26, 18, 20, 16, 17, 22, 25 |
| Grupo ídem azules | 9, 13, 15 | ,, | 11, 12, 21, 27, 24, 2, 3, 4, 26, 7, 16, 20, 23. |
| Frutas | 5, 7 | " | 2, 8, 21, 24, 25. |
| Hortalizas | 24, 7 | " | 2, 6, 15, 13, 18. |

Hagamos un análisis de algunos de estos grupos:

Las carnes.—Se trata de un extracto que comprende carne de vaca, cordero, ternera, gallina y cerdo. En los casos positivos probábamos después individualmente estos extractos; de los 6 casos sensibles al grupo nos dieron positivo: los 3 y 25 a vaca; los 11, 12, 10 y 15 a cerdo y el 9 a cordero, no hallando ningún caso sensible a pollo. En total, se probaron 27 casos a carne, resultando positivos 6, o sea un 22,2 por 100.

El pan, al que se probaron 22 casos, dió 10 positivos, o sea un 40 por 100.

La leche, probada en 25 casos, dió 7 positivos, o sea un 28 por 100.

El grupo de feculentos estaba integrado por patatas, judías, lentejas y arroz; de 19 casos, en 10 se obtuvieron reacciones positivas; probados luego con el extracto de cada uno de esos alimentos, se hallaron positivo 9 de los 10 a las patatas, 2 a éstas y lentejas, 5 a las judías, de los cuales 4 eran al tiempo a las patatas, y 2 al arroz. En total, este grupo participa en el 52,6 por 100 (!) de los casos sensibles a alimentos.

El grupo de mariscos y crustáceos contiene almejas, langostinos, langosta y percebes; obtuvimos 7 reacciones positivas, o sea un 30 por 100 de los casos probados; entre ellos uno dió reacción sólo a langostinos, otro a éstos y langosta, los restantes a almejas.

El grupo de pescados blancos comprende merluza, pescadilla, lenguados y lubina; sólo obtuvimos una reacción positiva fuerte a merluza y otra débil, o sea un total de 5,2 por 100, siendo interesante dejar sentada la poca importancia sensibilizante que estos alimentos tienen en la jaqueca.

El de pescados azules comprende sardinas, boquerones y salmonetes, dando 3 reacciones positivas, o sea un 18,7 por 100 de casos; también menos de los que uno esperaría, de éstos, salvo uno sensible a salmonetes, los restantes eran colectivamente a las sardinas.

Los huevos dieron un 25,9 por 100 de casos, o sea 7, de los cuales solamente 2 una reacción positiva franca; también interesa hacer resaltar la frecuencia, menor de lo que se cree, de su acción sensibilizante.

Los grupos de frutas y hortalizas han entrado más tarde en nuestras exploraciones y tenemos menos casos; entre las primeras hemos comprendido hasta ahora solamente plátanos, naranjas y manzanas; sólo los primeros los que tienen sin duda más importancia entre ellas. Las hortalizas comprenden tomates, cebollas y pimientos; un caso dió reacción electiva a cebollas (el caso 7), otro electivamente a tomate (el caso 24). Otro grupo, comprendiendo nueces, almendras y avellanas, sólo probado en cuatro casos, nos ha dado en uno (31 8) reacción positiva fuerte, y en otro positiva débil (7).

En resumen, damos la máxima importancia nosotros al pan, patatas, leche, mariscos, carnes—sobre todo de cerdo—, pescados azules y huevos.

Otros autores, que han visto también la influencia de los alimentos, lo han explicado por otras razones aparte de la alergia. En páginas anteriores nos hemos referido, verbigracia, a los trabajos de R. C. Browe, que en sus trabajos (1920 y 1925) ha demostrado el efecto pernicioso de determinados alimentos en sus enfermos de jaqueca, sobre todo de los huevos, pan, carne, verduras, café, arroz, almendras, etc. Para él dichos efectos son debidos a la existencia de un núcleo tóxico que el organismo no destruye, engendrándose así una toxicosis alimenticia. No hay pruebas de la certeza de este mecanismo invocado, ni se ve clara la razón para aceptar esta hipótesis en substitución de la de un efecto alérgico; es, quizá, correspondiente a considerar únicamente los casos de alergia alimenticia en los cuales un alimento determina fenómenos intensos y prontos; ya sabemos, sin embargo, que precisamente los alimentos determinan más bien estos tipos de sensibilización larvada.

- T. Brown, que ha observado y sostenido el papel fundamental de la dieta en el tratamiento de las jaquecas, divide los casos de jaqueca en cuatro tipos:
- I. Jaquecas con intolerancia hidrocarbonada.—Comprende los casos de jaqueca en los que una dieta hidrocarbonada provoca los accesos, y en cambio la dieta proteínica los alivia o cura. Supone una mala utilización de los carbohidratos; algunos de estos casos hallan posteriormente una intolerancia demostrada en el estudio de la glucemia.

- II. Jaqueca por intolerancia proteínica.—Casos que se empeoran por la dieta proteínica y que se mejoran por la dieta hidrocarbonada; en estos individuos existiría un defecto de utilización metabólica de las proteínas.
- III. Jaqueca por toxemia enterógena.—Casos de hiperputrefacción intestinal empeorados desde luego por la dieta proteínica.
- IV. Jaqueca por defecto de utilización purínica.—Pequeño grupo en el que estarían casos en los que la dieta más perjudicial es la rica en purinas.

Del estudio de todos estos grupos por el efecto de la dieta, más bien podría sacarse, sin embargo, la consecuencia de efecto alérgico de un grupo de alimentos en cada caso. Ya hemos dicho antes que la intolerancia alimenticia para el azúcar es un hecho muy frecuente en las jaquecas, pero que en un caso mío con mala tolerancia hidrocarbonada, averiguada por el estudio de la glucemia, la causa desencadenante alérgica eran los feculentos. Es posible que, dada la curva de mala tolerancia que en algunos casos de jaqueca hemos visto, se explique el mal efecto en ellos del azúcar de modo anespecífico; pero, a pesar de todo, y aunque el azúcar en esos casos, como las purinas en casi todos los alérgicos, pudieran tener un efecto perjudicial no alérgico, en los restantes (y más numerosos) casos de mal efecto de las dietas proteínicas o hidrocarbonadas, creemos que se trata de desencadenamiento verdaderamente específico. Minot, para quien también es dudoso el efecto alérgico de los alimentos en la jaqueca, supone sobre todo un efecto tóxico en relación con defecto funcional hepático.

La eosinofilia de los accesos, las cutirreacciones positivas, las experiencias de provocación, la desaparición específica con la supresión de ciertos alimentos, aunque las líneas generales de la alimentación, sea proteica o sea hidrocarbonada, persistan iguales, y los estigmas o caracteres generales disposicionales, así como la asociación con otras alergias, me parecen argumentos más que suficientes para afirmar que la jaqueca debe incluirse dentro de las enfermedades alérgicas, y que en procento alto por lo menos el factor desencadenante es un alimento o varios a los que es específicamente sensible el sujeto.

El intestino y las jaquecas.

La asociación de jaquecas y estreñimiento es lo suficientemente frecuente para que varios autores hayan establecido una relación entre ambos hechos y considerado la jaqueca como una consecuencia de la autointoxicación por productos generados en el intestino con éxtasis (Combe, Bouchard, Lane, etc.). Como el estudio sistemático de los enfermos estreñidos no permite afirmar la existencia de una verdadera autointoxicación en estos casos, según va expusimos en nuestro libro, y en cambio falta en absoluto en ellos un estudio sistemático de la producción de aminas biógenas, única posibilidad en que podría apovarse la hipótesis, no hallamos razón para aceptar actualmente esta interpretación. Por lo demás, ya sabemos que no es precisamente en los sujetos estreñidos en los que se producen fenómenos de hiperputrefacción, sino más bien, por el contrario, en sujetos con diarreas, toda vez que las albúminas putrescibles no son las de los alimentos, sino principalmente las albúminas solubles segregadas por la pared intestinal en los estados de diarrea (Ury, Schlossmann). Klee y Gormann han producido fenómenos de tipo de jaqueca en sujetos por la invección de colina, pero esto no tiene ningún valor demostrativo en tanto no se pruebe que en esos estreñidos se produce colina en cantidad equivalente, lo que es muy probable. Ya hemos dicho antes que T. Brown ha separado un tipo de jaquecas ligadas a hiperputrefacción intestinal; pero el fundamento en que se apoya no es convincente; cuando se ha visto atribuir a la autointoxicación intestinal, que a la luz de un examen sereno y subjetivo no ofrece realidad de apoyo, tantas cosas que nada tienen que ver con ella, debe mirarse severamente el fundamento de toda nueva relación que quiera establecerse con la autointoxicación.

Es cierto que clínicamente se observan jaquecas ligadas a una enfermedad intestinal, como pasa también con las urticarias; pero lo mismo que allí, tendremos que hacer distinciones. La asociación jaqueca y éxtasis intestinal es indudable en algunos casos: Rowe observa entre sus 86 casos 2 con éxtasis duode-

nal en la exploración radiológica; Hartsock ha insistido en las relaciones de estreñimiento y jaqueca (1927), y Minot, que ha estudiado muy bien sus casos, habla también del mismo nexo: Sara Jordán, en la misma creencia, propone una serie de medidas ("management of the colon") encaminadas a corregir el estreñimiento, regularizar las funciones intestinales, y con ello declara haber obtenido buenos resultados. Duval y Roux (1924), en una serie de observaciones, relacionan también el éxtasis duodenal con la jaqueca.

En nuestro libro de autointoxicación intestinal señalábamos ya la relación indudable, observada por nosotros mismos, entre estreñimiento y ciertas cefaleas de tipo jaquecoso; pero para nosotros, no habiendo pruebas de verdadera autointoxicación enterógena, atribuíamos al factor mecánico toda la importancia desencadenante; la insuffación del colon produce una elevación de la presión mínima de intensidad, variable según el estado de irritabilidad vasomotora; lo mismo han probado también otros autores (W. Alvarez, Dmitrenko); el mismo Minot duda si la influencia enterógena sobre las jaquecas debe considerarse química o refleja. Para nosotros, el estado lábil vegetativo de estos enfermos, que permite el desencadenamiento del acceso por diferentes vías (emociones, etc.), es suficiente para que la influencia refleja del colon distenso sea capaz de desencadenarlos a veces. El efecto de la regularización intestinal, como proponen varios autores (verbigracia, Jordán), no nos parece otro.

No se olvide al tiempo que muchas veces los síntomas digestivos no son causa, sino un cofenómeno del mismo estado general; de la misma forma que en pleno acceso hay un síndrome de jaqueca intestinal o abdominal, igualmente existen alteraciones funcionales que no pueden interpretarse como causa, sino como síntoma de la disregulación vegetativa; la hipersisquinesia cólica (astricción espástica, crisis espásticas, mixorrea colii, etc.), el estado duodenal, etc., son muchas veces simplemente manifestaciones de la estigmatización vegetativa. Y cuando algunos autores ven mejorar por la dieta los fenómenos intestinales y la jaqueca, debemos recordar que posiblemente los alimentos suprimidos eran la causa de ambas cosas; así *Hartsock*, partidario de la hipótesis de una toxemia enterógena, suprime a estos su-

jetos, "para regularizar el intestino", la leche, los huevos, el trigo, el pan, las patatas, etc., alimentos que son los principales alergógenos, según antes hemos visto.

Oueda una última posibilidad por enunciar: nosotros hemos visto ya la relación entre procesos intestinales y estados alérgicos, tal como las urticarias, etc.; en tales casos hemos visto que la influencia del intestino se hacía por una alergia bacteriana para las bacterias de la flora intestinal virulenta. Sobre esta suposición, ya sentada en cierto modo por Danysz, veníamos insistiendo nosotros. En el caso particular de la jaqueca, nuestros estudios nos han permitido llegar ya a brillantes conclusiones. En ellos hemos procedido probando a tales enfermos con extractos preparados con enterococos, colibacilos, fecalis y acidofilus; con el objeto de probar después los datos de positividad hemos purgado luego al enfermo, e inmediatamente después de una reposición se le ha hecho rectoscopia tomando del residuo de heces líquidas que queda siempre en el recto o sigma una porción asépticamente que se ha cultivado por agotamiento en placas; las colonias aisladas han sido luego probadas, una vez hecho el extracto correspondiente en intradermo; así hemos tenido últimamente dos casos curados, uno sensible al enterococo y otro a éste, a un colibacilo y a un fecalis, que se ha curado con la desensibilización a bacterias hecha por la misma técnica que empleamos en el asma bacteriano (64). En el primero de ellos (I. M., núm. 20) existía un asma y jaqueca con sensibilización a enterococo y a bacterias bronquiales; la vacunoterapia, que mejoró mucho sus accesos de asma, le suprimió las jaquecas. El segundo ha sido un caso más brillante aún, si cabe (L. M. C., núm. 16); es un niño con intensas jaquecas en las que no se descubrió otro componente que un estreñimiento intenso con sensibilización a enterococo, fecalis y coli. Después de muchos meses de accesos tan intensos que le impedían estudiar ni hacer nada, tratado con una vacuna se ha quedado en un mes sin cefalea alguna y perfectamente.

En otros 3 casos hemos podido probar esta electiva sensibilización; de ellos, 2 no tenían otro mecanismo etiológico (casos 19, J. E., y 21, F. L.); actualmente ambos en tratamiento con vacuna específica, no sabemos el resultado que se obtendrá. En

otro caso, sensible al enterococo, existían al mismo tiempo reacciones positivas a colibacilo, pero menos intensas, habiendo mejorado muchísimo; en el primer mes de tratamiento sólo tuvo un acceso, teniendo habitualmente en esta época dos por semana. Lo anterior supone 5 casos entre 32, demostradamente sensibles a las bacterias de su propia flora, o sea un 15,6 por 100.

El efecto del intestino enfermo sería, pues, en muchos casos directamente etiológico por sensibilización bacteriana, verdadera autoinfección sensibilizante, a la que damos nosotros una importancia fundamental.

Jaqueca y enfermedades del hígado y vías biliares.

El hecho bien conocido de que aparece un síndrome vesicular en los accesos de jaqueca, ha hecho pensar en los primeros tiempos ya en una relación entre esta enfermedad y el estado bilioso temperamental. En estos últimos años esa idea, en parte abandonada, ha vuelto a ganar terreno por una serie de hechos que vienen a apoyar una relación entre estado del hígado y jaqueca. Una serie de autores (Hetenyi, Diamond, Minot, etcétera) han estudiado la colemia en las jaquecas, encontrando un aumento de pigmentos biliares en el suero; nosotros hemos necho dosificaciones sistemáticas por el H. v. a. Bergh, habiendo hallado una hipercolemia indudable en 9 de los 16 casos estudiados en una primera serie. Con Lorente he estudiado una segunda: entre 21 hallamos elevada la colemia en 15; en total de 37, hipercolemia en 24 y normal en 13. Las cifras de colemia son, sin embargo, muy variables, existiendo momentos de elevación y otros de cifra absolutamente normal, en general, en la inmediata proximidad del ataque, antes o después, y sobre todo en el mismo acceso, es cuando se hallan cifras más elevadas; ya hemos dicho que en algunos accesos hemos encontrado urobilinuria en el acceso. Chyray y Triboulet han tratado con el drenaje vesicular casos de jaqueca, y nosotros hemos hecho en todos los casos en los que hallamos hipercolemia un tratamiento a base de sulfato de magnesia, según nuestra técnica (1924), con lo cual hemos obtenido mejorías indudables.

Son Mac-Clure y Huntsinger, sin duda, los que han estudiado más estrechamente el estado de las funciones biliares en los jaquecosos; utilizaron para ello la colecistografía y el sondaje duodenal, encontrando una disfunción biliar en 15 casos de 21 estudiados. En el 45 por 100 de los casos existían cálculos. Entre 192 enfermos de hígado revisados a este respecto en nuestro servicio por García Donas, solamente se halló 1 caso con jaqueca típica; sin embargo, reuniendo nuestra experiencia total de asociación de jaqueca y colelitiasis indudable, encontramos en total 6 casos; hagamos, sin embargo, la advertencia de que nos referimos solamente a casos en los que ambas cosas aparecían con su cuadro típico y fueron espontáneamente referidas por el enfermo, por lo que constan en la historia; pero tenemos la seguridad de que muchos casos se nos quejaron de su padecimiento principal: la litiasis, sin hablar espontáneamente de su jaqueca; cuando se interroga intencionadamente a los enfermos vesiculares, en procento menor del 50, hallamos o bien jaqueca típica o bien cefalalgias de tipo cíclico de indudable pertenencia a este grupo. Estudiando en 1921 T. Brown 72 casos de jaqueca, halla en 65 anormalidades del líquido duodenal.

Muchos autores aceptan que el éxtasis vesicular origina jaqueca por vía tóxica o refleja, y otros, en cambio, suponen que la hipercolemia y las alteraciones de función se deben más bien a un déficit funcional del hígado mismo, que tendría una importancia en la génesis de la jaqueca. Así Remond y Ronzard, en 1921, hablan de la jaqueca como una consecuencia de insuficiencia combinada hepatorrenal; la falta de la función hepática permitiría una intoxicación causante del síndrome; todos aquellos que han hecho entrar la intoxicación en la génesis de la jaqueca, dan a la hipofunción hepática una importancia etiológica (verbigracia, Flatau, Brown, Minot, etc.). Lubbers atribuye a la falta de la función proteopéxica del hígado el efecto pernicioso del alimento.

Es imposible asegurar qué mecanismo establece la indudable relación entre la jaqueca y el estado hepatobiliar; ya hemos dicho antes que en nuestra experiencia, en muchos casos de jaqueca hay una labilidad glucémica y unas curvas altas de glucemia alimenticia, como hemos visto en los enfermos de hígado (Jiménez Díaz y Mansera); en todos los estados de alergia ya hemos ido diciendo con qué frecuencia se ve esto mismo, sin que podamos decir si es una consecuencia de la distonia vegetativa, o es su causa, o si los repetidos choques alérgicos son capaces de ir despojando al hígado de sus reservas glucogénicas. Pick demostró que en el choque anafiláctico las reservas de glucógeno del hígado disminuyen. En cuanto a la disfunción biliar y a la hipercolemia, tendemos nosotros a considerarlas también como consecuencias de los choques; tal hipersisquinesia e hipercolemia entrarían de lleno en el terreno de las coledisquinesias e hipercolemias alérgicas, de que luego hablaremos.

Si lo más probable es para nosotros, por consiguiente, que los síntomas biliares, y aun el descenso de reservas hepáticas, sean consecuencias o síntomas abdominales del mismo proceso y no causas primarias de la jaqueca, es muy posible, en cambio, que a la larga éstas sean capaces de desencadenar anespecíficamente por vía refleja nuevos accesos, cerrando un verdadero círculo vicioso, por lo cual se explica el efecto beneficioso de los drenajes biliares que es indudable.

En algunos casos podríamos pensar que la causa de la jaqueca pudiera ser el estado alérgico frente a bacterias existentes en la vesícula biliar, conforme hemos visto en urticarias y edema angioneurótico.

En las jaquecas hemos hecho el mismo estudio, teniendo 3 casos—los A. L. (31), M. M. (18) y D. R. (25)—en los que hemos obtenido cultivos positivos y cutirreacciones positivas. En el M. M., no sensible a ninguna otra cosa, dió una reacción positiva fuerte al enterococo y menos intensa al coli, hallándose en el cultivo vesicular enterococo. El caso de D. R. ha sido ya publicado por nosotros por tener un interés enorme; es una enferma con aquilia, febrícula y jaquecas en las que se cultiva un coli de la bilis vesicular, al que da reacción positiva fuerte y con el cual se le trata, quedando libre totalmente de sus accesos.

Expuestos los signos clínicos de la jaqueca, las afecciones coincidentes, el estado diatésico y los factores desencadenantes, tratemos de hacer una síntesis patogénica de la afección.

Patogénesis.

Ciertas hipótesis antiguas, como la de una estenosis del foramen de Monro, dejan entrever la importancia que se daba ya entonces a un aumento de la presión intracraneal, y otras ideas igualmente abandonadas, como la sostenida por Tissot, de una excitación directa sobre la corteza por los diferentes excitantes que podrían partir de cualquier punto del organismo, vienen a establecer la multiplicidad de "disestesias", que pueden actuar como desencadenantes. De todas formas, aunque en enfermos orgánicos de sistema nervioso aparecen cefaleas a veces de un tipo semejante a la jaqueca (jaqueca orgánica, Bolten) y se ha pensado por alguien que afecciones antiguas hayan podido dejar residuos a los que atribuir la jaqueca, adherencias meníngeas, etc. Tal punto de vista no puede sostenerse; la jaqueca genuina, propiamente dicha, es una afección funcional de repetición, como nos lo demuestra su curso cíclico, su influenciación por las causas antes marcadas y su posible curación al suprimirse los influjos que la determinan (por ejemplo, alimentos, etc.). La importancia de la heredolúes, sostenida por Hahn y Stein para el 65 por 100 de sus casos, sería explicable por pequeñas lesiones producidas por esta infección; pero actualmente sabemos que la heredolúes no juega ningún papel en la etiología de la jaqueca. Moebius mismo también era partidario de una génesis cortical de la jaqueca; pero la sintomatología del acceso no sugiere esta sede en modo alguno.

Es indudable que el hecho fundamental en el ataque de cefalea es el aumento de la presión intracraneal, que nosotros hemos visto en un caso con punción lumbar, y que Schuller demostró por vía radiológica. Todos los síntomas corresponden, en efecto, a dicha hipertensión craneana. Ahora bien, ¿cuál es su causa?

Los partidarios de una hipótesis dominante, que podemos llamar hipótesis vascular, explican la jaqueca por una crisis vascular (Pagniez, Pasteur, Vallery-Radot y Nast, Hahn y Stein, etc.). El caso de Baruch, de lesión del cuello con espasmo de la carótida, que determina jaqueca de ese lado, parece con-

firmar este punto de vista; según varios autores, la jaqueca sería, pues, un fenómeno doloroso (de dolor directamente vascular) por el espasmo, semejantemente a la vasoconstricción dolorosa de las arterias medias, que puede determinarse por el cloruro de bario (Fröhlich y Meyer). Pero ni la distribución ni el tipo clínico del dolor puede explicarse por el espasmo mismo de los vasos directamente. Es indudable-ya hemos visto al describir el cuadro clínico—que durante el acceso de jaqueca existe una alteración en el estado de los vasos; ésta puede verse no sólo en la cabeza, sino en todo el cuerpo, dando lugar a la palidez, a la crisis sudoral y poliúrica y a la hipertensión del acceso. En los primeros momentos parece existir, en efecto, un angiospasmo periférico dominante en el terreno de los vasos cerebrales; ahora bien: el efecto de la isquemia que originaría sería la hipersecreción en los plexos coroideos, como ocurre, por ejemplo, en la eclampsia nefrítica (véase nuestro capítulo en el Tratado de Medicina interna, de Hernando y Marañón). De esta manera podría producirse la hipertensión cefalorraquídea del acceso.

Las hipótesis de hipersecreción o edema cerebral han sido sostenidas, con diferencias de matiz, por varios autores. Quincke consideró desde un principio la jaqueca como un fenómeno de edema cerebral circunscrito, superponible al edema angioneurótico de la piel y mucosas por él descrito; el mismo carácter cíclico, la presentación a veces simultánea, la misma base diatésica y la frecuente presentación familiar de ambos padecimientos le hicieron pensar de esta manera. L. R. Muller más recientemente, para quien las hipótesis vasculares no serían aceptables, sostiene esta misma hipótesis, y con él otros muchos (Kennedy, Bolten, etc.). Según el último, el acceso de jaqueca sería uno más entre los paroxismos exudativos, y caracterizado por una meningitis serosa angioneurótica, edema ventricular angioneurótico. La existencia de fenómenos de hipertensión intracraneal, y a veces de síntomas de foco (afasias, ambliopía o amaurosis, oftalmoplejias, etc.), sería debida al citado edema.

Muchos argumentos existen, como vemos, a favor de un edema agudo angioneurótico para explicar el acceso de jaqueca; pero no puede negarse al tiempo que existe una alteración del

estado de los vasos; esto podría explicarse de una de estas maneras: o bien pensando que el edema meníngeo, ependimario, etc., produce la hipertensión craneal y el dolor, pero por excitación de los centros vasomotores sobreviene el espasmo secundario, o bien que la isquemia primaria sea causa de hipersecreción coroidea con hipertensión craneal. Ambas cosas son aceptables y, en cierto modo, imposibles de separar; lo fundamental es que, en términos finales, debemos considerar el acceso de cefalea como expresión de un choque vascular y secretorio, que acarrea el edema meníngeo y la hipersecreción con hipertensión craneal; en este sentido, no puede negarse que entre la jaqueca, la urticaria y el edema angioneurótico no existen sino diferencias de grado y de localización, pero no diferencias esenciales de mecanismo. La localización cerebral dominante del paroxismo acarrea una serie de fenómenos secundarios que hacen diferir el cuadro de esas otras afecciones, pero que no son sino secuelas de la localización; así, el profundo malestar general, los fenómenos psíquicos, los fenómenos vasomotores generales del acceso y los vómitos son explicables. El hecho de que el choque no se manifieste exclusivamente en el cerebro, sino también en las vísceras abdominales, explica la variable sintomatología del síndrome abdominal asociado; principalmente, el edema o hipersecreción gástrica, la coledisquinesia (hipercolemia, urobilinuria, vómitos biliosos, dolor abdominal, etc.).

Ahora bien: ¿cómo debemos comprender en su conjunto la afección? Es decir: ¿cuál es la causa de estos choques? Tenemos los siguientes datos para considerar el proceso como una enfermedad alérgica:

- a) La similaridad de mecanismo con otros estados alérgicos o, al menos, principalmente desencadenables por vía alérgica (espasmo vesicular, hipersecreción o edema localizado).
- b) Carácter igualmente cíclico, paroxístico, por acceso, lo mismo que en el asma, la urticaria, el edema angioneurótico, etcétera.
- c) La demostración en un buen número de casos de una sensibilización alimenticia principalmente, revelable, no sólo por la cutirreacción, sino, y esto es lo fundamental, también por el efecto de la supresión de dichos alimentos y por la posibilidad

de provocar experimentalmente el trastorno en presencia de la substancia sensibilizante.

- d) La existencia de eosinofilia en el ataque.
- e) La importancia genética de un estado constitucional caracterizado por una serie de estigmas, entre los que domina la labilidad vegetativa manifiesta en los diferentes órganos, lo mismo que en otros estados alérgicos.
- f) La presentación simultánea o alternativa en el mismo sujeto de jaqueca y otras afecciones alérgicas; y la herencia familiar alternativa de jaqueca y otros padecimientos indudablemente alérgicos.
- g) La posibilidad de desencadenarse el estado larvado de alergia por influencias no específicas y la reactividad variable, según ciertos factores. En el primer sentido, los influjos psíquicos, los factores reflejos (intestinales, vesiculares, lesiones de los órganos de los sentidos, etc.). En el segundo sentido: la influencia del estado vegetativo (presentación premenstrual, influencia por el embarazo, el climaterio, los estados de disfunción tiroidea, etc.) y del equilibrio ácido-base (respuestas facilitadas en la alcalosis, dificultadas en la acidosis, etc.).

Todos estos argumentos nos inducen a concluir que, desde el punto de vista patológico, la jaqueca es una afección de las que llamamos alérgica, condicionada por un estado constitucional de labilidad vegetativa y por la sensibilización secundaria a determinadas substancias del medio (alimentos, menos frecuentemente inhalantes). Los accesos son verdaderos de edema angioneurótico, meníngeo o ependimario, choques determinados. En efecto: aquí, como en otras alergias, no puede exigirse que aparezca inmediatamente clara la relación entre el alergeno y el choque desencadenado. En primer término, porque, aun en presencia del alergeno, el choque puede no darse si el sujeto se coloca en "estado no receptible" por factores modificativos, y porque, aun en ausencia del alergeno, se podrá desencadenar el choque por mecanismos anespecíficos.

De lo primero tenemos un ejemplo en las jaquecas cíclicas menstruales; los mismos alimentos sensibilizantes no determinan el choque durante todo el ciclo menstrual (estado alérgico larvado), y sí lo provocan cuando la crisis vegetativa premens-

trual coloca al sujeto en situación de receptividad mayor; no puede extrañarnos esto: lo hemos visto también en casos de asma, urticaria, etc., aun en enfermos en los que una sensibilización fundamental no podía dudarse. El efecto de los cambios en el equilibrio ácido-base es también fundamental; parece como si los choques repetidos tendieran a derivarle hacia la alcalosis, y una vez ésta llegada los alergenos determinan el choque intenso en forma de acceso; el acceso supone como una descarga equivalente a la del ataque epiléptico, que deja después al sujeto en situación de no receptividad; de aquí que las dietas cetógenas (Baborka) puedan evitar los accesos, aunque persistan en contacto con el sujeto las substancias desencadenantes, en tanto que la hiperventilación (Muck) puede originar un acceso.

En cuanto al desencadenamiento anespecífico, no puede olvidarse que también se da en otras alergias, en el asma mismo; ya hemos dicho allí la importancia fundamental que tienen los fenómenos de Banhung, de camino aprendido para que una afección nasal, una espina cualquiera (litiasis renal o vesical, factores psíquicos, etc.) puedan desencadenar la crisis de asma. En los afectos de jaqueca, la excitación refleja que parte del intestino en éxtasis, de una lesión ocular, nasal, vesicular, etc., puede desencadenar los accesos e igualmente el estado de depresión o de fatiga, las emociones y los disgustos.

Por esto, aun comprendida patogénicamente la jaqueca como una afección alérgica, debe tenerse presente en el tratamiento no solamente los alergenos, sino al tiempo, y en muchos casos, antes que nada, los factores modificativos de la reactividad (factores neuroendocrinos, equilibrio ácido-base) y los factores de desencadenamiento anespecífico (otros padecimientos simultáneos.

Tratamiento.

El tratamiento de fondo de la jaqueca comprende varios factores, siendo los principales los que tienden a evitar el desencadenamiento específico, los que modifican la reactividad vegetativa y los que tienden a suprimir las influencias desencadenantes anespecíficas.

En el primer sentido, manejaremos ante todo la dieta de eliminación de los alimentos sospechosos, si lo sabemos, y si no, de supresión de los que más habitualmente actúan; haremos, además, una desensibilización específica, si se puede, o anespecífica en caso contrario, por los métodos que señalamos.

En el segundo sentido, las dietas deberán ser—dentro de la supresión de alimentos perjudiciales cetógenos—: atenderemos al estado general vegetativo (opoterapia, calcio, belladona, ergotamina, luminal, etc.).

En el tercer sentido, evitaremos el agotamiento, el sobretrabajo, regularizaremos el sueño, utilizaremos sedantes del sistema nervioso, cuidaremos de la marcha de las funciones intestinales, trataremos otras afecciones coincidentes (vesiculares, nasales, etc.).

Enumeremos ahora las peculiaridades de los métodos empleados para conseguir estos fines en el caso particular de las jaquecas:

La dieta: dietas de eliminación y dietas cetógenas.

Si las cutirreacciones o la observación del enfermo mismo nos han demostrado la influencia de determinados alimentos, ya los suprimiremos; en caso contrario, sabiendo que son los que más habitualmente entran en juego, suprimiremos de primera intención: el pan y harinas de trigo, los huevos, la leche, el té, el chocolate, las patatas, cebollas, arroz y ciertas frutas—sobre todo plátanos y naranjas—, así como los alimentos no frescos o ricos en histamina y bases amínicas. Con esto, es lo más probable que hayamos exceptuado los alimentos más perjudiciales. Al mismo tiempo, al componer la dieta haremos, naturalmente, predominar los alimentos proteínicos y las grasas (dieta cetógena); todos los autores que lo han ensayado hablan muy elogiosamente de las dietas pobres en carbohidratos en las jaquecas, aunque la explicación haya sido distinta para cada autor. Recientemente, Barborka, Schnabel, y últimamente Barborka, han referido éxitos notables de las dietas cetógenas como se han empleado en la epilepsia. El autor ha tratado 50 casos, de los cuales 14 han curado y 25 han mejorado, hallándose un beneficio total o parcial en 39, siendo solamente 11 los que no han experimentado ningún alivio, en gran parte atribuíble al hecho de que no se les pudo sostener en estado de cetosis; debe, en efecto, durante este tratamiento sostenerse un examen frecuente de la orina que demuestre la aparición de acetonuria, aumentando los materiales cetógenos cuando no se haya logrado. La dieta cetógena actúa, conforme hemos dicho, por disminuir la reactividad del sujeto, aun en presencia del alergeno. Para comenzar, pues, aconsejamos a todo jaquecoso una dieta proteico-grasa, con exclusión de los alimentos antes citados.

En caso de no mejoría, después de mantener la acetonuria cierto tiempo, deberán ensayarse las dietas de eliminación como las hemos descrito en el capítulo anterior, pero procurando aquí por adiciones que al tiempo sean cetógenas estas dietas.

Dos objetivos más debe llenar la dieta: no deben hacerso nunca comidas muy voluminosas ni pesadas; ciertos enfermos de jaqueca saben que después de una comida copiosa, por acción refleja, sobreviene un acceso; también debe cuidarse el estado digestivo; procurar, sobre todo, la regularización del vientre.

Terapéutica desensibilizante.

Tratándose una sensibilización muy polivalente casi siempre, una desensibilización específica rara vez es posible en las jaquecas; en cambio, puede hacerse en aquellas jaquecas ligadas a las bacterias intestinales o a un estado de colangia; en tales casos, el cultivo o las cutirrecciones indicarán la composición de la vacuna, que debe ser concentrada y dosificada según el efecto. Pueden también emplearse vacunas anespecíficas, como las enterovacunas o las de *Danysz*. Estas vacunas o la tuberculinoterapia son los medios preferibles. Nosotros hemos obtenido con la tuberculinoterapia resultados magníficos. Otras proteinterapias, como el mismo azufre, que provocan reacciones más fuertes, no son de aconsejar en sujetos tan influenciables por todo como estos enfermos.

La peptonoterapia preprandial específica o anespecífica, de

la que muchos autores refieren éxitos tan brillantes, la he empleado sistemáticamente mucho tiempo, y no sé por qué nunca he visto resultado que me haya convencido.

Sedantes.

El empleo sistemático del luminal es de aconsejar desde luego; quizá nada sea tan útil de primera intención para aliviar y animar a estos enfermos a una terapéutica más de fondo; Lichwitz, Mendel, Stiefflers, Strassburger, etc., han insistido en su efecto beneficioso; nosotros lo administramos en dosis entre 10 y 20 centigramos, repartido en dos tomas diarias y asociado frecuentemente al bromural o similar para que facilite el descenso nocturno, cosa absolutamente esencial en estos enfermos.

El empleo de la belladona o sucedáneos, de la ergotamina, el calcio, etc., medicamentos de regulación vegetativa, está indudablemente indicado siempre que sea necesario actuar sobre la labilidad vegetativa, aumentada en estos casos y en tanto el tratamiento de fondo no vaya rindiendo sus efectos; hay enfermos que con unas gotas de belladona evitan sus accesos, otros lo logran con ergotamina, etc.; su empleo es, sin embargo, mejor dejarlo reducido cuando se anuncie la inminencia de un ataque con el intento, que a veces se logra, de yugularle (Tzank).

Purgantes.

No son necesarios habitualmente, contra lo aconsejado por algunos autores; debe regularse la función intestinal; si el sujeto es estreñido, un laxante de tipo vegetal, por ejemplo, regulín, normacol, etc., o bien de parafina (agarol, nujol, etcétera). En casos de estreñimiento pertinaz se estudiará éste y se tratará lógicamente según los factores que le determinen, que no tenemos por qué detallar ahora.

Drenaje biliar.

En todos aquellos en los que un factor vesicular entra en juego, al tiempo que el tratamiento de fondo aconsejamos el drenaje biliar, bien con sondaje o bien por la simple administración, un día por semana, de 15 gramos de sulfatos de magnesia en 50 de agua templada, quedando media hora sobre el lado derecho que, según hemos demostrado clínica y experimentalmente, determina el mismo reflejo expulsivo vesicular.

Otras medidas.

Vida higiénica, reposo a temporadas, evitación del sobretrabajo, cierto número de horas de sueño, vida en lo posible tranquila, gimnasia o ejercicio físico. Atención a los posibles factores reflejos (sensoriales, etc.) endocrinos son factores indispensables del tratamiento de estos casos.

CAPITULO XXXII

Alergia en el aparato digestivo.—Pruebas de la posibilidad e importancia de esta localización.—Historia.—Síntomas gastrointestinales en los estados anafilácticos (alergias violentas polisintomáticas).—Síndromes digestivos puramente alérgicos.—El papel de la alergia en enfermedades digestivas de otro origen: ulcus, colitis, coledisquinesias, etc.—Factores alérgicos en otras enfermedades: nefritis, gota, reumatismo.

Aparte de los casos demostrativos que han ido acumulándose en estos últimos años, había numerosas razones ya a primera vista para presumir que los estados alérgicos podrían tener una localización predominantemente abdominal en algunos casos, dando lugar a "alergias digestivas" comparables a las respiratorias, cutáneas, etc., que ya hemos estudiado.

Según decíamos en el capítulo XXX, la manifestación alérgica de edema e hiperexudación puede darse en el total de la piel y en las diferentes mucosas, constituyendo la enfermedad de Quincke o edema accesional circunscrito. Un caso particular de estas localizaciones tan variables sería el de la situación digestiva, que, según su asiento, podría imitar en la práctica al ulcus, la apendicitis, la obstrucción intestinal, colitis o litiasis biliar. Se comprende bien esta posibilidad a poco que se reflexione.

En primer término, un grupo muy amplio de estados alérgicos son desencadenados precisamente por los alimentos. La sensibilización se efectúa cuando aumenta la permeabilidad de una de las barreras defensivas, a cuyo través se hace el contacto

del individuo con los materiales ajenos que le vienen de fuera, y ninguna como la mucosa gastrointestinal está constantemente expuesta a dicho contacto, siendo su papel la transformación de los alimentos, que les quita el carácter de elemento extraño al cuerpo, que tienen. Ya hemos ido viendo en los capítulos anteriores cómo se puede hacer una sensibilización fácil por defecto de transformación, insuficiencia fermentativa, aquilias gástricas o pancreáticas, tan frecuentes en estos enfermos en nuestra experiencia como en la de Grawitz, Sansum, etc. Asimismo hicimos constar la posibilidad de una hiperpermeabilidad digestiva ocasional o fenotípica que favorecería dicha sensibilización. Las experiencias animales que han probado la facilidad para sensibilizar a voluntad a los animales por vía digestiva, se han logrado por estas dos mismas vías: o bien suponen burlar la digestión, la destrucción por los fermentos digestivos (sensibilizaciones logradas con ovalbúminas por enema, Rosenau y Anderson), o bien una lesión previa que aumenta la permeabilidad intestinal (exp. del tipo de las de Arloing y colaboradores). Pero si esto nos hace pensar una vez más en la fácil posibilidad de una sensibilización digestiva, tiene, sobre todo, la virtud de hacernos reflexionar sobre lo frecuente que debe ser en tales casos la fijación, en el propio intestino, de la respuesta. Ya sabemos que es un hecho biológico que no puede olvidarse al tratar los problemas de la alergia, que muy frecuentemente el desencadenamiento se hace por contacto inmediato con el alergeno; es cierto que puede hacerse por vía hematógena (urticarias, asma alimenticio); pero es igualmente verdad que los alergenos de penetración respiratoria (polen, polvo, escamas animales) originan casi siempre asma, y las substancias químicas que sensibilizan por contacto en la piel sensibilizaciones de tipo epidérmico o epidérmicovascular (eczema, dermatitis, etc.). Por idénticas razones debe pensarse ya a primera vista que en los sensibilizados digestivos la localización de la respuesta alérgica se haga con frecuencia en el mismo aparato de contacto (estómago, intestino, hígado).

En el estudio anteriormente hecho de otras alergias hemos visto el papel importantísimo, más cada vez, que nosotros creemos que juega la sensibilización bacteriana; allí hemos dado pruebas biológicas y clínicas de nuestro aserto en contra de la opinión de otros autores. Pues bien, dado el parasitismo normal bacteriano del intestino, y la facilidad con que determinados agentes, cuando se cree para ellos un medio propicio, pueden adquirir una virulencia más exaltada, se comprende que debe hacerse con facilidad relativa una sensibilización local a la acción bacteriana. Los bronquíticos, y sobre todo los enfermos con "catarro habitual descendente", se hacen a menudo, insensiblemente, asmáticos; y por las mismas razones cabe pensar que un paciente con colitis, a la larga, una vez sensibilizado y adquirido el modo "hiperérgico" de responder, cambie el aspecto de su padecimiento, tomando un colorido alérgico (dismotilidad e hipersecreción).

Por último, la estructura de la pared digestiva hace a este aparato lo más a propósito para la respuesta alérgica. Su vascularización intensa, la existencia de epitelio cilíndrico de secreción, de una submucosa y una capa de fibras musculares, estando regidas, tanto la porción secretora como la motora, por una rica inervación vegetativa extrínseca e intrínseca, son dispositivos que favorecen mucho la respuesta alérgica: el edema, la hipersecreción, la hiperemia y la hipermotilidad (disquinesias y espasmos).

Si todo lo anterior nos hacía sospechar y nos hace comprender la frecuencia de la respuesta alérgica digestiva, hay además

Pruebas directas de la sensibilización del aparato digestivo.

En la anafilaxia aparece en algunos animales, v. gr., en el perro, una sintomatología frecuentemente digestiva (v. Longcope). En 1910 estudiaron Schittenhelm y Weichhardt los fenómenos intestinales del choque. Se le administraron a un perro previamente muy sensibilizado para la ovalbúmina, 20 c. c. de una solución de clara de huevo; poco después se vió que se hallaba soporoso, somnoliento, con algunas convulsiones que cesaron pronto, expulsando por el ano un líquido sanguinolento; y luego comatoso, con hipotermia, etc., muriendo aquella misma noche. En la autopsia no se halló otra lesión que en el intestino; éste es-

taba lleno de un líquido mucosanguinolento, su mucosa enrojecida, congestionada, con hemorragias miliares superficiales y profundas, que se extendían desde el ano hasta el píloro y el antro pilórico. Auer, en 1922, comunica haber provocado cuadros semejantes, con hemorragias digestivas sobre todo por el choque anafiláctico. Ecker y Binskind, en 1929, han estudiado, asimismo, la dominante reacción intestinal en el choque anafiláctico del conejo.

En los procesos más inmediatamente similares a la anafilaxia en el hombre, se han hecho observaciones igualmente probatorias. De todos ha sido observada la reacción intestinal del choque sérico, que da a veces, en los choques intensos, un aspecto especial, coleriforme, a la afección, con náuseas, hemorragias, etc. Yo he tenido dos casos recientes que son interesantes a este respecto.

Un muchacho fuerte, musculoso, sin antecedente alguno, recibe, por una herida que se hace, inyección de suero antitetánico. Posiblemente era uno de esos casos que se han señalado sensibles a un suero de primera intención. Ello es que inmediatamente se pone mal; de primera intención se le eleva la temperatura hasta 40°; su aspecto se empeora rápidamente; gran taquicardia, hipotensión acentuada, náuseas y vómitos pertinaces. Unas horas después, en plena confusión mental y está delirante; comienza la diarrea, al principio acuosa y abundante, luego sanguinolenta. Brote urticarial, teniendo algunas de las pápulas carácter hemorrágico. En poco más de un día, con las mismas diarreas intensas y anuria, muere el sujeto.

La otra es una enferma muy interesante a varios respectos, objeto de estudio aparte por Martin Carrasco y F. Tello. Es una muchacha con una historia de generalización secundaria de una tuberculosis, con siembras dominantemente peritoneales y pleurales que cursaron como una pleuresía y peritonitis fímicas que espontáneamente fueron mejorando, hasta reabsorberse casi totalmente los derrames. Se le hizo una intradermo con T. A. de Koch, la cual, por error en las diluciones, se le hizo con solución al 1 por 100; poco después gran dolor de vientre seguido de diarrea, fiebre a 40°, postración; en seguida delirio, acentuación de la diarrea, que llega a ser constante salida de líquido por el ano; inconsciencia, facies hipocrática, afilamiento de facciones, taquicardia e hipotensión enormes y muerte antes de las veinticuatro horas. En la autopsia, aparte de una siembra miliar con exudado de cavidades correspondiendo al cuadro que anteriormente tenía la enferma, y del chancro de inoculación muy visible con adenopatía, se observa intensa congestión con algunas hemorra-

gias en el intestino. El estudio microscópico revela un enorme acúmulo de eosinófilos en los focos enfermos que son superponibles a los que en el choque del cobaya han hallado, verbigracia, *Huber* y *Koessler*, y prueban que la muerte ha sido debida a un verdadero choque anafiláctico provocado por la tuberculina. Lo interesante, desde nuestro actual punto de vista, es la diarrea coleriforme, superponible en absoluto a esa enteritis anafiláctica de *Schittenhelm-Weichhardt*.

También Laforgue señaló las que llama "epigastralgias séricas". Las idiosincrasias medicamentosas y alimenticias grandes es sabido por todos que entre otros síntomas dan con preferente frecuencia diarreas, vómitos y dolores abdominales, y ya sabemos hoy que en su mecanismo y significación estas idiosincrasias deben ser tenidas como genuinamente alérgicas. En todos los estados alérgicos se dan con mucha frecuencia síntomas digestivos. Ya hemos insistido sobre el aura digestiva relativamente frecuente del ataque de asma, sobre el síndrome gastrointestinal que acompaña al brote de urticaria y al edema de Quincke y sobre el cortejo abdominal de la jaqueca, que a veces se individualiza, constituyendo verdadera "jaqueca abdominal". Estos síntomas digestivos de los alérgicos son, en muchas ocasiones, manifestaciones de una localización más, la digestiva, de la alergia. Quincke mismo (1921) ha insistido sobre la sintomatología digestiva frecuente del edema, verdadero equivalente en este aparato del proceso. Collins halla fenómenos digestivos en el 34 por 100 de los casos de alergia. Duke ha visto aparecer en enfermos sensibles al polen signos digestivos en la época de polinación semejantemente a un caso nuestro que citamos luego. Rowe señala un 12 por 100 de enfermos alérgicos de otro aparato, que tenían asociados síntomas digestivos. Stäubli estudió casos de asociación de un síndrome abdominal y otra alergia, y Bauer ha publicado otro caso en el que alternaban enteritis v asma.

De un valor probatorio, que aunque sea menos absoluto es también indudable en ciertos límites, es el de las cutirreacciones con prueba de provocación. Diferentes autores (Richet y colaboradores, Alexander y Eyermann, Vaughan, Rowe, nosotros) hemos hallado cutirreacciones positivas francamente a determinados casos en los que la supresión de esos alimentos suprimió la

enfermedad digestiva, siendo posible desencadenarla luego al reincorporar dichas substancias a la dieta. Si bien se trata muchas veces de un efecto no alérgico del alimento, es indudable que en otras circunstancias dicho influjo no tenía otra explicación posible, como luego veremos.

De todo lo anterior debe sacarse la absoluta convicción de que existen síndromes abdominales producidos por un estado alérgico, bien aparezcan como única manifestación o vayan imbricados con otras afecciones también alérgicas. Debe al tiempo señalarse una distinción fundamental, sobre la que luego vamos a tener que insistir en diferentes ocasiones. Richet, Laroche y St. Girons hablaban de la "gran anafilaxia alimenticia" y de la "pequeña"; en nuestro libro de 1920 estaba también esta distinción; posteriormente, sobre todo Vaughan y Rowe la han hecho resaltar sistemáticamente. En efecto, en esa forma intensa de manifestarse la anafilaxia alimenticia, de que hemos hablado en el capítulo XI, la sintomatología digestiva (vómitos, dolor epigástrico o abdominal, diarreas, etc.) no suele faltar; pero tan claramente ligada a un alimento, que casi siempre el mismo enfermo lo averigua; en estos casos, absolutamente seguros de alergia digestiva, no cabe dudar. Pero al lado de ellos están otros casos en los que la influencia alimenticia, ya por no ser violenta, ya por ser compleja, no aparece clara, y solamente un detenido estudio nos la revela. Son éstos, justamente, los casos más frecuentes y los que más importan. Alguna vez lo que determinan son síndromes especiales, inexplicables incluso, de síntomas que cambian de una a otra vez, y en los que pensar en la alergia y buscar una posible causa de ella es inmediato; pero otras veces son más bien enfermedades de las que ya nos son conocidas y en las que difícilmente podíamos pensar en una etiología alérgica. Ya es una apendicitis, ya un síndrome de ulcus o de colelitiasis y aun de obstrucción intestinal, o bien una típica colitis mucosa, etc. Aquí, cuando denunciamos la influencia de un alimento, siempre nos queda duda de si es por sensibilización como actúa. Todo esto constituye el punto más discutible y más necesitado de estudio sistemático dentro de la alergia digestiva.

Breve noticia histórica.

Osler, en una serie de trabajos (de 1895, 1903, 1904 y hasta 1914), fué dibujando el aspecto clínico de sujetos afectos de una sintomatología compleja, a veces muy grave, de parecido grande con la "púrpura abdominal de Henoch", en los cuales, al lado de púrpura, fenómenos febriles, a veces anuria, albuminuria, etc., se presentaba un cuadro de dolores abdominales con vómitos, timpanismo, diarreas y aun hemorragias. En unos casos predominaba el síndrome hemorrágico, en otros el abdominal y en algunas ocasiones éste se individualizaba en absoluto, constituyendo un cuadro clínico abdominal agudo, que él no vaciló en considerar como "anafiláctico". El mismo origen fué supuesto por Neubauer y Stäubli para la proctitis eosinófila, que describen en 1906. En 1904, Morris obtiene, por sonda gástrica, una porción de mucosa en edema angioneurótico en un caso de dolores abdominales agudos. Smith, en 1909, estudia otro caso de síntomas gastrointestinales sensibilizado al trigo. En 1910 estudian Schittenhelm v Weichhard la enteritis anafiláctica. Cooke acepta, en 1917, el origen alérgico de muchos síndromes gastrointestinales. Laroche, Richet y St. Girons publican, en 1919, su obra de anafilaxia alimenticia, refiriendo casos propios y de otros autores, muy demostrativos de una sensibilización. En 1920, yo mismo, en mi libro de Autointoxicación intestinal, entre otros tipos de manifestarse, me refiero a los síndromes abdominales de colitis, etc., que pueden deberse a la absorción, y sensibilización subsiguiente, de alimentos sin desintegrar. Rosell, en 1919, hablaba también de que parte de los síntomas tenidos como de autointoxicación fueran debidos a la absorción de proteínas. Freeman, en 1920, y Duke, en 1921, hablan de casos de sensibilización digestiva; el último, al tratar de la "alergia alimenticia como causa de dolor abdominal", refiere casos curiosos muy demostrativos, añadiendo más observaciones en 1923. El mismo año, Richet, con Fossey y con Laroche, Renard y Barreau, comunican más observaciones. En 1923, también yo, en otro trabajo sobre la colopatía mixorreica, me refiero al papel de la distonía vegetativa, que

"sería frecuentemente debida a una sensibilización alimenticia"; dicha sensibilización podía ser primaria, pero otras veces "una colitis banal, aumentando la permeabilidad intestinal, permite la penetración de albúminas alimenticias sin desintegrar, a las que queda sensibilizado el sujeto, tomando entonces la colitis un nuevo carácter por la distonia vegetativa que esto engendra". Una serie de comunicaciones vienen después por parte de Andressen (1925), Hollander (1927), Alexander y Eyermann (1927-1928), Vaughan (1922-1928), Rowe (1928-1931), Brugchs (1930), etcétera (1).

En todas estas publicaciones existen muchos casos indudables de alergia alimenticia abdominal; pero al mismo tiempo se sienta el papel primordial de la alergia digestiva en ciertas enfermedades, en las que es necesario discutir si dicha alergia existe, y aun una vez aceptado esto, saber si su papel es primordial o secundario.

Delimitación de las relaciones entre alergia y enfermedades digestivas.

Una actitud escéptica sería tan arbitraria e injustificada como una credulidad o un apasionamiento excesivo. No se puede desconocer en los casos de alergia manifiesta un síndrome abdominal, que aunque se acompaña de las más violentas reacciones o de los síntomas más claros de una determinada lesión (acidismo y hematemesis, imitando un ulcus; dolor agudo, vómitos, defensa, imitando una apendicitis, etc.), es debido, simplemente, a la sensibilización, a un fármaco o a un alimento. Pero si por dichos casos tendría ya razón de ser este capítulo, el interés es mucho mayor para esos casos menos manifiestos que tantos problemas nos despiertan. La dietética en los enfermos digestivos se apoya en unos cuantos puntos de vista científicos bien averiguados de la fisiología de la digestión. El influjo de numerosos alimentos sobre la secreción gástrica (secretinas alimenticias, Edkins, Bickel, v. Eweyck, etc.), o sobre

⁽¹⁾ Recientemente G. Arrese (J. Médicas de Santander, agosto 1931) se ha ocupado de la alergia digestiva.

su motilidad v vaciamiento, sobre la función biliar y pancreática, sobre la secreción por el colon y sobre su motilidad, sobre la composición de la flora intestinal, etc., han sido objeto de numerosas investigaciones experimentales y clínicas. Mas a pesar de todo, estamos lejos de esa dieta, "fundamentada fisiológicamente", que desea Raab, y hemos de reconocer, con un hombre de la experiencia de Boas, que muchas veces no nos explicamos por qué un alimento cae mal, y es a menudo necesario proceder por tanteo para saber lo que podemos permitir o evitar a un enfermo. ¡Cuántas veces un paciente sabe que éste o aquel alimento le cae mal, aunque el médico se empeña en que eso no es posible, que no hay motivo para ello! Sterling, recientemente, ha referido casos de ulcus en los que la dieta láctea producía las agudizaciones del síndrome, y en la experiencia de todos están por docenas los casos de personas que no toleran la leche, los huevos o las harinas, sin que haya una explicación clara del hecho a primera vista.

No quiere decirse que en todos esos casos la influencia sea por exclusión alérgica: a todo sujeto que le caen mal ciertos alimentos no se le puede considerar sin más sensibilizado a ellos, como se ha tendido exageradamente a pensar por muchos autores; la sensibilización gastrointestinal es de una enorme frecuencia, pero sería desacreditar lo que sabemos de positivo sobre el papel de la alergia en patología si no procedemos con crítica.

Antes, hablando de los alimentos en general (v. Cap. XI), decíamos que tanto en los asmáticos como, v. gr., en los enfermos de jaqueca, los alimentos pueden influir y aun desencadenar el paroxismo por vía "anespecífica", ya por su contenido en purinas, ya por la cuantía de histamina o bases anímicas similares que lleven consigo. En enfermos con colitis o con litiasis biliar, estos modos de influir pueden ser muy variados. Por estas razones debe mirarse con espíritu de autocrítica más severa los hallazgos de efectos de ciertos alimentos. Si de una parte una sensibilización puede originar sintomatología abdominal variable, cabe también que en una enfermedad gastrointestinal, determinada por causas definidas, un estado de alergia, consecutivo o simplemente coincidente, cambie el carácter,

module el proceso, imprimiéndole un aspecto distinto y adquiriendo una nueva significación terapéutica.

Por todo lo anterior, nosotros debemos tratar separadamente y discutir estos tres casos de muy distinto alcance:

- 1.º Cuadro gastro-entero-hepático en afecciones alérgicas demostradas.
 - 2.º Síndromes abdominales indudablemente alérgicos; y
- 3.º El papel del estado alérgico en ciertas afecciones, como las colitis y la litiasis biliar.

A) Síntomas gastrointestinales en las alergias violentas.

Cabrían aguí las manifestaciones de que antes hablamos y que pueden presentarse en los choques séricos. Entre ellas son las más constantes las náuseas y vómitos, los dolores abdominales y las diarreas. Los vómitos, en algunos casos, son difíciles y poco abundantes; pero hay algunas veces en que, por el contrario, la pérdida de líquido es notable; en tales casos hay que aceptar con Rapin que se ha producido un verdadero edema de la mucosa gástrica con hiperexudación. En alguna ocasión estos vómitos se acompañan de un dolor abdominal intenso. Laforgue ha hablado de las epigastralgias de la enfermedad del suero, que hallarían su explicación en ese verdadero edema de que hablamos. Muchas veces el dolor se localiza más bien en el hipocondrio derecho y se acompaña de aumento de volumen y cierta hiperestesia a la palpación; alguna vez el síndrome ha ido acompañado de ictericia (Flandin y P. Vallery-Radot). La diarrea en estos grandes choques es lo más constante, correspondiendo a la enteritis anafiláctica y expresando el edema con hemorragias de la mucosa. Su carácter hemorrágico es, pues, lo más frecuente, y su repetición puede engendrar un cuadro coleriforme con hipotensión, hipotermia, etc.

En los estados alérgicos con gran sensibilización, el síndrome digestivo existe casi siempre. Ya hemos insistido sobre ello a propósito de ciertas urticarias violentas y de la jaqueca, haciendo constar allí que a veces puede independientizarse el síndrome digestivo y aparecer sólo como única manifestación del cho-

que. Puede decirse que en toda gran sensibilización no falta nunca la sintomatología digestiva. Como ejemplo de ello tenemos esos casos en los que el choque violento dió una gran cantidad de manifestaciones secundarias: los de Osler son interesantes a este respecto; aunque la causa no fuera averiguada, se supuso el origen anafiláctico en estos casos. Casi todos ellos tenían manifestaciones de la piel (eritemas, púrpura), y en determinados momentos, con gran agravación del estado general, un síndrome abdominal muy violento; el autor precave contra las intervenciones quirúrgicas innecesarias que una alarma ante el grave cuadro clínico puede aconsejar. Recientemente Trimble ha publicado nuevas observaciones similares, que nos hacen, por una parte, sostener el origen anafiláctico de muchas púrpuras, y de otra, asimilar el cuadro de la púrpura abdominal de Henoch a una sensibilización grave de manifestaciones múltiples y, sobre todo, desde el punto de vista práctico, pensar en la naturaleza alérgica de los cuadros de "abdomen agudo" que se presenten en enfermos con urticarias, edema angioneurótico, púrpura o eritemas de repetición. Con ello evitaremos intervenciones extemporáneas y hallaremos la vía eficaz del tratamiento. Entre nuestros casos hay los dos siguientes, que nos parecen tener gran fuerza instructiva:

Uno de ellos es el de una señorita que tenía frecuentemente dolores de epigastrio muy intensos, que aparecían a veces inmediatamente, otras veces algo después de la comida; en la violencia de estos dolores aparecían vómitos intensísimos muy seguidos. En ocasiones, la enferma tenía temporadas de vómitos tan insistentes, que no podía alimentarse en absoluto. Los vómitos y los dolores hicieron pensar en un ulcus gástrico. La radiografía, mostrando una pequeña deformidad en la curvadura menor, hizo interpretarse como demostrativa de ulcus. Un día, en pleno paroxismo, intensa hematemesis seguida de melena abundante y duradera. En alguno de los accesos apareció una urticaria muy intensa. Para explorar ésta le pusieron una vez una pequeña cantidad de adrenalina, que dió lugar a un choque intensísimo que puso su vida en peligro. Con una dosis mínima de belladona tuvo signos de intensa intoxicación, etc... La continuidad de molestias y la imposibilidad de alimentarse cuando la vimos, nos inclinó a una operación. Se le hizo extracción de jugo gástrico y, al penetrar la sonda en el duodeno para sondear la vesícula, salió sangre pura. Esto nos hizo no dudar más; diagnosticamos un ulcus duodenal que era necesario operar, aparte de su sensibilización alimenticia con urticarias e hipersensibilidad a las drogas, que exploraríamos una vez operada. La operación fué una sorpresa: ni había nada de apéndice, ni nada de estómago ni de duodeno; en la vesícula nada anormal: unas minúsculas concreciones de pigmento puro, naturalmente irresponsables del síndrome. ¿Cómo explicar los grandes dolores agudos, vómitos, las hematemesis, etc.? Se trató, sin duda, de un estado de alergia digestiva de gran intensidad, que nos llevó a un diagnóstico erróneo y a una intervención innecesaria.

El otro caso es el de un enfermo de cuarenta y cinco años, labrador, que después de unas fiebres que tuvo le comenzaron a salir urticarias todos los días con gran intensidad. Con el brote urticarial había casi siempre dolor abdominal fuerte y acidismo. Visto por nosotros, hallamos entonces la causa de su urticaria y pensamos que fuera sintomática de un proceso biliar; en efecto: el hígado era grande y doloroso a la palpación; había subictericia, urobilinuria, etc. Con un régimen y tratamiento de bicarbonato e inyecciones de hiposulfito sódico mejoró mucho. Ulteriormente siguieron las molestias digestivas con algunos accesos dolorosos de hipocondrio o epigastrio, otras veces sensación de espasmo esofágico, algunas veces vómitos, etc. En uno de esos paroxismos, hematemesis intensa con melena y nuevo brote de gran urticaria. Entonces le vemos nuevamente: toda sintomatología del hígado ha desaparecido. No hallamos dolor local en ningún sitio, y las acideces del jugo son normales. La exploración no nos da nada nuevo; suponemos un accidente gástrico (erosión secundaria) de su colelitiasis y le ponemos un régimen severo. Mejora durante algún tiempo, pero un día tiene nuevamente fiebre y un brote urticarial con motivo de una angina. Al querer ponerle una invección, de nuevo tiene un grave accidente: se le repite la hematemesis, acentuándose mucho todo su síndrome digestivo y las urticarias. Entonces aparece una gran sensibilidad para todas las drogas, incluso la aspirina, que le producen vómitos y dolor intenso abdominal y urticarias. En el examen que hacemos entonces le encontramos unas reacciones anespecíficas vivas, no hallamos signos de lesión orgánica y aparecen unas cutirreacciones positivas a jamón, leche y pan. Puesto con un régimen de exclusión de estos alimentos, ha quedado hasta ahora sin molestias.

Aunque sin esta grave intensidad, la sintomatología digestiva en los casos complejos de alergias puede ser muy manifiesta y casi nunca falta. Algún ejemplo de nuestras observaciones puede ser interesante:

Una señora, casada y sin hijos, que ha padecido una ligera albuminuria que consideramos como fosfática, hace ya diez años, tuvo un día,

de pronto, una urticaria; fué tratada de diferentes modos, pero la urticaria no cedía y se acompañó de intensos edemas de las piernas que espontáneamente cedieron. Sin embargo, le quedaron urticarias casi diarias que salían casi siempre por las tardes. Al mismo tiempo comenzó a tener unas jaquecas fortísimas, que le duraban de dos a cuatro horas; pero a veces (por comer más cosas) eran de una grave intensidad. Algunas veces después de comer le aparecía lo que ella, que es persona inteligente que se observa bien, llamaba "la urticaria interior", una sensación de dolor trasesternal con ardor intenso, sequedad de boca y molestia en la garganta. Se le vió la urticaria de mucosas en una de estas ocasiones. Por entonces presentó otro fenómeno que no he logrado explicarme. De su cuerpo salía algo que ponía negras todas las medallas de plata o de oro; pensábamos que fuera una eliminación de SH2, como en los casos de v. d. Bergh: pero el estudio del pavón negro de las medallas nos convenció de que no era sulfuro de plata, por ser insoluble en todos los ácidos fuertes; no hubo modo alguno de quitarle sino por raspado, y nos hemos quedado sin saber lo que es esto. Llamando la atención sobre los alimentos, ella observó que había algunos que le producían siempre jaqueca o urticaria, y había otros que además le provocaban dolor de estómago con sudores que ella misma definía como "urticaria del estómago", y otros, sobre todo los huevos, que en seguida de tomarlos, aun en la mínima cantidad, originaban un dolor temible, violentísimo, con vómitos muy fuertes que ella comparaba a una "espada que la atravesara". El estudio por cutirreacciones nos probó una sensibilidad a la leche, aceite y mariscos en pequeño grado; más intensa a los feculentos (patatas, judías, guisantes, lentejas, arroz y garbanzos), y muy fuerte a los huevos y al pan. Estos datos se confirmaban brillantemente en las dietas de exclusión. Una exclusión (¡tan difícil de hacer!) de todos estos alimentos la quitaban las urticarias, las jaquecas y los dolores de estómago. La adición de huevos provocaba el fortísimo dolor abdominal (de "espada") siempre. Cuando poníamos pan o harina de trigo en la dieta, aparecían las molestias gástricas y las urticarias y jaquecas. Tratamos de desensibilizarla; per os no podía hacerse porque las menores dosis provocaban fuertes síntomas. Hicimos extractos y aun a diluciones grandes los extractos de feculentos provocaban ya urticarias, ya jaquecas, ya estados nauseosos intensísimos con vómitos y un sabor de boca especial, que era el mismo que notaba (como sabor metálico) cuando tomaba esos alimentos. Quisimos seguir otras vías: tenía un adelgazamiento e hipotensión crecientes, función hepática normal, curva de glucemia normal, ptosis gástrica, aquilia absoluta, ligera anemia hipocrómica. Se le trató con insulina sin mejorar nada; le poníamos histamina y aun dosis pequeñísimas provocaban una reacción general terrible. La marcha ulterior de esta enferma ha sido hacia un adelgazamiento progresivo; no hemos logrado otra cosa que, teniéndola con una dieta de exclusión de los alimentos a los que era más sensible, quede sin las molestias intensas y solamente con algunas jaquecas y pequeñas molestias digestivas. ¿Por qué se va produciendo en estos enfermos una sensibilización cada vez más amplia, que dificulta progresivamente su alimentación y les conduce a esa caquexia que *Grawitz* describió?

Ejemplos semejantes podríamos referir bastantes en cuanto fijemos la atención en nuestras historias de alérgicos. Algunos de los que por otras razones se presentan luego como ejemplos, tenían síntomas simultáneos de otras alergias. El interés que tiene su consideración es por mostrarnos la realidad de la alergia digestiva y la variedad sintomática tan grande que puede ofrecer. Precisamente por esto, en la práctica un síndrome digestivo alérgico nos puede imitar un ulcus, una apendicitis, una litiasis, etc., y su conocimiento nos hará pensar, cuando aparecen síntomas de tales afecciones en enfermos probadamente alérgicos (con urticarias, asma, jaquecas), sobre todo si son debidos a un alergeno alimenticio, en la posibilidad de que sean manifestaciones simplemente alérgicas también y agotar bien la exploración antes de hacer de ligeras el diagnóstico de tal lesión orgánica.

B) Choques alérgicos digestivos puros.

Con lo que hemos dejado dicho anteriormente se comprende sin más que a veces pueda darse una sintomatología violenta por parte del aparato digestivo en virtud de una sensibilización. Si muchas veces estos cuadros se acompañan de otras localizaciones de alergia, a veces esto no ocurre, y estando el síndrome abdominal sólo, el diagnóstico es más difícil.

La confusión con otros padecimientos es muy fácil, porque si algunas veces estos síndromes tienen un aspecto peculiar, otras veces se parecen y aun son iguales a afecciones ya conocidas: un ulcus, obstrucción intestinal, colitis, etc., etc.

En algunos casos, dentro de lo primero, la sintomatología es simplemente de dolores fuertes, ya epigástricos, ya de hipocondrio derecho. Rowe ha sido quien más ha insistido sobre la localización muy frecuentemente hepática de estos dolores inexplicables. Glénard y Wirchow han señalado crisis dolorosa

del hipocondrio derecho con aumento de volumen del hígado, que consideran como verdaderas congestiones intermitentes del hígado, de origen vegetativo. No cabe duda que se trata de choques hepáticos. Esto no nos puede extrañar; también en la jaqueca Brown, Mc-Clure, Hutsinger y nosotros hemos señalado el mismo aumento y dolor sobre el hígado en los accesos que se acompañan del síndrome abdominal. Los estudios de Manvaring han probado el papel esencial que el hígado juega en el choque anafiláctico, que no podría obtenerse en los animales a los que se había excluído esta víscera; el hígado es, en realidad, pues, una víscera de contacto y, por consiguiente, fácilmente puede quedar como órgano de choque. Casi siempre hay en todo choque fenómenos hepáticos; ciertos signos de insuficiencia han visto aparecer Lesnè y Langle en estas condiciones. Anteriormente nos hemos referido nosotros al descenso de las reservas glucogénicas del hígado en los choques, y Pick y Hashimoto han señalado una hiperautolisis del hígado en el choque anafiláctico, si bien nuestro colaborador Morán no ha podido confirmarlo en una serie de investigaciones que hizo en el laboratorio de Umber. El dolor, más bien que directamente hepático, sería muchas veces biliar; luego veremos que con cierta frecuencia las coledisquinesias pueden ser de origen alérgico. En el caso mismo del síndrome abdominal de la jaqueca existe un verdadero choque biliar manifiesto en la hipercolemia y urobilinuria, al mismo tiempo que el dolor y los vómitos.

Otras veces el dolor es propiamente de estómago, como en el caso que poníamos antes como ejemplo y en otros numerosos. El dolor puede ser de una intensidad grande y acompañarse de vómitos intensos y hematemesis. La menor defensa local, el empeoramiento menos intenso del estado general de lo que corresponde al cuadro local y la falta de leucocitosis, son a veces las únicas cosas que pueden permitirnos un diagnóstico diferencial con otras causas del abdomen agudo. Trátase de un edema angioneurótico que a veces alternará con otras localizaciones del mismo. Los siguientes casos fueron muy demostrativos:

ginas atrás de sensibilizados al huevo. Teniendo tres años, la primera vez que comió huevo tuvo vómitos y dolor intensísimo, cuya localización, naturalmente, no podía fijarse, poniéndose tan mal, que la llevaron a una clínica de urgencia. Después un día se le rompió un huevo en la mano y se le hinchó ésta intensísimamente. Probando un día una crema con huevo dejó de tomarla por notar inmediatamente un adormecimiento que se siguió de gran hinchazón de los labios. Algunas veces, sin saberse, tomó algún alimento que contenía huevo y con ello aparecía el mismo dolor intenso con crisis de vómitos duradera; en diferentes de estas crisis ha tenido también edema de otras localizaciones. La prueba por cutirreacción fué intensísima, y la transmisión pasiva por el método P. K. fué positiva. La supresión de los huevos en absoluto suprimió todo síntoma.

Una enferma de cuarenta y tres años tenía jaquecas habituales acompañadas a veces de vómitos intensos y aun de dolor abdominal a veces; pero en otras ocasiones, sin jaqueca ni nada, aparecían edemas con picor en las manos o en la cara preferentemente; en varias ocasiones, tomando sobre todo comidas feculentas, según ella por ser muy pesadas, opresión epigástrica primero con ciclo de eructos, y luego verdadero dolor epigástrico como de un cólico, que le duraba de dos a cuatro horas. En las cutirreacciones apareció sensible al pan, patatas y judías; la supresión de estos alimentos la quitó sus manifestaciones digestivas.

En casos similares a los relatados no puede dudarse que los síntomas gástricos son simplemente expresión del edema angioneurótico del estómago.

El dolor es otras veces abdominal, acompañándose de vómitos y diarrea, o bien de astricción con meteorismo; el diagnóstico con intoxicaciones alimenticias sens. strict., o con una obstrucción intestinal será a veces muy difícil. Teniendo una cierta preferencia por la región íleocecal, es lo más corriente que el diagnóstico sea de apendicitis. Lintz ha mencionado casos operados como apendicitis que sólo tenían un edema local alérgico. Otras veces el síndrome no reviste tanta intensidad, limitándose a dolores cólicos poco intensos con diarrea o deposiciones pastosas que tienen el aspecto de la colitis superficial mucosa.

En resumidas cuentas: ante enfermos alérgicos con accidente abdominal agudo, debe pensarse en una posible localización allí de la alergia. Pensarse no quiere decir, naturalmente, afirmar; sólo por exclusión podemos sostener esta hipótesis, y aun en caso de duda, vale más no creer, si el estado del enfermo

supondría una indicación quirúrgica, que sea alérgico; más vale hacer operar un edema de apéndice que dejar de atender una apendicitis, incluso ya se comprende que el edema puede facilitar una infección ulterior, por lo que la apendicectomía sería aconsejable en todo caso.

Pero en estos enfermos, una vez pasado el momento agudo, hay que explorarlos bien, tanto desde otros puntos de vista (sondeo gástrico y duodenal, radioscopias, examen de las heces, etcétera) como desde el alérgico (cutirreacciones, pruebas de provocación y eliminación, etc.).

¿Qué valor podemos dar a estos métodos en el caso particular que ahora nos ocupa? Poco tenemos que decir para fijar nuestra posición. Las cutirreacciones tienen un valor indudable que no puede negarse y deben ser siempre hechas; un caso con cutirreacciones positivas tiene un valor grande cuando a él se acompañan experiencias de eliminación y de provocación; por sí solas son un signo de presunción clínica que nos puede guiar, pero no les podemos dar un valor absoluto, a menos que sean muy intensas. En los casos en que además logremos la transmisión pasiva, la demostración es absoluta. Pero ¿y cuando todas las cutirreacciones sean negativas? Ya hemos dicho varias veces en todo lo que antecede que en el caso de los alergenos alimenticios puede haber sensibilizaciones aun con cutirreacciones negativas; puede, pues, darse el caso éste; pero hagamos constar que se da muy pocas veces. Si las dietas de eliminación son a veces muy útiles, no puede dudarse que su empleo único no puede permitir el diagnóstico de alergia; por lo menos no pueden convercernos de ningún modo los casos que nos presenten sin más argumento en pro. Para los colíticos o los litiásicos. cuyo estado es tan caprichoso, el hecho de encontrarse bien con estas dietas no demuestra nada. Deben hacerse siempre las cutirreacciones; y si son positivas y además la eliminación suspende el síndrome, podemos aceptar su papel alérgico. Ahora bien: si las cutirreacciones son negativas, solamente aceptaríamos su papel cuando reiteradamente podamos demostrar que la supresión quita los síntomas y la adición los provoca. Debe también buscarse la eosinofilia general post-prandial explorada por nosotros y hallada muy frequentemente.

El influjo de los alimentos en tan diversos tipos clínicos de afección digestiva es algunas veces lo primordial y único; suprimido el alimento, todo desaparecerá entonces. Pero no cabe duda que otras muchas veces hay algo más, de fondo, que origina el cuadro clínico, por lo cual, aun suprimiendo los alimentos, el síndrome prosigue, siquiera sea atenuado; esto lo veremos, sobre todo, en los colíticos. ¿Negaríamos por ello la existencia de una alergia alimenticia? Indudablemente no. Ya hemos visto nosotros casos con cutirreacciones positivas y con provocación clínica positiva también con tales alimentos y, sin embargo, seguían las manifestaciones, aunque atenuadas, con la eliminación de ellos en las dietas. En todo estado de distonía vegetativa cabe una influencia alérgica secundaria, aunque la distonía sea de otro origen; parece que en ellos se favorece, como ya se dijo, la sensibilización, pues aunque se supriman estos alimentos, la distonía sigue en pie y con ella todos los síntomas que haya sido capaz de originar por sí. Esto nos prueba que necesitamos otro método, aparte de los actuales, que pueda convencernos de la existencia o no de alergia; entre tanto no le poseamos, nos quedaremos muchas veces en dudas; pero no dejaremos de buscar la convicción por el conjunto de medios que hemos enumerado, sin olvidar las cutirreacciones que con las limitaciones señaladas, sin embargo, tienen una grande e innegable utilidad.

Señalemos ahora cuadros clínicos de alergia digestiva que imitan otras afecciones bien conocidas; y

C) El papel que la alergia toma en determinadas enfermedades digestivas.

1.—Sialorreas.

Que yo sepa, no se han estudiado aún las sialorreas alérgicas; no creo yo que se trate de cosa muy frecuente, pero el hecho de haber observado el siguiente caso típico nos fuerza a poner esta posibilidad en relieve.

Un enfermo al que hemos hecho de pasada alguna alusión en capítu-

los anteriores por ser sensible al polen de chenopodium album y a los alergenos del mar, habiendo tenido choques en forma de coriza espástico y de crisis de asma, y cuyo padre es alérgico para la aspirina. Desde hace un año han comenzado a aparecerle crisis de hipersecreción digestiva con sialorrea unas veces y proctorrea otras; aparte esto, tiene una colitis antigua de tipo fermentativo. La sialorrea le ha aparecido por temporadas, de las que lleva ya cuatro, cada una de duración entre uno y dos meses. En esas épocas tiene por la mañana (sobre las once) y por la tarde desde una hora después de comer, un gran flujo de saliva en la boca, que le hace escupir constantemente, llenando numerosos pañuelos. En una de estas crisis recojo yo mismo 50 c. c. de saliva en unos minutos que estoy con él. Es una saliva del tipo parotídeo. En alguna de las crisis se prolonga el fenómeno hasta todo un día; después de la merienda, si toma pan y pastas y té, la crisis suele aparecerle. Cuando la tiene se halla libre de toda otra manifestación alérgica. La busca de eosinófilos en esta saliva es negativa. Pero en el acceso le hallo un aumento de volumen de la parótida, que se hace dolorosa a la presión. Se trata, pues, de un verdadero edema parotídeo con hipersecreción intensa. Obtenemos cutirreacción sólo al pan y a la harina de trigo, y con nuestra dieta I de exclusión queda casi sin síntomas. Nosotros estudiamos a este enfermo aún, del que creemos que todavía no hemos averiguado la causa en total de su estado alérgico, aunque hemos ido despistando muchos alergenos; pero lo que es seguro es la naturaleza alérgica de estos síntomas. Tiene también, en ocasiones, unas crisis de proctorrea, de las que hablo más adelante.

2.—Hematemesis.

El choque alérgico puede manifestarse como hematemesis; rara vez éstas corresponderán a un cuadro indoloro, siempre se exhiben formando parte de un cuadro de dolor con vómitos o náuseas. Ya hemos referido antes dos casos en los que aparecieron hematemesis; Santew ha publicado alguno con hematemesis como síntoma dominante, y también otros (Lintz, etc.). El mecanismo de producción es, probablemente, múltiple; en el edema angioneurótico del estómago existe ya una causa de facilitación de la hemorragia por la hiperemia con equímosis tal y como en el intestino puede verse en las citadas experiencias de Schittenhelm y Weichhardt. También Auer ha podido experimentalmente lograr estas hemorragias en animales sensibilizados. El dolor y las hemorragias hacen muchas veces difícil de distinguir el cuadro con el del

3.—Ulcus gástrico.

Los nuevos métodos de diagnóstico radiológico (examen de la mucosa, radiografía en serie, etc.) permiten hacer visible el ulcus en un procento antes no sospechado; de aquí que el diagnóstico se haya ido facilitando progresivamente y ya no se funde tan exclusivamente en los datos de sonda y en la anamnesis (1). Desde este último punto de vista, la historia de algunos enfermos alérgicos con dolor epigástrico, a veces muy intenso, postprandial, con acidismo y vómitos, y la aparición de hematemesis alguna que otra vez, sería difícilmente distinguible del ulcus. Los dolores son, en los casos de alergia gástrica, más bruscos e intensos; no corresponde su intensidad espontánea con la del dolor provocado por presión; faltan zonas de Mendel o de Head localizadas. Hay además una historia de alergia personal, cómo en uno de los casos que antes he reproducido, y aun coincide, como en el otro, el brote urticarial con la hematemesis; así pasó también en el caso de Dante. En el caso del ulcus, su muchísima mayor frecuencia nos hará presumir su existencia, y además tendremos los datos positivos de la exploración radiológica. Es cierto que pueden no verse datos directos de ulcus en el examen a Rayos X, y también es verdad que, en ocasiones, una deformidad del contorno gástrico que imite al ulcus puede ser debido al edema de estómago; así pasó, sin duda, en uno de nuestros casos, en los que una radiografía en el paroxismo hizo sospechar un ulcus de curvadura menor. También Evermann ha señalado esos aspectos radiológicos en el choque provocado.

Problema aparte sería el del empeoramiento manifiesto que ciertos alimentos producen en sujetos que tienen, desde luego, un ulcus. Se han señalado (Duke, Sterling, Rowe) numerosos casos en los que esto era manifiesto aun con alimentos que habitualmente toleran bien los ulcerosos (leche, féculas). Carr cita un caso en el que la leche acentuaba sistemáticamente el dolor y todos los síntomas. Esto nos hace ver la necesidad de individualizar en la dietética. En tales casos puede hallarse una cuti-

⁽¹⁾ Véase la obra, en publicación, de nuestro colaborador F. Morán, Los métodos modernos del radiodiagnóstico del estómago.

rreacción positiva para el alimento en cuestión y aun una reacción hemoclásica por administrarle por la boca. Todo ello demostraría el efecto propiamente alérgico.

Ahora bien: sería un error, ante un caso semejante, negar el ulcus y considerar al enfermo simplemente como un alérgico para ciertos alimentos, atribuyendo a ello todo. Igualmente sería falso creer que el ulcus existente, una vez aceptado, fuera directamente debido a una sensibilización primaria. Siendo más frecuente el ulcus, e interesándonos hacer, si existe, un tratamiento severo y adecuado de la lesión, es lo preferible en tales enfermos suponerlos ulcerosos de primera intención y buscar el ulcus por todos los medios exploratorios. Simultáneamente, nosotros investigaremos bien las idiosincrasias alimenticias que existan y procuraremos hacer una dieta que, sirviendo para tratar la lesión fundamental, evite estos influjos secundarios alérgicos. Es maravilloso a veces el buen efecto que tiene una tal dieta sobre afectos de úlcera que no habían mejorado con dietas lógicas; es, en resumen, el tanteo dietético de que nos hahla Roas

En efecto; la acción perjudicial de tales alimentos puede explicarse más bien en el sentido de que una lesión orgánica eventual fija sobre ella una tendencia alérgica preexistente. Al fin y al cabo no es esto sino una espontánea repetición de lo que Auer obtuvo experimentalmente provocando por la acción del xilol en el animal sensible una reacción alérgica sobre el punto tratado; el modo de probar Lehner y Rajka la transmisión pasiva es de la misma índole. Como sabemos, las escarificaciones y aplicación del alergeno producen una reacción mucho mayor en la oreja previamente sensibilizada. Duke piensa también que el influjo indudable de ciertos alimentos en estos casos es simplemente éste: fijar sobre la lesión una acción específica preexistente, aunque larvada.

En resumen: hay síndromes abdominales de dolor y hemorragia muy parecidos al ulcus, siquiera sean poco frecuentes, que son exclusivamente debidos a la alergia alimenticia. Pero lo más frecuente es que en enfermos con ulcus se fije sobre el mismo una reacción alérgica para ciertos alimentos que entretiene el padecimiento, exacerbando las molestias, que, en cambio, ceden con la supresión de los alimentos en cuestión. Este tipo de influencia alérgica, que en lo sucesivo llamaremos de "alergia fijada", tiene, como veremos, una gran importancia en otras enfermedades digestivas, sobre todo en las disquinesias biliares y en las colitis.

4.—Las colitis.

No entra en nuestro objeto, actualmente delimitado, hacer aquí una revisión del problema de las colitis, tan obscuro y sometido a debates.

El término de colitis se ha venido aplicando prácticamente a todos los estados de enfermedad caracterizados por dolores cólicos con irregularidad en la deposición, con diarreas más o menos intensas y constantes, presentándose a veces solamente en forma de crisis que alternan con otras temporadas de deposición normal o aun estreñimiento. En realidad, esto es tan falso como llamar bronquitis a todas las enfermedades con tos y expectoración. Supondría que ese síndrome corresponde siempre a un estado inflamatorio de la mucosa del colon, que difícilmente podríamos demostrar. En efecto, no tendríamos más argumentos eficazmente demostrativos en clínica de la inflamación del colon que estos tres: la endoscopia, el examen a Rayos X y el análisis coprológico. En cuanto al primero, puesto que la endoscopia sólo alcanza al asa sigmoidea y caben colitis de localización alta, no sería eficaz en absoluto. El diagnóstico radiológico se funda en dos órdenes de síntomas: los que proceden directamente del examen de la mucosa y lo que, más indirectos, establecen la colitis por los trastornos de motilidad coincidentes. El examen de la mucosa del colon es aún una cosa muy imperfecta; con la papilla per os no puede, desde luego, hacerse; con el enema simple seguido de compresión regular y progresiva, como hemos ensayado con Morán y nuestro radiólogo Castillo, no se logra ver los repliegues sino en algunos casos, pero aun vistos es muy difícil establecer una significación semiológica; el borre de los mismos y el aspecto marmorado del colon sólo se ve en casos de inflamación muy intensa, y para eso en un caso nuestro, en que hallamos dicho síndrome marmorado en una enferma con diarreas, murió a los pocos días, no pudiendo hallar lesiones de colitis en la

autopsia. El método que nos parece más eficaz es el aconsejado por Fischer, de enema seguido de evacuación e insuflación de aire. Con este método se obtienen hermosas radiografías, pero con muy pocos detalles de la mucosa para poder hacer afirmaciones. En cuanto a los cambios de motilidad pasa lo mismo. La hiper, y sobre todo la disquinesia del colon averiguada por el espasmo, el reparto desigual y la recurrencia de la papilla (movimientos antiperistálticos) se presentan igualmente sin verdadera colitis; por ejemplo: en el estreñimiento hiperquinético (Stierlin, Schwarz, Fleiner, etc.). Recientemente, Crane ha descrito el que llama "string sign", caracterizado por la aparición de una línea que sigue el trayecto del colon, pero tampoco se le puede dar una significación absoluta (v. Bargen, 1931). En cuanto al examen coprológico, la existencia de moco, albúmina soluble, sangre y pus son los datos esenciales. Si en algunos colíticos con lesiones profundas (colitis ulcerosa o grave) el moco se acompaña de sangre y pus y tiene el síndrome coprológico un valor diagnóstico absoluto, en cambio en otros tipos de colitis (mucosa o superficial) no habría otra cosa que moco. Ahora bien, ¿la presencia de moco autoriza a afirmar que hay una inflamación de la mucosa? De ninguna manera, sobre todo desde que sabemos que la excitación del neumogástrico (Roger y colaboradores) es capaz de provocar una hipersecreción de moco.

En resumen: hay una gran dificultad para apreciar si existe o no una inflamación, verdadera colitis, en el sentido etimológico, en una gran cantidad de casos, aunque en otros la intensidad del síndrome clínico, radiológico, endoscópico y coprológico nos permita afirmarlo fácilmente. Algunos autores (Mathieu, Schmidt) han considerado que habiendo varios grados de intensidad de las colitis esto explicaría las diferencias; verbigracia: para Mathieu habría colitis mucosas, disenteriformes, hemorrágicas y ulcerosas que marcan la intensidad de las lessiones.

Pero es el caso que actualmente un estudio seriado desde el punto de vista bacteriológico nos prueba que las colitis profun das (supurativas o graves, de *Schmidt*) (o colitis ulcerosa, en el sentido más corriente), constituyen una afección de génesis es

pecífica, que no procede de una progresión de estadios de menor lesión simplemente catarrales o mucosos. Hay, pues, que repasar, ante todo, dos grupos grandes de esas afecciones del colon, tan mal sistematizadas: de un lado las colitis ulcerosas o colitis manifiestas, y de otro un grupo de formas menos profundas de lesión del colon, sin formación de úlceras, que tienen de común el síndrome diarreico constante o accesional, las deposiciones flúidas y el moco. El término más empleado para estas últimas es el de "colitis mucosa" o también "colitis superficial", y la sintomalogía ofrecida en clínica no es por la lesión de la mucosa, sino por el trastorno de motilidad que ocasiona. Dos tipos clínicos se han disociado históricamente dentro de este grupo de colitis superficiales. De un lado, los casos correspondientes a una verdadera inflamación "catarral" de la mucosa, y de otro, una afección puramente neurógena, en la que, tanto el trastorno de motilidad como el de secreción, serían puramente neurógenos, verdadera neurosis del colon (mixorrea coli, colitis mucomembranosa). Una dificultad primaria ha dado lugar a un verdadero lío en la diferenciación entre ambos tipos de "colitis catarral o mucosa" y "neurosis mucorreica del colon". Mientras algunos (verbigracia, Combe), hablan, en general, de "colitis mucomembranosa", confundiendo como producto de una acción bacteriológica todos los casos, otros, como Ewald, proponen un límite de separación, y otros (Schmidt) hablan de la existencia a veces de colitis superficial, no esencialmente necesaria, en la mixoneurosis intestinal. La dificultad que ha originado este difícil caos es la de tener un criterio bueno para diferenciar en cada caso el estado de la mucosa intestinal, si hay una verdadera inflamación o simplemente un trastorno vasomotor y exudativo; la simple existencia de moco no puede, en efecto, servir de criterio. Pasa aquí exactamente lo mismo que en el asma.

Los estudios de *Schmidt* sobre la composición del esputo asmático y los caracteres de las heces en estos enfermos le permitieron establecer un paralelismo entre ambas enfermedades. El acúmulo de eosinófilos, la presencia de cristales de Charcot-Leyden en ambos estados y su aparición en paroxismo eran los rasgos que asimilarían ambos padecimientos. *Strumpell* hablaba de "asma intestina!" para caracterizar este tipo de colopatía. Poco a poco

una serie de trabajos han ido aclarando el papel que en ciertas colitis juegan los fenómenos de alergia, comparables a los que les está reservado en el asma bronquial. Ya en nuestro trabajo sobre la colitis mucomembranosa, en 1923, hacíamos constar su naturaleza alérgica y el influjo de la sensibilización alimenticia en su génesis, que simultánea o posteriormente ha sido sostenido por otros autores. Existe, en resumen, una afección del colon de índole genuinamente alérgica, caracterizada por irregularidades en la deposición y dolores abdominales cólicos con expulsión de moco de evolución paroxística.

Pero si en el caso del asma separamos los catarros bronquiales del asma idiopático por ser cosas tan groseramente diferentes, también decíamos que hay casos límite donde ambas afecciones se confunden; bronquíticos en los que, por ser alérgicos,
la alergia se fija a la larga sobre el aparato bronquial enfermo,
dando lugar esta "alergia fijada" a un aspecto asmático de la
colitis, y bronquíticos que "secundariamente" se sensibilizan a su
propia flora bronquial o a alergenos abundantes en su ambiente
que se transforman en asmáticos. Pues bien: del mismo modo,
un enfermo con una colitis, propiamente tal, puede tomar el aspecto de la mixoneurosis cólica por influencias alérgicas "fijadas" o "secundarias".

El término de "colitis o colopatía mucomembranosa" le creemos francamente rechazable. En primer término, porque este dictado ha sido una fuente notable de error, y esto ya sería razón bastante; pero, además, porque, como decíamos en nuestro trabajo antes mencionado, esto de que el moco salga en membranas es inesencial, puramente adjetivo. La formación de membranas no quiere decir sino que el moco segregado ha permanecido cierto tiempo en el colon, habiéndose precipitado por un efecto de sinéresis coloidal por la acción de los ácidos orgánicos engendrados. El mismo término de colopatía mixorreica que entonces proponíamos de momento, o el de mixoneurosis coli (Ewald) tampoco nos parecen convenientes, porque sólo se refieren a un carácter: el de la secreción de moco. En los últimos tiempos se tiende a hablar de tipo espástico de la colitis (Eggleston) de colon "irritable" (Lichty y Spring), o simplemente de colon espástico (Spring) para englobar este grupo de afecciones superficiales del colon. La etiología de este grupo sería varia, según los autores. Para unos se trataría simplemente de sintomatología cólica de una psiconeurosis (Eggleston, Bargen) de un estado dishormonal o de una sensibilización alérgica. Pero nosotros creemos que hay suficientes razones para no englobar en un solo grupo todas estas afecciones. Hay, en efecto, en nuestro concepto, verdaderas colitis, inflamaciones superficiales de la mucosa de origen múltiple y sin ningún carácter francamente de alergia. Y al lado de éstas, padecimientos en los que predomina la hiperdisquinesia cólica, como carácter fundamental, de origen puramente distónico vegetativo, casi siempre alérgico, con todos los caracteres generales y de reacción de las alergias en general. Ahora bien, en los primeros, bajo la base de la colitis superficial, puede engendrarse secundariamente la sensibilización como en las bronquitis podían cambiar las cosas, tomando entonces un aspecto asmático; en estos casos pasa a segundo lugar lo propiamente inflamatorio, dominando lo correspondiente a la distonía vegetativa cólica secundaria.

En resumen, podríamos sistematizar el complejo grupo de las colitis de esta forma:

- I. Colopatías superficiales (dominando en ellas lo funcional; no graves, crónicas con remisiones largas).....
- A) Hiperdisquinesia cólica.-a), refleja; b), alérgica; c), de otras causas de distonía vegetativa.
- B) Colitis mucosa superficial.—a), pura; b), con carácter secundario hiperdisquinético por fijación o sensibilización.
- II. Colopatías profundas (co-) litis ulcerosa o grave)....
- a) Localización de infección específica determinada (tuberculosa, sifilítica, disentérica, parasitaria, etc.).
 b) Protopática (por agente de Bargen).

Examinemos ahora el papel que juega la alergia en cada uno de estos tipos de enfermedad cólica.

a) La "hiperdisquinesia cólica".

Con este término substituímos nosotros a los de "colitis mucomembranosa", "colon espástico o irritable", queriendo hacer patente que lo principal es la distonía cólica, manifestación de un alterado tono vegetativo general. Gran cantidad de casos de los llamados "colíticos" son simplemente, en efecto, personas con un estado general enfermo, repercutiendo sobre el sistema vegetativo principalmente y con manifestaciones dominantes en el intestino grueso.

Este es el concepto expuesto actualmente por numerosos autores. W. Alvarez considera estos casos como dentro de las alteraciones puramente nerviosas del intestino. Barker, que la llama colopatía mucosa, hace resaltar el papel dominante de una constitución neuropática general, que sería lo primitivo; igualmente piensan Hurst, Brown, Bockus, Bank y Wilkinson, etcétera. Bargen refiere su estudio sobre 200 casos, apreciando un notable predominio en las mujeres y en profesiones intelectuales, y reconoce el fondo general determinante.

Para nosotros, esto que aislamos con el nombre de "hiperdisquinesia cólica" muchas veces es lo único que existe en el colon; se trata, pues, de un trastorno puramente funcional, sin lesión del colon, correspondiendo a un estado general enfermo o a lesiones de otros órganos. Otras veces la hiperdisquinesia cólica se fija sobre un colon superficialmente enfermo, según señalamos después; es la colitis superficial con carácter hiperdisquinético secundario.

Clínicamente, la hiperdisquinesia cólica se revela por una serie de síntomas más o menos vagos. Por parte del colon existen temporadas de diarrea o deposición blanda matinal, en torta, habitualmente clara, amarillenta con algo de moco y con restos hidrocarbonados, porciones azules al iodo, flora iodófila, algunas clostridias y levaduras, etc. Todos los caracteres químicos son de la "dispepsia fermentativa"; una serie de muchos cientos, que no podemos fijar, de análisis coprológicos nos ha convencido de la absoluta irrealidad del término de "dispepsia de fermentación". Las heces que tienen esos caracteres son simplemente heces del ciego, expulsadas por hiperperistaltismo; constituyen la "fase cecal" de la digestión intestinal. El contenido normal del ciego tiene los mismos caracteres, y la deposición obtenida por purgante es casi siempre así. En esos momentos de diarrea matinal suele haber retortijones, a veces fuertes, y

un reflejo gastrocólico muy acentuado; sensaciones de meteorismo de plenitud e incomodidad post-prandial, a veces muy acentuada. El hecho de la hipermotilidad cólica puede repercutir mucho sobre el estado general; en los brotes fuertes de diarrea pueden darse fenómenos de vasodilatación abdominal, con lipotimias: las "crisis cólicas" de Mathieu. Muchas veces aparecen agudizaciones más intensas por un enfriamiento, una emoción, etc. En otras temporadas estos enfermos se hallan estreñidos; es muy frecuente, dada su facilidad para la psiconeurosis, que los enfermos pendientes de la marcha de su vientre aquejen molestias múltiples generales, que interpretan como debidas a la astricción de vientre. Malestar general, fenómenos vasculares (enfriamiento de extremidades, calor a la cara, etc.) son puestos por ellos en relación con malas digestiones. De vez en cuando los retortijones reaparecen, y casi siempre con ello nuevamente la deposición blanda.

Es muy interesante el influjo del psiquismo sobre estas molestias. Una temporada de descanso, un mejoramiento del estado general, una fase de optimismo o una ocupación intelectual mayor suprimen la atención del enfermo sobre su intestino, y con ello se mejoran mucho. Una nueva época de disgusto o una emoción llevan de nuevo consigo un aumento de todas las molestias.

Radiológicamente, Schwarz, Stierlin, Crane y recientemente Kantor, se han ocupado de su sintomatología. En nuestra experiencia el aspecto radiológico es muy variable; el aspecto más frecuente es de un ciego y ascendente lleno, un trasverso muy espástico con fuertes haustraciones, el descendente filiforme, casi vacío y un acúmulo en el asa sigmoidea. Pero lo más interesante es la observación seriada y el aspecto en diferentes días del enfermo; se sobreañade habitualmente un verdadero "peloteo" de la papilla, unas horas después de una radioscopia en que el ciego estaba vacío, aparece nuevamente lleno. El estado de espasmo existente unos días, desaparece otros, dando paso a un aspecto normal. Nosotros hemos podido sorprender, después de una radiografía de colon normal con motivo de un fuerte dolor, una transformación en segunda radiografía en un verdadero hilo muy fino con replección del ciego antes vacío.

Las causas de esta hiperdisquinesia cólica son múltiples. Casi siempre corresponden a un hábito asténico, y coinciden con otras manifestaciones de neurodistonía vegetativa (hipersecreción gástrica, corazón lábil, emotividad, fenómenos vasomotores, etc.). Una alteración incretoria (hipertiroidismo, disfunción ovárica) se halla también frecuentemente. Desde el último punto de vista, en la mujer es muy frecuente la asociación de la hiperdisquinesia cólica con la disfunción del ovario; frecuentemente hemos visto las crisis preceder y acompañar a la menstruación; en ello influye, sin duda, la fórmula hormonal del premenstruo, pero también la dismenorrea dolorosa, por tener estas mujeres frecuentemente una ovaritis escleroquística. Maortúa publicó sus observaciones sobre estos reflejos de circuito genital con colitis, y Foges también ha insistido en ello.

Otras afecciones dolorosas pueden provocar la disquinesia cólica: una colecistitis, una litiasis renal, etc., eran en algunos casos nuestros causa del entretenimiento del trastorno funcional del colon.

Como en otros enfermos alérgicos, la hiperdisquinesia cólica puede ser sintomática de una infección del organismo por el bacilo tuberculoso. Infecciones tuberculosas "ocultas" (intoxicaciones tuberculosas de Hollós) pueden ser la causa de toda la alteración general, de la distonía vegetativa y de los fenómenos del colon. Este es casi siempre el caso, para nosotros, en esos enfermos colíticos, en los que descubrimos una "febrícula". ¡Cuántos de estos casos hemos visto después convertirse en típicos tuberculosos! Muchas veces son formas discretas de siembra peritoneal; otras, de siembras ganglionares o del pulmón; el hecho positivo es que muy frecuentemente una tuberculosis sin lesiones apenas visibles se manifiesta por la distonía vegetativa con síntomas cólicos.

Pero la misma alergia tuberculosa favorece, como tantas veces hemos repetido, la "modalidad alérgica" de respuestas, la facilidad para adquirir ulteriores sensibilizaciones. Aunque se exceptúe el fondo tuberculoso, en otros casos la distonía vegetativa constituye por sí una buena base para sensibilizaciones ulteriores. De aquí las *influencias alérgicas* de los alimentos, tan frecuentes en estos casos. Rara vez se trata de una sen

sibilización intensa; casi siempre es ese tipo discreto, difícil de averiguar, de la sensibilización alimenticia la que tiene lugar aquí. En nuestras primeras publicaciones ya nos referíamos nosotros a la influencia alérgica de los alimentos en muchos de estos casos. Richet refiere el caso de un ayudante suyo electivamente sensible al vinagre; Richet y Fossey publican un caso de sensibilidad a los pescados; luego, con Le Noir, Renard y Barreau, otro con dispepsia por sensibilización a las judías verdes, a los que añaden ulteriormente (1926, 1930) nuevas observaciones; Vaughan publica (1922-1927) sus observaciones, a las que hay que añadir las de otros varios (Hollander, cinco casos), Alexander, Eyermann, Brugchs, Rowe, etc. Entre nuestros casos, mencionamos a continuación, en forma abreviada alguno, aparte de los antes citados, en los que, entre otros fenómenos digestivos, aparecía también la hiperdisquinesia cólica.

Enferma de veintiocho años, con una sintomatología de hiperquinesia cólica; períodos intensamente dolorosos, hipovarismo, febrícula, compl. ganglionar de lado derecho; débacles diarreicas frecuentes. Reacciones de tuberculina, histamina y morfina fuertes; síndrome radiológico de hiperdisquinesia. Cuti positiva fuerte a patatas, débil a leche. La supresión de ambas cosas la tiene sin crisis; con patatas podemos provocar electivamente el espasmo cólico y las diarreas.

Semejante a ésta es otra enferma de nuestra clínica de la Facultad, que tenía una hiperdisquinesia cólica con fenómenos distiro-ováricos que ella ya había notado cómo se influenciaba por las patatas. Cutirreacción positiva solamente a ellas. La exploración vegetativa farmacológica demostró una hipertonía vagotónica dominante.

Probando la frecuencia de las patatas entre estos sensibilizantes, podemos evocar el caso de la enferma J. M., ya citada en el capítulo de jaqueca, sensible también a las patatas y judías, que además de jaqueca tenía retortijones con heces sueltas y pesadez de estómago con acidismo por la toma de estos alimentos, a los que daba una cutirreacción positiva.

Interesante fué también el caso de un señor al que veíamos un año antes por una colopatía distónica con un estado de psiconeurosis, astenia y adelgazamiento, y con el antecedente de una lesión fímica de pecho que había evolucionado bien; algún día febrícula ligera. No descubrimos sensibilidad alguna. Con una dieta y tratamiento general mejoró mucho. A los nueve meses, un empeoramiento manifiesto con crisis de espasmo frecuente que no sabemos a qué atribuir. Nos da una cuti

positiva a un grupo de frutas; probadas cada una de ellas, la r. resulta electiva y muy fuerte para naranjas. Al preguntarle nos dice que, en efecto, toma ahora muchas, pero sorbiéndolas sin pellejo ni pepitas, por lo que no creía que le hicieran daño. Suprimidas, vuelve a hallarse perfectamente.

Una enferma de nuestra policlínica, con frecuentes crisis diarreicas con retortijones de etiología mal definida y con el carácter típico de una hiperdisquinesia cólica, nos dió cutis positivas a patatas, leche, huevos y pimientos. Una dieta de supresión la mejoró desde el principio, sin que últimamente hayamos vuelto a verla.

Ultimamente nos ha parecido curioso el caso de un enfermo que, estudiado por otras razones, nos refirió al tiempo crisis cólicas, que no aparecían sino cuando tomaba leche; no creímos que fuera alérgica esta influencia, que confirmamos, pero la cutirreacción fué también positiva.

b) Colitis superficial.

Vorkastner señaló la frecuencia con la cual ciertos estados de colitis poco intensas habían sido precedidos de una fase de estreñimiento previo, y atribuyó a este factor mecánico la producción de la lesión del colon. V. Noorden ha sido, sin duda, el que más ha insistido sobre el concepto de las colitis superficiales como "colitis estercoráceas". Según él, en el fondo se trataría de casos de éxtasis intestinal, que a la larga lesionan superficialmente la mucosa. Se llegaría a ello principalmente por la acción puramente mecánica del bolo fecal endurecido, en contacto con la mucosa y la acción irritante de algunos productos químicos (especialmente ácidos orgánicos) que lleva. En los estreñidos son muy frecuentes estas reacciones estercoráceas, que habitualmente pasan en seguida. El estreñido de varios días, después de una primera deposición dura, tiene porciones más blandas y otras seudodiarreicas, en las que hay porciones duras nadando en un líquido que contiene moco; esto es debido a la reacción de la mucosa con hipersecreción de un líquido que en parte redisuelve la deposición formada antes. Esta reacción mucosa puede tomar un carácter inflamatorio y aparecer la diarrea más duraderamente; toda medida dietética y farmacológica contra la diarrea supone, por aumento de éxtasis, una ulterior recidiva, constituyéndose así una alternancia de estreñimiento y diarrea.

Podría discutirse si en realidad la interpretación cierta es ésta o el estreñimiento es, como la diarrea, manifestación de una hiperdisquinesia cólica con manifestaciones variables. Así es, como hemos visto, en muchos casos; pero otras veces la exploración radiológica nos demuestra una atonía de colon con éxtasis dominantemente en el ciego, y en las deposiciones podemos hallar no sólo moco, sino también sangre, albúmina disuelta, etc., manifestaciones de una reacción inflamatoria verdadera.

Otro factor capaz de engendrar una colitis superficial es el defecto digestivo; es absolutamente indudable que hay casos de colitis cuya causa corresponde a una falta de la acción digestiva del estómago o del páncreas. Solamente los resultados de la terapéutica ácida, de histamina y fermentos ya constituyen un argumento que lo defiende así.

Por último, una colitis puede ser sintomática de una lesión de vecindad que no se limita a provocar una hiperdisquinesia cólica, sino que origina una inflamación superficial de la mucosa. Nada tan digno de tenerse en cuenta en este sentido como los procesos tuberculosos peritoneales, tan frecuentemente existentes con una sintomatología oculta y muchas veces no manifiesta sino por el trastorno del colon y eventualmente febrícula.

En resumen: no todos los casos de colitis superficiales no ulcerosas, son enfermedades generales sin lesión del colon, sino con disfunción, como actualmente, a favor de una reacción exagerada, parece que tiende a aceptarse. En una parte de los casos es cierto que sólo existe un trastorno funcional, como antes hemos descrito; pero muchas otras veces hay verdadera colitis superficial, ya por el éxtasis (diverticulosis, estreñimiento), ya por defectos digestivos (aquilias gástricas y pancreáticas), ya por una tuberculosis peritoneal.

Lo interesante es que con frecuencia ocurre el fenómeno que señalábamos en nuestro citado trabajo de 1923; es decir, la transformación secundaria del cuadro clínico por sumársele una distonía vegetativa que da lugar a los paroxismos dolorosos, a la mixorrea, a la afección de estado general; en una palabra,

a la hiperdisquinesia cólica como fué antes descrita, pero sumada aquí, establecida, sobre una colitis superficial preexistente. Esta transformación puede hacerse por una de estas razones:

- a) Predisposición previa del sujeto. Existencia de una neurodistonía que se fija en el colon una vez éste enfermo.
- b) Alteración de la fórmula hormonal. Es una colitis que recae sobre un hipertiroideo, una insuficiente ovárica, una enferma en climaterio, etc. No dejemos de señalar aquí la posibilidad de que una colitis modifique por acción secundaria la fórmula hormonal del sujeto; casos probatorios presentaron Strauss, Grote y el caso publicado por nosotros.
- c) El sujeto puede contraer la hiperdisquinesia por una sensibilización alérgica secundaria. Es esta última posibilidad la que queremos analizar aquí. En efecto, la lesión del colon da muchas veces lugar a una respuesta erética, específica, frente a ciertas substancias alimenticias o frente a las bacterias mismas de su flora exaltada. En cuanto a lo primero, no se trata. como en los casos claros de alergia alimenticia, de una colitis producida por una sensibilización alimenticia, sino de un proceso clínicamente influído o modificado por dicha sensibilización. Es éste un fenómeno que veremos muy a menudo; cuando un enfermo, con una colitis superficial anterior, toma ese aspecto hiperdisquinético dominante, debemos investigar las influencias alérgicas. Algunas veces son alimentos que averiguaremos por las cuti y las dietas de exclusión; pero, sin duda alguna, para nosotros, las propias bacterias intestinales tienen una importancia indudable.

Dorst y Morris han estudiado la r. alérgica bacteriana en las colopatías, y expuesto el resultado, a veces brillante, de una terapéutica combinada de vacunas y ricinoleato sódico; dicha publicación se ha hecho cuando nosotros ya teníamos independientemente en marcha nuestras investigaciones. En un trabajo de aparición próxima referiremos nuestra estadística en detalle; la forma habitual como hemos procedido ha sido, en un principio solamente, probando la sensibilidad en intradermo con varias bacterias intestinales (sobre todo coli, enterococo, estrepto y estafilococos y fecalis). Después hemos comenzado a hacer sistemáticamente el estudio con cultivo de deposición to-

mada por rectoscopia con todos los cuidados de asepsia. Después hacíamos las intradermo. No hemos dispuesto de material ni personal suficiente para hacer un perfecto estudio bacteriológico de las deposiciones; quien lea, por ejemplo, los concienzudos trabajos de Bassler, que llega a utilizar más de cien placas para cada caso, comprenderá que solamente disponiendo para eso de unos laboratorios especiales puede llevarse a cabo un trabajo perfecto; esto no lo hemos podido hacer; así que nos hemos limitado a los cultivos aerobios v a hacer las pruebas con estas bacterias. Procediendo por siembra a pesar del intenso trabajo que llevamos hecho, nuestra casuística es pequeña en controles para ser publicada aún y llevar un convencimiento al ánimo nuestro ni, por tanto, al de nadie. Nuestra impresión actual es que aquel microorganismo que más se cultiva y con el que se obtienen más intradermos es el colibacilo, luego el enterococo y bastante de lejos el fecalis. Atendiendo a las reacciones, hemos obtenido vacunas con las cuales conseguimos a veces mejorías extraordinarias.

Es pronto aún para sentar otra cosa que una impresión; la nuestra es que frecuentemente los enfermos con una colitis superficial se sensibilizan secundariamente a su flora microbiana, cambiando el carácter de su enfermedad en el sentido de mayor distonía vegetativa, mayor cronicidad y más intensas molestias subjetivas.

c) La colitis ulcerosa grave.

Se trata de una cosa totalmente distinta, aunque algunos autores, v. gr., Murray recientemente, den una importancia genética a los factores nerviosos. Para este autor existiría en estos colíticos un cierto temperamento infantil con reacciones depresivas fáciles, que podría oponerse a la constitución psíquica más evolucionada de los ulcerosos. Una cosa es que las emociones, por la repercusión que tienen sobre el sistema esplácnico, influyan sobre el estado del colon, acelerando crisis diarreicas y que el estado general y el psiquismo padezcan como consecuencia de la lesión del colon, cosa muy natural, y otra muy diferente es que esto tenga un papel etiológico.

Algunos casos son producidos por una infección bien conocida: tuberculosis, sífilis, disentería bacilar, amebiasis, balantidiasis; en todos estos casos se habla más bien de tuberculosis o sífilis intestinal o disentería bacilar, amebiana, etc. Pero, aparte de todo, queda una colitis ulcerosa aparentemente protopática de probable causa específica, hasta hace poco desconocida. No podemos ahora hacer historia de cómo se ha desarrollado este fundamental problema en estos últimos tiempos hasta el descubrimiento, por Bargen, del agente específico, que se diferencia bien del enterococo. En 1930, Fradkin, en una serie de casos estudiados, halla también el agente de Bargen en el 82 por 100 de los casos. Los autores que no le han hallado con esa frecuencia, entre los cuales me cuento por ahora, sería por no haber empleado la técnica especial del autor.

En estos enfermos la intensidad de sus lesiones y la de los síntomas correspondientes es tal, que todo posible influjo alérgico pasaría a segundo lugar.

En resumen: entre las colitis y el estado alérgico hay una relación que hemos tratado de establecer, previa una sistematización de las enfermedades que entran dentro de ese grupo confuso de las colitis. Pero dicha relación es variable, debiendo distinguirse:

- 1) Síndromes de colopatía pura alérgica, demostrada con reacción viva a un alergeno.
- 2) Síndromes de colopatía disfuncional crónica con una base alérgica a menudo compleja, y no revelable sino por una prolija exploración.
- 3) Síndromes de colitis superficial que, o bien fijan una alergia existente sobre el colon enfermo, o bien dan lugar a una sensibilización secundaria menos frecuentemente alimenticia, casi constantemente bacteriana.

5.—Las coledisquinesias.

La escuela de *Bergmann* ha sometido, como se sabe, a un estudio sistemático todos los fenómenos correspondientes a una motilidad desordenada de la vesícula biliar, que antes eran considerados en parte como "neurosis del aparato biliar", aunque

muchos de tales casos, cursando con una sintomatología más intensa, corresponden a litiasis biliares sin cálculos tantas veces halladas en intervenciones quirúrgicas. Los diferentes tipos y modos de diagnóstico de las coledisquinesias no tienen por qué ocuparnos aquí. Lo interesante es hacer resaltar que siendo un trastorno cuya esencia patogénica es tan próxima de las que hemos llamado "hiperdisquinesias cólicas", los factores que las producen son muy similares; así se señala la presentación de estos estados en los estigmatizados vegetativos (v. Bergmann) y en las crisis endocrinas, verbigracia, de la edad, del climaterio y del ciclo menstrual (Westphal). Nosotros hemos presentado en nuestras lecciones casos en los que el acceso precedía a la menstruación, debido sin duda a la anormal hipervagotonía del premenstruo, que es lo que favorece también la presentación en esos momentos del asma, urticarias, jaquecas, etc., según se dejó dicho en capítulos anteriores. Otras veces las coledisquinesias son consecuencia de un reflejo víscerovisceral, como el espasmo cólico (por ejemplo, apendicitis, nefrolitiasis, colopatías, etc., etc.). Por último, en enfermos con un verdadero proceso inflamatorio no intenso de la vesícula, o con vesículas de disposición anatómica anormal (véanse estudios de Berg, Aschoff, etc.), puede establecerse la coledisquinesia de repetición, siendo aquí, conforme dijimos en el colon, el proceso local un mecanismo de fijación sobre el órgano de la tendencia general, que da un aspecto especial al padecimiento; en efecto: el componente coledisquinético sumado es la causa de la viva sintomatología en enfermos con pequeños procesos de vesícula que en otros sujetos apenas darían síntomas.

En estas condiciones no puede asombrarnos nada que se den influencias alérgicas sobre tales enfermos. Dichas influencias pueden ser primitivas o secundarias.

En algunos casos puede aceptarse, en efecto, que la influencia alérgica es lo primario: aparecen los accesos solamente cuando una determinada substancia penetra en el sujeto, y esto constantemente. Es cierto que en sujetos que tienen dolores abdominales alérgicos y éstos son de localización en el hipocondrio derecho, no hay por eso razón para sin más cosas aceptar que se trata de un choque vesicular. Rolleston ha llamado la aten-

ción sobre los muchos casos en que un dolor motivado por alergia intestinal es tomado como de origen vesicular, y Graham, Cole, Copher y Morr, en su libro de enfermedades biliares, hacen la misma afirmación. Ya hemos dicho nosotros anteriormente que en muchos casos de dolor abdominal alérgico no se sabe realmente en qué sitio el choque se ha localizado, y esta falta de carácter decidido por tal o cual órgano, es justamente un hecho que puede hacernos sospechar el origen alérgico. Por lo pronto es, desde luego, indudable, como ya se dijo páginas atrás, que muchas veces se percibe un aumento local del hígado con hipersensibilidad a la presión que puede tener un valor probatorio de que el choque es más propiamente hepático que biliar, y allí hemos dejado expuestos los fundamentos fisiológicos de esta localización de la alergia. Sin ir más lejos, en el choque de la jaqueca hemos visto cómo el síndrome biliar puede aparecer individualizado hasta el punto de alternar una verdadera alergia hepática con la jaqueca propiamente dicha. Cuando Hunt insiste en que estos accesos dolorosos de hipocondrio en los considerados como litiásicos persisten muchas veces lo mismo después de extirpada la vesícula biliar, se demuestra con ello que en su mayor parte más que de origen biliar son de origen directamente hepático. Esas congestiones hepáticas, dolorosas y accesionales estudiadas por Glénard y consideradas como "crisis vegetativas" en el hígado, son un argumento más.

Los choques del hipocondrio derecho pueden, pues, ser del hígado o de otro órgano que imite el mismo cuadro (intestino), y dentro del caso de corresponder al hígado, pueden localizarse en éste o producir la coledisquinesia vesicular. Sólo el estudio radiológico, como aconsejan Westphal, Gleichmann y Mann y Bronne, pueden ser una prueba de absoluta convicción de la localización vesicular del fenómeno. Casos de choque hepático por alergia, con el aspecto de una coledisquinesia, sin que podamos aseverarlo del todo, y no produciéndose sino por la acción del alimento, hemos observado estos tres (aparte de los casos con este síndrome y con otras alergias simultáneas—urticaria, jaqueca—, que han sido colocados en capítulos anteriores):

vos, tiene de vez en cuando un fuerte dolor abdominal en hipocondrio derecho con vómitos, alguna vez fiebre y ligero tinte subictérico. En nuestra exploración no hallamos nada anormal. Suponiendo ya su familia que puedan ser los huevos, por la coincidencia que han observado y por la historia de la otra, confirmámoslo en una cutirreacción positiva fuerte y en una transmisión pasiva lograda. Una pequeña cantidad de huevo provoca el síndrome con dolor en el hipocondrio derecho a la presión, hipercolemia y urobilinuria.

Una enferma de treinta y dos años, con algunos dolores de cabeza de tipo alérgico, tiene con cierta frecuencia dolores agudos, tenidos como cólicos hepáticos con vómitos, etc. La exploración nos da hígado algo aumentado, 1,3 m. por 1.000 de colemia y cutirreacciones positivas a garbanzos, judías, queso y leche. Suprimidos estos alimentos, sus fenómenos han mejorado totalmente, sin que hayamos aún podido observar el descenso de colemia.

Un niño de doce años, que tiene desde pequeño unos accesos de dolor abdominal, de hipocondrio con vómitos, y que ha sido calificado de "acetonémico". Nosotros le hallamos un dolor en la región hepática con hígado aumentado de volumen en uno de los choques; desde que le han puesto a una dieta hidrocarbonada, sus accidentes se repiten más; le hallamos una sensibilidad para el pan de trigo y patatas, y le ponemos a un régimen sin feculentos, fuertemente cetógeno, con el cual desaparecen en absoluto sus síntomas.

Fuera de estos casos, en los que el acceso doloroso depende directa y exclusivamente de una sensibilización, están aquéllos en que, obedeciendo todo a una causa orgánica, hay, sin embargo, una influencia empeorante de varios alimentos que seguramente se explicarían por cierta alergia mejor que de ningún otro modo, aunque la cosa no siempre ostente pruebas convincentes. Tales casos de electivo empeoramiento de una litiasis o disquinesia colecística por la leche, los huevos, el pan, las harinas, etc., están en la experiencia de todos (1).

6.—Proctorrea.

No hemos visto señalado ningún caso en la literatura, y nosotros sólo hemos tenido el antes citado del Sr. D. F. Fl. con

⁽¹⁾ Recientemente han comunicado Regueiro, y Oliver y Montejo algunos de estos casos.

coriza, asma y sialorrea. Este enfermo tenía además algunas veces un retortijón bajo, iba al retrete y expulsaba en poco tiempo como unos 200 c. c. de un líquido transparente un poco filante, pero igual que agua. Estas crisis son equivalentes a las que tenía en otros órganos.

Factores alérgicos en otras enfermedades (reumatismo, gota, nefritis).

A continuación nos limitamos a exponer brevemente la relación de la alergia a otras afecciones que, por ocuparnos monográficamente en otros trabajos o tratarse de un tema aun en litigio, no exponemos más en detalle.

Entre éstos mencionemos primero

LAS NEERITIS Y LA ALERGIA

Las influencias alérgicas sobre las enfermedades en que actualmente se ha dividido la antigua enfermedad de *Brigth*, deben mirarse desde dos puntos de vista: en lo que respecta a la posible acción alérgica de las bacterias, y en lo tocante a la de ciertos alimentos.

En cuanto a la importancia de la alergia bacteriana en las nefritis constituye un capítulo fundamental en la patogenia de estos procesos. Las nefritis propiamente dichas (glomérulone-fritis) habían quedado en los últimos tiempos como el único grupo de las enfermedades renales bilaterales hematógenas propiamente inflamatorias. Segregadas las nefrosis como enfermedades de origen regenerativo y consideradas las esclerosis primitivas como una enfermedad primitivamente vascular, parecía que so

lamente a las nefritis glomerulares correspondía en propiedad etimológica el dictado de nefritis. Pero un estudio cada vez más profundo ha ido demostrando que las nefritis focales tienen una categoría muy diferente de las difusas; no solamente su sintomatología es diferente, sino que sus consecuencias evolutivas (a la curación, sin trastornos en aquéllas; a la nefritis crónica y esclerosis secundaria, éstas) también son fundamentalmente diferentes. La diferencia es aún más fundamental cuando se atiende a su significación patológica; obtener nefritis focales experimentales es una cosa indudablemente fácil por la inyección de ciertos tóxicos y de bacterias (experiencias de Domagk y Neuhans); en cambio no se obtienen nunca verdaderas nefritis difusas con un parecido anatomopatológico cierto con las nefritis humanas espontáneas. En los últimos tiempos se ha seguido una nueva vía para producirlas, sensibilizando animales con toxinas bacterianas e invectándoselas después (estudios de Duval y Hibbard, Longcope, Long, etc.). Los cuadros así obtenidos se asemejan mucho más a la nefritis difusa aguda. Estos resultados, si por una parte hacen presumir la importancia de los fenómenos de alergia bacteriana en las nefritis, de otro lado demuestran también la naturaleza no genuinamente inflamatoria de la enfermedad.

Una serie de argumentos en pro y en contra han sido aportados en el debate suscitado por Volhard sobre la naturaleza no inflamatoria, sino isquémica de la nefritis aguda. Como se sabe, para Volhard el hecho inicial es un angiospasmo de las arteriolas precapilares que coloca en isquemia al glomérulo, consecuencia de lo cual es ulteriormente la proliferación del endotelio capilar, el aumento de núcleos en el glomérulo y la exudación; los trastornos resultantes serían más o menos intensos según la duración del espasmo de los vasos glomerulares. Kuczinsky ha podido sorprender las fases primeras haciendo un interesante estudio de la sucesión de trastornos anatómicos en las nefritis agudas; el espasmo origina la isquemia, la sangre en éxtasis marcha hacia el vaso eferente, apreciándose la salida de leucocitos deformados, y secundariamente se dan todos los signos de una proliferación celular y exudación que le dan el carácter aparentemente inflamatorio al proceso. Lo esencial, lo primario es,

pues, el espasmo vascular. Las mejorías seguidas de curación suponen un cese del espasmo con restitución integra subsiguiente del glomérulo; la reaparición de los síntomas suponen la renovación del espasmo, no limitado, sin duda, al glomérulo, sino extendido a otros territorios vasculares, con lo que se explica la palidez, los fenómenos retinianos, la hipertensión y todo el síndrome ventricular izquierdo. ¿Cuál es la causa del espasmo? No puede negarse la importancia etiológica de los focos de infección orgánica: la escarlatina ha constituído un paradigma del origen infeccioso de las nefritis, y posteriormente la importancia de los focos amigdalinos ha sido vista por todos los autores. Pero ¿cómo actúa el foco infeccioso para provocar el espasmo vascular y su consecuencia la nefritis? ¿Qué relación tiene esto con las experiencias de producción de nefritis aguda, sensibilizando previamente y desencadenando luego el choque con toxinas bacterianas? A primera vista salta una única explicación: el foco crónico sensibiliza al organismo y desencadena, una vez constituído el estado alérgico frente a sus productos, el choque originario del angiospasmo. Según esto, las nefritis agudas serían angiospasmos alérgicos, por alergia bacteriana, del riñón. Esta es la hipótesis que hemos sostenido en trabajos anteriores, defendida también recientemente por Longcope. Numerosos argumentos clínicos, aparte de los citados experimentales, apoyan nuestro modo de ver.

Clínicamente, las nefritis son casi siempre procesos que aparecen dentro de una croniosepticemia, en el sentido que nosotros hemos dado a este término, que tomamos de Loewenhardt, aunque el concepto de este autor difiere radicalmente del nuestro. Conforme se dijo en el capítulo XII, los accidentes que se dan en sujetos portadores de una croniosepticemia sólo parcialmente se deben a la acción infectante del foco primario; éste, cuando el material bacteriano pasa al organismo, que se defiende bien, o pasa en pequeñas cantidades y repetidamente, lo que crea no es una inflamación secundaria o metastásica localizada, sino una sensibilización o alergia para aquellas bacterias; así es cómo un foco de infección puede originar una urticaria, una jaqueca, as ma y el reumatismo, según decimos luego. Las mismas razones son las que originan la alergia vascular renal, que es la base de

las nefritis. El concepto de Talalajew y sobre todo de Veil de nefritis reumáticas y aun de formas puramente renales del R. P. A. es cierto en cuanto nefritis que tiene su origen en un foco primario casi siempre bucal o faríngeo; pero según nosotros, no porque partiendo del foco faríngeo un agente específico del reumatismo origine lesiones directamente en el riñón, sino en cuanto dicho foco, casi siempre estreptocócico, es el punto de partida de la alergia estreptocócica principalmente manifiesta en los pequeños vasos. La dependencia del foco y la nefritis y la enorme cantidad de casos en los que esto ha podido ser comprobado por nosotros en el estudio en serie que llevamos hecho en nuestra clínica en combinación con el profesor Tapia y sus colaboradores, es una cosa averiguada por numerosos autores y no es nuestro objeto referirnos a ello (véase nuestro capítulo de riñón en el libro de Recientes adquisiciones en patología, edición Morata, 1930). Nuestra atención se ha dirigido a probar la naturaleza alérgica de esta relación. Para ello hemos procedido cultivando por frote con el asa unas veces, directamente de la superficie de un corte en la amígdala extraída otras, los agentes existentes. Dichos agentes han sido luego extraídos con la técnica que habitualmente empleamos y probada la sensibilidad del sujeto y controles normales, tanto en lo que respecta a la reacción local como—y sobre todo—a la reacción focal urinaria. Salvo algún agente coincidente, que nunca hemos hallado de importancia etiológica, todas las veces hemos aislado un estreptococo, menos en dos casos, que se trató de un enterococo. El tipo de estreptococo ha variado, habitualmente un anhemolítico, en algún caso hemolítico, y menos frecuentemente un viridans. El resultado de las pruebas en intradermo ha sido en 14 de 27 casos así estudiados fuertemente positivo. En algún caso hemos hecho además el recuento en cámara, según v. Domarus (puesto por Gironés en marcha en nuestra clínica), de los eosinófilos, viendo aumentar los eosinófilos el día de la prueba. Estos datos nos permiten ya establecer la realidad de la sensibilización bacteriana. Uno de los casos de enterococo, ya publicado por Sánchez Cuenca, nos dió un cultivo puro y una intradermo enormemente intensa, en tanto que era negativa en los controles normales; pero más interesante fué la disminución ese

día de la diuresis, la aparición de un aumento de presión arterial y hematuria. Esta reacción focal ha sido después buscada sistemáticamente por nosotros y es el argumento principal de apoyo de nuestras ideas. Muy interesante es uno de nuestros casos, referente a una muchacha de catorce años, hospitalizada en nuestra sala, en la que cada inyección de un extracto de sus estreptococos, cultivados de una amígdala, producía una intensa oliguria, casi anuria con sangre en la orina. Otro enfermo, también sensible a sus estreptococos, era un muchacho de doce años, hospitalizado varios meses en la clínica. Después de un período previo de reposo estudiándose su balance acuoso, presiones y sedimento urinario, se prueba su sensibilidad, apareciendo con la intradermo una reacción focal muy intensa, con una focal de hematuria e hipertensión. Con objeto terapéutico ensayamos una autovacuna en dosis al 1 : 10.000 de la emulsión primaria. Toda invección ha sido seguida de la misma reacción focal.

Otro hecho definitivamente probatorio es éste: toda exacerbación del foco origina un aumento de los fenómenos renales; pero aun más: los toques sobre la amígdala dan siempre lugar a una exacerbación del síndrome renal, pareciendo, como decíamos en otro lugar, como si en lo sucesivo el foco amigdalino y la lesión renal estuvieran, como dos centrales de una misma red telefónica, unidas por un transmisor perfecto de una a otra de todos los estímulos. La intervención quirúrgica por ablación del foco primario origina constantemente en los dos primeros días un empeoramiento notable del síndrome renal. En un caso, ya muy mejorado, cuando se le hizo la amigdalectomía, tuvo en ese mismo día una hematuria que dió paso a una anuria y fenómenos eclámpticos de más de un día de duración, quedando después de cuatro días de papaverina y el reposo absoluto de nuevo con diuresis normal.

Este punto de vista debemos, pues, considerarle como probado y aceptar que, en tanto las nefritis focales son verdaderos procesos inflamatorios del riñón, las difusas son consecuencia de la alergia bacteriana frente a los agentes de un foco casi siempre amigdalino que provoca un choque vascular con angiospasmo del riñón. El destino ulterior de la lesión renal depende de la duración del espasmo, de la repetición de los choques y de la persistencia o no del foco primario.

Kollert ha estudiado recientemente la importancia de dichos focos y señalado las ventajas de considerar, para explicar los fenómenos de tiempo de incubación, etc., de un foco primario o infección introductora, y uno secundario o desencadenante. Seguramente hallan su mejor explicación estos hechos dentro de la suposición de la alergia bacteriana.

En cuanto a una posible acción de alergia alimenticia sobre la producción de nefritis, nos parece también indudable, y desde dos puntos de vista, como en los alérgicos con síndrome abdominal, a saber: verdaderas nefritis por alergia alimenticia e influencias alérgicas alimenticias "fijadas" sobre el riñón con motivo de una nefritis de otra etiología. En cuanto a lo primero, experimentalmente Bougthon, en una serie de trabajos, ha establecido la realidad de hallazgos anteriores de Longcope (1913), probando la producción de nefritis por choques anafilácticos repetidos. En los grandes choques, en clínica humana, se encuentran albuminurias muy frecuentemente y unidas a hematurias, pero casi siempre se trata de albuminurias transitorias más bien que de verdaderas nefritis. En un caso hemos visto nosotros nefritis anafiláctica, propiamente dicha.

Este caso es el de una señora que estaba anteriormente muy bien, y que un día, después de una comida copiosa, tuvo un acceso nocturno de asma con diarreas y urticaria. En los días siguientes tuvo un ligero edema palpebral que pasó fácilmente. Algún tiempo después se repiten los mismos fenómenos, quedando con una gran hinchazón de manos y párpados, oliguria y dolores fuertes de cabeza. Los accesos de asma se repitieron intensamente, y entonces la vimos, hallándola pres. de 24/12, 1,5 g. de albúmina con hematíes y cilindros, edema, temperatura normal, ningún foco visible y aparato respiratorio normal; supusimos que no era un asma verdadero, sino un asma cardial por hiposistolia izquierda. Se le puso a un régimen severo de reducción líquida, decloruración, leche, frutas y verduras. Quedó sin accesos y mejoró de todo. Después se la permitió algo de pescado y feculentos, y volvieron los accesos. En nueva exploración hallamos la misma hipertensión y buen estado de compensación circulatoria, a pesar de lo cual siguen los accesos, al final de uno de los cuales confirmamos su naturaleza asmática. Sospechando entonces la naturaleza alérgica de todo ello por la unión de asma, urticarias y la nefritis, le hacemos pruebas cutáneas, dándonos una reacción positiva de huevos, pescados y patatas. Se le ha hecho luego un tratamiento con dieta de exclusión y calcio, hallándose sin accesos y sin albúmina, aunque la tensión sigue alta.

En el segundo orden de hechos, ya Volhard ha aconsejado, después del tratamiento de la primera fase intensa de las nefritis agudas, no seguir un criterio rígido en la alimentación, sino ir probando sucesivamente el efecto que sobre todo el síndrome tiene cada alimento para saber lo que debe prohibirse y permitirse. El ha observado, en efecto, en algunos enfermos, sin poder explicárselo, que hay alimentos que lógicamente deberían ser bien tolerados, y, sin embargo, dan lugar a un empeoramiento. Nosotros, procediendo así, por adiciones sucesivas, hemos podido descubrir muchas veces tales intolerancias alimenticias, ya para un feculento, ya para una carne, y más frecuentemente para el pescado (1), que creemos que es probablemente alérgica; ya sabemos por los asmáticos cómo un enfermo con una alergia bacteriana puede hacerse fácilmente sensible a otras influencias alérgicas.

En cierto modo correspondería aquí señalar los hechos publicados por Waldbolt acerca de un efecto alérgico de ciertos alimentos sobre la hipertensión arterial. Estella nos ha comunicado haber visto elevarse la tensión en algunos enfermos por la administración de carne. No nos extrañaría hallar influencias alérgicas, que aun no hemos visto en los hipertensos, toda vez que siendo casi siempre distónicos vegetativos, en tales personas las influencias alimenticias se observan con relativa frecuencia, sin que por eso sólo se pueda afirmar que se trate de un verdadero mecanismo alérgico.

La gota.

En nuestro trabajo de 1924 establecíamos que la gota fue-

⁽¹⁾ Recientemente, una nefrítica nuestra experimentaba sistemáticamente un gran aumento de albuminaria con la merluza, tolerando bien, en cambio, la carne. Debe tenerse esto presente en contra del con sejo que, sin más reparos, se da siempre de suprimir carnes y tomar pes cados "blancos".

ra una enfermedad propiamente alérgica. Según pensábamos, en todo alérgico existe un defecto de metabolismo úrico, que se estudió en páginas anteriores. Esto hacía pensar que en ellos el ácido úrico pudiera ser más fácil de retener en los tejidos mesenquimatosos. La existencia, en general, en los gotosos de una influencia alimenticia, a veces inexplicable, y la forma del acceso que tanto recuerda los paroxismos alérgicos, nos impulsaban a ello. Ulteriormente, la rara escasez de gota entre nosotros me ha impedido hacer un estudio probatorio; pero Gudzent, con un material abundante, tiende a considerar como probablemente alérgica la enfermedad gotosa, sospecha también aceptada por S. v. Leeuwen.

Reumatismo y alergia.

Son bien conocidas las artropatías de la enfermedad del suero, habiendo sido precisamente esta consideración la que inclinó a *Weintraud* a pensar que el reumatismo fuera una afección de fondo anafiláctico. Los estudios experimentales de *Friedberger* y colaboradores hacen aceptar la existencia de artropatías anafilácticas.

En los casos de alergia intensa, ya publicábamos nosotros en 1920 la frecuente aparición de estos reumatismos proteinémicos (alérgicos). Posteriormente, son muchos los casos de gran choque idiosincrásico, en los que, entre otras cosas (urticaria, vómitos, diarreas, etc.), hemos visto artropatías, alguna vez únicas, más veces múltiples, pero dominantemente de rodillas y tobillos, caracterizadas por dolor y aumento de volumen (hidrartrosis). Pero estos casos son para nosotros verdaderas hidrartrosis, localizaciones en la serosa articular del edema angioneurótico de Quincke, que no pueden confundirse con el reumatismo. Su carácter a veces de poliarticulares nos impulsó a incluir en nuestras lecciones de reumatismo un grupo de pseudorreumatismos alérgicos. Turnbull, haciendo pruebas cutáneas, ha hallado sensibilización a numerosos alimentos. En cierto modo, siendo fundamental en el reumatismo poliarticular la existencia de alergia bacteriana, no pueden extrañarnos los fenómenos coincidentes o secundarios de sensibilización alimenticia.

En cuanto al R. P. A., ya sabemos que frente a los que consideran esta enfermedad como una infección por agente específico, están los que creemos que lo específico no es el agente, sino su modalidad de actuar. En general, se trata siempre de una croniosepticemia con sensibilización bacteriana. La formación específica, el nódulo de Aschoff, es un resultado de inflamación hiperérgica (resultados experimentales de Klinge, Swift, etcétera). Numerosos trabajos (Zinsser y Yu, Swift y colaboradores) han aportado datos demostrativos. Nosotros ya nos hemos referido (véase capítulo XII) a nuestra posición en el problema. Como en los nefríticos, estudiamos desde hace cinco años sistemáticamente los reumáticos con cultivos, probando después en intradermo las reacciones obtenidas. Estos estudios, en parte ya publicados (1928), constituyen el objeto principal de nuestras lecciones de reumatismo que ahora escribimos. Por esta razón, y porque un estudio detenido aquí de este problema nos ocuparía un espacio excesivo, no tratamos de ello ahora. El Reumatismo es, para nosotros, el prototipo de inflamación hiperérgica, y solamente en la tuberculosis puede verse tan clara como en esta enfermedad la importancia de la alergia bacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

Obras de conjunto.

Ι

- ADELSBERGER.—Ueberempfindlichkeitskrankheiten (B. H. zur Med. Klin.), 1929, ed. Urban y Schwarzemberg.
- ALEXANDER.—Bronchial asthma; its diagnosis and treatment, 1929, ed. Baillière Tyndall.
- 3.—ARTHUS.—De l'anaphylaxie à l'immunité, 1921, ed. Masson.
- 4.—BALYEAT.—Hay-Fever and Asthma, 1928, ed. F. Davis.
- 5.—BESANÇON.—En el tratado de Roger, Widal y Teissier, t. XI, página 274, 1923, ed. Masson.
- 6.—BESREDKA.—En el Tr. de phys. norm. et pathol. de Roger, t. VII, página 425, 1927, ed. Masson.
- 7.—BLOCH.—Aparte de numerosos trabajos, vista de conjunto en Klin. Woch., núms. 23 y 24, y en las actas del Congreso Dermatológico de Copenhague, 1930.
- 8.—BOLTEN.—Die exudativen Paroxismen, 1925, ed. Karger.
- 9.—BRUGGELMANN.—Asthma: sein Wessen und seine Behandlung, 1910, 5.ª ed. Wiesb.
- COCA.—Hypersensitiviness; en el Tice's Practice of Medicine, t. I, página 107, ed. Prior.
- 11.—COKE.—Asthma, 1923, ed. Wright a. Sohn.
- 12.—DOERR.—Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume 1914-1921. Erg. d. Immunitatforschung, t. V, 1922.
- DOERR.—Die Idionsyncrasien, en el Bergmann-Stahelin, t. IV, página 448, 1926.
- 14.—DOERR.—Allergie und Anaphylaxie, en el Hdb. de Kolle-Kraus y Uhlenhut, t. I, pág. 759, 1929.
- 15.—DOERR.—Allergische Phänomene. En el Hdb. de norm. u. path.

- Phys. de Bethe, Bergmann, Embden y Ellinger, t. XIII, página 650, 1929.
- 16.—DOUTHWAITE.—The Treatment of Asthma, 1930, ed. K. Lewis.
- 17.-DANYSZ.-Les maladies chroniques, 1920, ed. Baillière.
- 18.—DUKE.—Asthma Hay-Fever, Urticaria and allied manifestations of Allergy, t. II, ed. 1926, ed. Mosby.
- 19.—EPPINGER y HESS.—Die Vagotonie, 1910.
- FRIEDBERGER.—En el Hdb. der inn. Med. de Kraus y Brugchs, tomo II, 1919, ed. Urban y Schwarzemberg.
- 21.—FRUGONI y ANCONA.—L'asma bronchiale, 1927; Un. Tip., editr. Torino.
- 22.—FUNCK.—Die nutritive Allergie, 1928, ed. Karger.
- 23.—GALUP y SEGARD.—Pathogénie et traitement de l'asthme, 1927, ed. Doin.
- 24.—GIROUD.—Le rhume des foins, 1926, ed. Vigot Frères.
- 25.—GRIMM.—Das Asthma, 1925, ed. G. Fischer.
- 26.—GOLDSCHMIDT.—Asthma, II ed. 1910, ed. Gmelin.
- 27. GUTTMANN. Die Pollenallergie: Heuschnupfen, Heufieber, Heuasthma, 1929, ed. Gmelin.
- HANSEN, ROST y DEKKER. Praktikum der allergische Krankheiten, 1930, ed. Montana-Verlag.
- 29.—HOFFBAUER.—Asthma, 1928, ed. Springer.
- 30.—HURST.—Essays and adresses on digestives and nervous diseases, etcétera, pág. 217, 1924, ed. Heinemann.
- JADASSOHN.—Ponencia sobre eczema. Actas del Congreso Dermatológico de Copenhague, 1930.
- JIMENEZ DIAZ.—Contribución al estudio de la autointoxicación intestinal, 1920, ed. Ruiz Hnos.
- 33.—JIMENEZ DIAZ.—Ref. gral. en Rev. gral. de Med. y Cir., t. I, página 427.
- 34.—JIMENEZ DIAZ.—Trabajos en los Anales de la Clínica, t. I, II y III (1928-1930).
- 35.—JOLTRAIN.—Les urticaires, 1930, ed. Doin.
- 36.—KAMMERER.—Allergische Diathese und allergische Erkrankungen, 1926, ed. Bergmann (trad. al español).
- 37.—KLEWITZ.—Das Bronchialasthma, 1928, ed. Steinkopf (traducción española).
- LEHNER-RAJKA.—Allergierscheinungen der Haut, 1927, edición Marhold.
- 39.—LENHARTZ.—En el Trat. de Medicina de Ebstein y Schwalbe.
- 40. V. LEEUWEN, ST. Allergische Krankheiten, t. II, ed. 1928, ed. Springer.
- 41.—LONGCOPE y MACKENZIE.—Anaphylaxis, Hypersensitiveness and Proteinintoxication en el tratado "Endocrinology and Metabolism", t. IV, pág. 197, 1922, ed. Appleton.

- 42.—LOW.—Anaphylaxis and Sensitisation, 1924, ed. Green.
- MONCORGE.—L'asthme, étiol., pathogénie et traitement, ed. Vigot, 1924.
- 44.—MORAWITZ.—Asthma, en el Hdb. de Kraus y Brugchs, t. III, II P., pág. 1, 1924.
- 45.-MUCH.-Die Idiosynkrasien, 1929, ed. Kabitsch.
- 46.—PASTEUR VALLERY-RADOT y MLLE. HEIMANN.—Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées, 1930, ed. Masson.
- 47.—PASTEUR VALLERY-RADOT y ROUQUES.—Les phenomènes de choc dans l'urticaire, 1930, ed. Masson.
- 48.—PFEIFFER.—Das Problem der Eiwissanaphylaxie, 1910, ed. Fischer.
- 49.—PIRQUET.—Die Allergie, en los Erg. d. inn. Med., t. V, 1910.
- PRAUSNITZ. Huefieber, en el Hdb. de Kolle-Kraus-Uhlenhut,
 t. III, Lif. 5, 1928, ed. Fischer.
- 51.—RACKEMANN.—Clinical Allergy: Asthma and Hay-Fever, 1931, ed. Macmillan.
- 52.—RICHET, LAROCHE y ST. GIRONS.—L'anaphylaxie alimentaire; Baillière, 1919.
- 53.—ROLLESTON.—Idiosyncrasies, Lond., 1927.
- 54.—ROMERO RODRIGUEZ.—Concepto actual y tratamiento moderno del asma; Sevilla, 1924.
- 55.—ROWE.—Food Allergy, 1931, ed. Lea a. Febiger.
- 56.—SAENGER.—Ueber Asthma und seine Behandlung, 1910, ed. Magdeburg.
- SCHEIDER.—Asthma Bronchiale, 1918 (Inaug. Diss. Univ. Greifswald).
- 58.—SCHEPPEGRELL.—Hay-Fever and Asthma, 1922, ed. Lea and Febiger.
- 59.—SELIGMANN y GUTFELD.—En el Hdb. de Bioch. de Oppenheimer, II ed., t. IV, 1924, ed. Fischer.
- 60.—SIEGEL.—Asthma, 1912, ed. Fischer.
- 61.—STAEHLIN.—En el Hdb. der inn. Med. de Bergmann-Staehlin, t. II, II P., 1929.
- 62.—THOMAS.—Asthma: its diagnosis and treatment, 1928, edición P. Hoeber.
- 63.—TEZNER. Ueberempfindlichkeitskrankheiten (B. H. zur Med. Klin.), 1929, ed. Urban und Schwarzemberg.
- 64.—VENZMER.—Huefieberdiagnostik und Therapie, 1929, ed. Montana-Verlag.
- 65.—WALCKER.—Asthma, 1920, Oxford University Press.
- 66.—WOLFF-EISNER.—Das Heufieber und seine Behandlung, en el Hdb. d. exp. Serum und Chemotherapie, pág. 602, 1926, edición Lehmann.

- 67.-WELLS.-Phys. Rew., t. I, pág. 44, 1921.
- 68.—ZINSER.—Infection and Resistance, 1918, ed. Macmillan.

II

Sobre ideas anteriores acerca del asma e historia, véanse las obras generales antes citadas, sobre todo las 9, 25, 26, 44, 56, 60 y 61. Además:

- RIEGEL. Capítulo de asma del Tratado de Patología interna de v. Ziemssen, ed. española, t. III, pág. 170, 1885.
- 2.—WOLLEMBERG.—Med. Klin., núms. 17 y 18, 1922.
- 3.—WALKER.—Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 71, 1922.

III

Sobre el contenido de los capítulos II y III, véanse especialmente, además de los trabajos I-1, 8, 14, 15, 20, 21, 25, 30, 32, 33, 38, 40, 41, 48, 59, 67 y 68, las siguientes:

- 1.—AUER y LEWIS.—J. exp. Med., t. XII, pág. 151, 1910.
- 2.—SCHITTENHELM.—D. M. W., núm. 19, 1911.
- 3.—MELTZER.—J. A. Med. Ass., t. LV, pág. 1.021, 1910.
- 4.—SCHLECHT y SCHWENKER.—D. A. F. kl. Med., t. CVIII, página 405, 1912.
- STRUBELL y STEIGERT.—Zblt. f. inn. Med., núms. 42 y 43, páginas 1.049 y 1.078, 1913.
- DALE.—Bull. of the Johns Hopk. Hosp., t. XXXI, págs. 257 y 310, 1920.
- WELLS.—The chem. aspects of the immunity, 1925, ed. Chem. Catalog.
- 8.—WEIL.—J. of Immunol., t. II, 1917, págs. 299, 429 y 469.
- 9.—WIDAL, LERMOYEZ y ABRAMI.—Pr. Méd., 11 julio 1914.
- WIDAL, ABRAMI y PASTEUR VALLERY-RADOT.—Rapp. en el XV Congr. de Med., octubre de 1921.
- 11.—WODEHOUSE y OLMSTED. Bost. Med. a. Surg. Journ. tomo CLXXVI, pág. 467, t. CLXXVII, pág. 85, 1917.
- 12.—RAMIREZ.—N. Y. Med. Journ., 24 jul. 1920 y 21 setbre. 1921.
- 13.—SCHEPPEGRELL.—Med. Rev., 7 de agosto de 1920.
- 14.—S. v. LEEUWEN, BIEN y VAPEKAMP.—Klin. Woch., pág. 520, 1924.

- 15.—PARLATTO.—J. of All., núms. 1 y 4, 1930.
- 16.—JIMENEZ DIAZ y ESPEJO G. AVELLANEDA.—Arch. esp. dc Cardiol. y Hematol., abril 1925.
- 17.—DUKE.—J. of L. and Clin. Med., t. XIII, núm. 1, 1928.
- 18.—REICHMANN.—Med. Klin., núm. 34, 1922.
- 19.—PETOW, POLLNOW y WITKOWER.—Z. f. kl. Med., t. CX, página 701, 1929.
- 20.—ROEMER y KLEEMANN.—A. f. kl. Med., t. CLV, pág. 307, 1927.
- 21.—BASS.—Z. g. exp. Med., t. LI, 1926.
- 22.—ENRIQUE DE SALAMANCA.—Rev. gral. de Med. y Cir., t. IV, pág. 37, 1925.
- 23.—MENDELSSOHN.—Verh. der deut. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1911, ed. Bergmann, pág. 107.
- 24.—BLOCH.—En idem, pág. 86, 1911.
- 25.—SEDILLOT.—L'Asthme, París, 1926.
- 26.—KLINKERT.—Z. f. kl. Med., t. LXXXIX, pág. 156, 1920.
- 27.—HAJOS.—Wien. kl. Woch., núm. 24, 1924.
- 28.—MEYER-BISCH.—Z. f. kl. Med., t. CIX, pág. 492, 1928.
- 29.—BAUER.—Konstit. disp. zu inn. Krankh., 1917, ed. Springer.
- 30.—BORCHARDT.—Klin. Konstit. Lehre, 1924, ed. Urban.
- 31.—PFAUNDLER.—En los Verh. d. deut. Kongr. f. inn. Med., 1911, página 36.
- 32.—ALEXANDER y PADDOCK.—Arch. i. Med., t. XXVII, pág. 185, 1921.
- 33.—PREISER.—M. Kl., núm. 20, pág. 738, 1925.
- 34.—WOLFF-EISNER, GLODSCHEIDER, etc.—Discus. en M. Kl., número 38, pág. 1.494, 1928.
- 35.—HANSEN.—M. Kl., núm. 3, pág. 197, 1929.
- 36.—ESKUCHEN.—Kl. Woch., núm. 16, 1926.
- 37.—DANIELOPOULO.—Pr. Méd., núm. 96, 1925.
- 38.—KAHN.—Arch. i. Med., t. XXXIX, pág. 621, 1927.
- 39.—R. SCHMIDT.—M. Kl., núms. 1 y 2, 1926.
- 40.—WITTGENSTEIN.—Wien. Arch. f. i. Med., t. XI, núm. 2, página 417, 1925.
- 41.—JIMENEZ ASUA.—Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia, 1920, ed. Calpe.
- 42.—VAUGHAN.—J. of Lab. a. Cl. med., t. XIII, núm. 7, 1928.
- 43.—RAMIREZ.—J. of A. Med. Ass., t. LXXIII, pág. 984, 1919.
- 44.—FRUGONI.—Il Policlinico, 1922 (sez. med.), Riforma Med., página 409, 1925.
- 45.—PRAUSNITZ y KUSTNER.—Zentrbl. f. Bakter (orig.), to mo LXXXVI, pág. 160. 1921.
- 46.—OEHME y PAAL.—Med. Kl., núm. 13, pág. 454, 1930.
- 47.—SERGENT.—Les grands Syndromes respiratoires. Fasc. I, pág. 47. 1924, ed. Doin.

- 48.—KRAUS.—Allg. und speziel. Pathologie d. Person, tomos I y II, 1919 y 1926, ed. Thieme.
- 49.—GARRELON y SANTENOISE.—Pr. Méd., núm. 38, 1928.
- 50.—TINEL y SANTENOISE.—J. Méd. Franç., pág. 106, marzo 1922.
- 51.—PASTEUR VALLERY-RADOT, HAGUENAU y DOLLFUS.— Pr. Méd., 19 diciembre 1923.
- 52.—RICE RICH.—Arch. int. Méd., t. XLIII, núm. 5, pág. 691, 1929.
- 53.—COCA.—J. of Immunol., t. IV, pág. 219, 1918.
- 54.—COCA y COOKE.—En ídem, t. VII, pág. 163, 1923.
- 55.—COCA.—Med. Klin., núm. 2, pág. 57, 1925.
- 56.—COOKE y V. D. VEER.—J. of Immunol., t. I, pág. 301, 1916.
- 57.—GROVE y COCA.—J. of Immunol., t. X, pág. 445, 1925.
- 58.—WALZER y GROVE.—Idem, t. X, pág. 483, 1925.
- 59.—PARKER.—J. of Immunol., t. IX, pág. 515, 1924.
- 60.—ALEXANDER.—J. of Immunol., t. CCCCLVII, 1923.
- 61.—HUBER y KOESSLER.—Arch. of i. Med., t. XXXVI, pág. 751, 1925.
- 62.—COCA.—J. of Allerg., t. I, pág. 74, 1929.
- 63.—COCA.—J. of Lab. a. Cl. med., t. XII, núm. 12, pág. 1.135, 1927.
- 64.—BUSSON y OGATA.—Wien. kl. Woch., t. XXXVII, pág. 820, 1924.
- 65.—O'BRIEN PELZWEIG y LONGCOPE.—J. of Immunol., t. II, páginas 253 y 271, 1926.
- 66.—LEVINE y COCA.—J. of Immunol., t. II, págs. 411 y 435, 1926.
- 67.—COCA y KOSAKAI.—V. en (55) y (62).
- 68.—SPIWACKE y GROVE.—J. of Immunol., t. X, pág. 465, 1925.
- 69.—RACKEMANN y STEVENS.—J. of Immunol., t. XIII, pág. 390, 1927.
- 70.—JIMENEZ DIAZ.—Com. al II Congr. Esp. de Med., publ. en A. de Med., Cir. y Especialidades, diciembre 1925.
- 71.—DE BESCHE.—Berl. Kl. Woch., pág. 902, 1919.
- 72.—DE BESCHE.—Am. J. Med. Sc., t. CLXVI, pág. 265, 1923.
- 73.—BAAGOE.—Act. Path. Scand., pág. 302, 1927.
- 74.—COOKE y SPAIN.—Trans. Soc. Amer. of Physiol., t. XLIII, página 330, 1927.
- 75.—PASTEUR VALLERY-RADOT, GIROUD y HUGO.—C. R. de la Soc. Biol., t. CII, pág. 893, 1929.
- 76.—PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIAC, HUGO y GIROUD.
 C. R. de la Soc. Biol., t. CVII, págs. 795 y 797, 1931.
- 77.—NATTAN-LARRIER y RICHARD, t. C, pág. 332, 1929.
- 78.—RATTNER, JACKSON y GUREHL.—J. of Immunol., t. XIV, páginas 249 y siguientes, 1927.
- 79.—PINESS y MILLER.—J. of Allerg., t. I, pág. 117, 1930.
- 80.—LUMIERE.—Le problème de l'anaphylaxie, 1924, ed. Doin.
- KOPACZEWSKY.—La Pharmacodynamie des colloides, 1925, ed. Doin.

- 82.-WIDAL, ABRAMI y BRISSAUD.-Sem. Méd., 24 diciembre 1913.
- 83.—KENDALL y VERNEY.—J. inf. Dis., t. XLI, pág. 156, 1927.
- 84.—KOESSLER y LEWIS.—Arch. i. Med., t. XXXIX, pág. 163, 1927.
- 85.—MANWARING.—Tech. of exp. anaphyl., en New Knowledge in Bacteriology and Immunol., 1928, ed. Jordan.
- 86.—MANWARING.—Numerosos trabajos con sus colaboradores (Crowe, Kusama, Azevedo, Marino, etc.), principalmente en el J. of Immunol., 1917-1927.
- 87.—MAUTTNER y PICK.—Bioch. Ziet., t. CXXVII, pág. 72, 1922.
- 88.—CALVARY.—M. m. Woch., núm. 13, 1915.
- 89. LEWIS. The bloodwessels of the human skin, 1927, ed. Shaw a. Shon.
- 90.—GERLLACH.—Z. f. Immunitatforsch., t. XXXIV, pág. 75, 1922.
- 91.—OELLER.—M. m. Woch., pág. 218, 1924.
- 92.—OELLER.—Krankheitsforschung, t. I, núm. 1, pág. 28, 1925.
- 93.—EYERMANN.—J. Miss. M. Ass., t. XXIV, pág. 129, 1927.
- 94.—DUKE.—Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 151, 1921.
- 95.—EPPINGER.—Z. f. kl. Med., t. LXXVIII, pág. 399, 1913.
- 96.—HANZLICK.—J. of am. Med. Ass., t. LXXXII, núm. 25, pág. 2.001, 1924.

IV

Para el contenido de los capítulos V y VI, además de las obras antes citadas, sobre todo las I-1, 10, 13, 36, 51 y 65; las III-29 a 40, 53 a 63 y 79, véanse:

- 1.—GROTE.—Grund. der aertzliche Betrachtung, 1921, ed. Springer.
- 2.—JIMENEZ DIAZ.—Med. Klin., núm. 2, pág. 54, 1925.
- 3.—BALDWIN.—J. of Allergy, núm. 2, t. I, pág. 124, 1930.
- 4.—COHEN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, núm. 11, pág. 1.006, 1929.
- SIEMENS.—Konstitutions und Vererbungspathologie, 1921, ed. Springer.
- JOHANSSEN. Allgemeine Vererbungslehre, en el Hdb. d. Biol. d. Person de Bruchs y Lewy, t. I, pág. 226, 1926.
- 7.—GOLDSCHMIDT.—Einf. i. d. Vererbungswissenschaft, 5.ª edición, 1928, ed. Springer.
- 8.—ANCONA.—Il Policl. (sez. med.), febrero 1923.
- 9.—CURCHSMANN.—M. m. Woch., pág. 195, 1921.
- 10.—BLOCH y STEINER-WOURLISCH.—A. f. Derm. u. Syph., to-mo CLII, pág. 283, 1927.
- 11.—JIMENEZ DIAZ.—Ses. de la Clínica, 1931 (octubre).
- 12.—DRINKWATER.—Brit. Med. Journ., vol. I, pág. 88 del 1909.
- 13.—LONGCOPE.—A. J. of Med. Sc., t. CLII, pág. 625, 1916.
- 14.—COOKE y V. D. VEER.—J. of Immunol., t. I, pág. 201, 1916.

- 15.—COOKE y SPAIN.—Idem, t. IX, pág. 521, 1924.
- 16.—ADKINSON.—Genetics, t. V, pág. 363, 1920.
- 17.—RACKEMANN.—Arch. i. Med., t. XLI, pág. 346, 1928.
- 18.—GOULD.—J. Am. Med. Ass., t. LXXX, núm. 6, pág. 394, 1928.
- 19.—BALYEAT.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVI, pág. 332, 1928.
- 20.—FISCHER,—En el Trat. de Baur, Fischer y Lenz, Menschliche Erblichkeitslehre, t. I, 3.° ed., 1927, pág. 299.
- 21.—BUCHANAN.—T. CLXV, pág. 234, 1923.
- 22.—ULLMANN.—D. A. f. kl. Med., t. CXLIV, pág. 19, 1924.
- 23.—GAENSLEN.—Med. Kl., núm. 40, pág. 1.232, 1921.
- 24.—SAMSON.—Med. Kl., núm. 39, 1926.
- 25.—CLARKE, DONALLY y COCA.—J. of Immunol., t. XV, pág. 9, 1928.
- 26.—ALLAN.—Arch. int. Méd., t. XLII, pág. 590, 1928.
- 27.—CROWDER Y CROWDER.—Arch. int. Méd., t. XX, 1917.
- 28.—SMITH.—Arch. int. Méd., t. XLI, pág. 472, 1928.
- 29.—BRUNNER.—J. of Immunol., t. XV, pág. 83, 1928.
- 30.—JADASSOHN.—Arch. f. Derm. u. Syph., t. CLVI, pág. 690, 1928.
- 31.—BRUNNER y WALZER.—Arch. int. Méd., t. XLII, pág. 172, 1928.
- 32.—SUSSMANN, DAVIDSON y WALZER.—Arch. int. Méd., t. XLII, pág. 409, 1928.
- 33.—WALZER.—Am. J. m. Sc., t. CLXXIII, pág. 279, 1927.
- 34.—HOUSSAY y SORDELLI.—C. R. S. B., t. LXXXVIII, pág. 354, 1923.
- 35.—SCHMIDT.—Med. Kl., núms. 1 y 2, 1926.
- 36.—HURST.—The constitutional factor in disease 1927, ed. Kegan a. Co.
- 37.—WIDAL, ABRAMI y DE GENNES.—Pr. Méd., núm. 36, 1922.
- 38.—MARAÑON.—La edad crítica, 1925, ed. Ruiz Hnos.
- 39.—LEVI.—Arch. gén. de Méd., pág. 217, 1912.
- 40.—LEVI y ROTSCHILD.—Etude sur la physiopathol. du corps thyroïde, 1911, ed. Doin.
- 41.—NICOLL.—Med. Rec., pág. 667, 1909.
- 42.—CARRASCO CADENAS.—A. de Med., Cir. y Esp., núm. 2, 1921, y Arch. esp. de Endocr. y Nutr., julio 1924.
- 43.—MOUNIER-KUHN.—Asthme et glandes endocrines. Thèse de Lyon, 1926.
- 44.—CURCHSMANN.—D. A. f. kl. Med., t. CXXXII, pág. 367, 1920.
- 45.—WIDAL y ABRAMI.—Pr. Méd., núm. 44, pág. 473, 1924.
- 46.—GALUP.—Pr. Méd., núm. 34, 1928.
- 47.—ZONDEK.—Die Hormone d. Ovariums, etc., 1931, ed. Springer.
- 48.—EUFINGER.—Kl. Woch., pág. 442, 1929.
- 49.—JIMENEZ DIAZ y SANCHEZ CUENCA.—Anales de la Clínica, tomo I, 1928.
- v. LEEUWEN y v. NIEKERK.—Z. f. Immunitatforschung,
 t. LXII, pág. 405, 1929.

- 51.—MAYR y MONCORPS.—Munch. m. Woch., núm. 17, 1925, y Med. Klin., núm. 1, 1926.
- 52.—JIMENEZ DIAZ y ESPEJO G. AVELLANEDA.—Arch. esp. de Cardiol. y Hematol., abril 1925.
- 53.—COOKE.—J. of Immunol., t. VII, pág. 147, 1922.
- 54.—KERN.—Med. Clin. of North-Amer., t. V, pág. 751, 1921.
- 55.—STERNBERG.—J. of All., t. I, pág. 83, 1930.
- 56.—S. v. LEEUWEN, BIEN, VARENKAMP y KREMER.—Z. f. Immunitatforsch., t. XLIV, pág. 1, 1925.
- 57.—HOPKINS, BEHAM y KESTEN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 6, 1930.
- 58.—JIMENEZ DIAZ, S. CUENCA y PUIG LEAL.—Arch. Med., Cir. y Espec., núm. 509, 1931.
- 59.—HANSEN.—Verh. d. d. Ges. f. inn. Med., págs. 204 y 206, 1928.
- 60.—COCA y GROVE.—J. of Immunol., t. X, pág. 471, 1925.
- 61.—BASTAI.—Min. Med., 10 septiembre 1925.
- 62.—LOEB.—Bioch. Zeit., t. CCIII, pág. 226, 1928.
- 63.—TOMSICK y KUROTCHKIN.—J. of exp. Med., t. XLVII, página 379, 1928.
- 64.—ZINSSER y MULLER.—J. of exp. Med., t. XLI, pág. 159, 1925.
- 65.—PARKER.—J. of Immunol., t. IX, pág. 575, 1924.
- 66.—WALZER y GROVE.—Idem, t. X, pág. 483, 1925.
- 67.—HUBER y KOESSLER.—Arch. int. Méd., t. XXXVI, pág. 751, 1925.
- 68.—LANDSTEINER.—J. of exp. Med., t. XXXIX, pág. 631, 1924.
- 69.—SACHS.—Erg. der Immunitatforsch., t. IX, pág. 1, 1928.
- 70.—KLOPSTOCK y SELTER.—Kl. Woch., núm. 6, 1927.
- 71.—MORAN.—Z. f. Immunitatforsch., t. LXVII, pág. 115, 1930.
- 72.—SAMSON.—Med. Kl., núm. 47, 1925.

V

Para los capítulos VII y VIII, es decir, para lo que respecta a las polinosis (coriza periódico y asma de heno, etc.), véanse las obras citadas en I, números 18, 24, 27, 28, 50, 51 y 58; además las siguientes:

- 1.—JIMENEZ DIAZ.—Siglo Médico, 7 diciembre 1929.
- JIMENEZ DIAZ, S. CUENCA y J. PUIG.—Com. al Congreso Franc. de Med.; C. R. du Congr. XX, pág. 386.
- 3.—JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—II, III, IV y VIII Com. de estudios sobre el asma; publs. en Arch. de Med., Cir. y Espec., 1929-1931, y An. de la Clín., t. II y III, 1929 y 1930.

- JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—Brauer's Beitr. z. Tuberkul., t. LXXVII, pág. 259, 1931.
- 5.—VAUGHAN.—Arch. of int. Med. XL, núm. 3, pág. 386, 1927.
- 6.—WOLFF-EISNER.—V. op. cit., sub. I, núm. 66; y en el Trat. de Suerot. y Terap. exp. (ed. españ.), 1910, pág. 259, ed. Calleja.
- SCHITTENHELM y WEICHHARDT.—Z. f. exp. Path. u. Ther., t. L, 1911-1912.
- SCHEPPEGRELL.—V. op. cit., sub. I, núm. 58, y Arch. of int. Med., t. XX, pág. 959, 1917.
- 9.—WATSON y KIBLER.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVIII, pág. 719, 1922.
- 10.—KAHN.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, pág. 1.301, 1923; t. LXXXII, pág. 1.434, 1924, y t. LXXXIV, pág. 944, 1925.
- 11.—BALYEAT.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.151, 1927.
- 12.—DUKE.—A. J. Med. Sc., t. CLXVI, pág. 645, 1923.
- 13.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, pág. 939, 1924.
- 14.—KOESSLER.—J. of Biol. Ch., t. XXXV, pág. 3, 1918.
- 15.—PINESS.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, pág. 584, 1925.
- 16.—SCHEPPEGRELL.—Med. Rec., t. XCII, pág. 230, 1917.
- 17.—SCHEPPEGRELL.—Med. J. a. Rec., núm. 99, pág. 185, 1924; e ídem, núm. 121, pág. 660, 1925.
- 18.—WIGAND.—Kl. Woch., núm. 12, pág. 508, 1926.
- 19.—BALYEAT.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, núm. 12, pág. 1.151, 1927.
- 20.—DUKE y DURHAM.—J. of Am. Med. Ass., t. XC, núm. 19, página 1.529, 1928.
- 21.—BERNTON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, núm. 18, página 1.434, 1924.
- 22.—GOLD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, núm. 6, pág. 394, 1923.
- 23.—KOESSLER y DURHAM.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVI, número 16, pág. 1.204, 1926.
- 24.—WATSON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVIII, núm. 10, pág. 719, 1922.
- 25.—PETOW y LOEB.—Kl. Woch., núm. 2, 1927.
- 26.—ESKUCHEN.—Kl. Woch., núm. 9, 1923.
- 27.—LOEB y PETOW.—Kl. Woch., núm. 21, 1929.
- 28.—LAIDLAW.—Hay-Fever, 1917, ed. Boericke a. Runyon.
- 29.—HOFFMANN.—En el Hdb. de Kolle, Kraus y Uhlenhut, t. III, Lief. 5, 1927.
- 30.—GUTTMANN.—M. m. Woch., núm. 30, pág. 1.334, 1928, y op. cit., sub. I, núm. 27.
- 31.—HILTNER.—Fenología, en el lib. de Guttmann, y Die Phoenologie u. in. Bedeutung, 1926, ed. Datterer.
- 32.—PASTEUR VALLERY-RADOT y BLAMOUTIER.—Pr. Méd., número 24, pág. 385, 1925.

- 33.-GIROUD.-Le rhume des feins, 1926, ed. Vigot.
- 34.—BAAGOE.—Act. Med. Scand., t. LXVII, pág. 4, 1927.
- 35.—WILLKOMM y LANGE.—Prodromus Florae Hispanicae, 1870, Stuttgart.
- 36.—LAZARO IBIZA.—La Flora española, t. III, 1921, ed. Imp. Cls.
- 37.—CAUTRECASAS.—La Flora del macizo de Mágina. Tesis doctoral, 1929.
- 38.—CAPDEVAL y SALLENT. Flora de Catalunya, sin fecha; ed. Inst. d'estud. cat.
- 39.—WOODEHOUSE.—Varios trabajos referidos en (38); y J. of All., número 4, 1930.
- 40.—PINESS y MC-MINN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, núm. 12, página 1.164, 1927.
- 41.—CAULFIELD.—Pr. of th. Sec. f. exp. Med. a. Biol., t. XXIII, 1925.
- 42.—BERNTON, JONES y CSONKA.—Id., t. XXIII, pág. 14, 1925.
- 43.—BERNTON.—An. of Clin. Med., t. IV, pág. 231, 1925.
- 44.—RACKEMANN.—Arch. of int. Med., t. XXX, pág. 221, 1922.
- 45.—RAMIREZ.—N. Y. Med. Journ.—21 sept., pág. 320, 1921; e íd. 20 jun., pág. 727, 1923.
- 46.—BERNTON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, núm. 13, pág. 944, 1925.
- 47.—RAMIREZ.—J. of All., núm. 2, pág. 149, 1930.
- 48.—HANSEN.—D. med. Woch., núm. 35, pág. 1.447, 1928.
- 49.—FEIMBERG.—J. of All., núm. 4, t. I, pág. 313, 1930.
- 50.—PENFOUND, EFRON y MORRISON.—J. of All., t. I, pág. 369, 1930.
- 51.—BALYEAT.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIV, pág. 617, 1929.
- 52.—RACKEMANN.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVII, pág. 333, 1929.
- 53.—DURHAM.—J. of All., t. I, pág. 13, 1929.
- 54.—GUTTMANN.—Jahreskurs. f. aertzl. Fertb, t. XX, pág. 35, 1929.
- 55.—KAHN.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVI, núm. 5, pág. 346, 1926.
- 56.—LEUPOLD Y LEUPOLD—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, número 10, pág. 731, 1925.
- 57.—KAHN.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, núm. 11, pág. 871, 1924.
- 58.—GIBBS.—C. and Med. Journ., t. XIX, pág. 461, 1929.
- 59.—BENSON y SEMENOW.—J. of All., t. I, pág. 108, 1920.
- 60.—WALKER.—J. of Am. Med. Ass., v. LXXV, pág. 782, 1920.
- 61.-WALKER.-Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 71, 1921.
- 62.—BAHN.—Kl. Woch., año VII, pág. 1.963, 1928.
- 63.—MARKIN.—J. of All., t. I, pág. 346, 1930.
- 64.—CHANDLER.—The Lanc., núm. 10, pág. 489, 1926.
- 65.—JIMENEZ DIAZ, S. CUENCA y CANTO.—Arch. de Med., Cir. 7 Especialidades, núm. 550, 1931.
- 66.—DETTWEILER y HURST.—J. of All., t. I, pág. 334, 1930.

VI

Para el capítulo IX interesan diferentes trabajos de los anteriormente enunciados, todas las obras generales mencionadas en el I, más especialmente aparte de ellos:

- 1.—JIMENEZ DIAZ y B. S. CUENCA.—Brauer's Beitr. z. Tub., t. LXXVII, pág. 259, 1931, y An. de la Clín., t. III, 1930.
- 2.—DE BESCHE.—J. of inf. dis., t. XXII, pág. 594, 1918.
- WALKER.—J. Med. Res., t. XXXVI, pág. 243, 1917, y t. XXXV, página 497, 1927.
- 4.—WALKER.—Arch. of int. Med., t. XXII, pág. 466, 1918.
- 5.—WHITTE STEWART.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, núm. 12, página 1.179.
- 6.-LOEB.-Bioch. Zeit., t. CCIII, pág. 226, 1928.
- 7.—BOUGTHON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXIII, pág. 23, 1919.
- 8.—PESCHKIN.—N. Y. Med. Journ. a. Rec., t. CXVII, núm. 2, pág. 88, 1923.
- 9.—GILETTE.—N Y. Med. Journ., t. IX, pág. 373, 1909.
- 10.—PASTEUR VALLERY-RADOT y HAGUENAU.—Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp., núm. 27, 1921.
- 11.—RATZER.—Am. J. dis. Ch., t. XXIV, pág. 441, 1922.
- 12.—RACKEMANN.—Arch. of int. Med., t. XLI, pág. 346, 1928.
- 13.—KLEWITZ y WIGAND.—Kl. Woch., pág. 748, 1927.
- 14.—S. v. LEEUVEN, BIEN y VAREKAMP.—M. med. Woch., página 1.690, 1922; y Zeit. f. Immunitatforsch., 7, 37, pág. 77, 1923.
- 15.—FIGLEY.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVIII, pág. 338, 1929.
- 16.—PARLATTO.—J. of All., núm. 4, t. I, y t. I, núm. 1, pág. 35, 1930.
- 17.—STERNBERG.—J. of All., t. I, pág. 83, 1930.
- 18.—CURCHSMANN.—M. med. Woch., pág. 195, 1921.
- 19.—TRABAUD y CHARPENTIER.—Bull. et Mém. de la Sec. Méd. des Hôp. Paris, t. XLVII, pág. 466, 1923.
- 20.—WODEHOUSSE.—J. of Immunol., t. II, núm. 3, 1917.

VII

Como trabajos principales sobre los asmas climáticos y de la vivienda:

- JIMENEZ DIAZ, S. CUENCA y PUIG.—Arch. de Med., Cir. y Especialidades, núm. 509, 1931.
- JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—En la misma Revista, núm. 512, 1931.

- 3.—KERN.—Med. Cl. of N. Am., t. V, pág. 751, 1921.
- 4.—COOKE.—J. of Immunol., t. VII, pág. 147, 1922.
- 5.—SPIVACKE y GROVE.—J. of Immunol., t. X, pág. 465, 1925.
- 6.—BROWN.—N. Y. Med. Journ., pág. 33, 1924.
- 7.—MEYER.—A. Med. Journ., t. XXVII, pág. 59, 1923.
- 8.—PESHKIN.—Am. J. dis. of t. Child., t. XXXI, pág. 763, 1926.
- 9.—PESHKIN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 67, 1927.
- 10.-ROWE.-A. of int. Med., t. XXXIX, pág. 498, 1927.
- 11.-S. v. LEEUWEN.-Kl. Woch., pág. 520, 1924.
- 12.—S. v. LEEUWEN y KREMER.—Kl. Woch., núm. 16, 1926.
- v. LEEUWEN, BIEN, VAREKAMP y KREMER.—Z. f. Immunitatforsch. u. exp. Ther., t. XLIV, pág. 1, 1925.
- 14.—LEUPOLD Y LEUPOLD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, número 10, pág. 731, 1925.
- 15.—LUDWIG.—Die Milbenplage der Wohnungen, 1904, ed. Teubner.
- 16.—TROESSART.—Les Parasites des habitations humaines, 1903, ed. Masson.
- 17.—GROVE.—J. of Immunol., pág. 263, 1926.
- 18.—CADHAM.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIII, pág. 27, 1924.
- 19.—HANSEN.—Verh. d. d. Ges. f. i. Med., págs. 204 y 206, 1928.
- 20.—HOPKINS, BEHAM y KESTEN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, número 6, 1930.
- 21.—BERNTON.—J. of Am. Med. Ass., t. XCV, núm. 3, 1930.
- 22.—TIEFENSEE.—D. Arch. f. kl. Med., t. CLV, pág. 276, 1927.
- 23.—RUDDER.—Erg. i. Med. u. Kind. Heilk., t. XXXVI, pág. 273, 1929.
- 24.—JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—Ses. de la Clínica; ref. Arch. de Medicina, Cir. y Espec., núm. 546, pág. 1.082, 1931.
- 25.—S. v. LEEUWEN, KRAUSE y TISSOT v. PATOT.—Z. f. Immunitatforsch. u. exp. Ther., t. LXII, pág. 390, 1929.
- 26.—S. v. LEEUWEN y BRUTEL DE LA RIVIERE.—M. Med. Woch., página 990, 1927.
- 27.—ADELSBERGER.—Z. f. Hyg., t. CX, pág. 278, 1929.
- 28.—FRUGONI.—Brauer's Beitr. z. Tub., t. LXI, pág. 203, 1925.
- 29.—MULLER-DEHAM y LASCH.—D. A. f. kl. Med., t. CLXV, página 354, 1930.
- 30.—DEKKER.—En la obra cit., sub. I, núm. 28, y M. m. Woch., número 12, 1928.

VIII

Sobre la alergia de penetración digestiva, principalmente las obras citadas en I, números 17, 22, 32, 52 y 55; además:

 RICHET.—Progr. Méd., 6 febr. 1926, y Paris Méd., t. XXV, página 597, 1929.

- 2.—ROWE y RICHET.—Journ. Méd. Franç., t. XIX, pág. 170, 1930.
- 3.—RICHET.—J. of All., t. II, pág. 76, 1931.
- 4.—FUNCK.—Arch. f. Verd. Krankh., t. XX, pág. 4, 1914; D. med. Woch., núm. 27, 1911, y Fortschr. der Med., t. VII, 1927, así como la obra cit., sub. I, núm. 22.
- 5.—WIDAL, ABRAMI y BRISSAUD.—Pr. Méd., 3 abril, pág. 181, 1920.
- 6.—WIDAL, ABRAMI y LERMOYEZ.—Pr. Méd., núm. 38, 1922.
- GALUP.—Pr. Méd., t. XXX, pág. 93, 1 febr. 1922, y Pr. Méd., tomo XXXII, pág. 555, 1923.
- 8.—JIMENEZ DIAZ.—Com. al II Congr. nac. de Med. 1924, y publicada en Arch. de Med., Cir. y Espec., nov. 1924.
- 9.—ROWE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCI, pág. 1.623, 1928.
- 10.—GUGGENHEIMER.—Die Biogene Amine, 1924, ed. Springer.
- 11.—BARGER.—The simpler nat. bases, 1914, ed. Longmans Green.
- 12.—DALE y LAIDLAW.—J. of Physiol., t. LII, pág. 355, 1918.
- 13.—DALE y RICHARDS.—J. of Physiol., t. LII, pág. 110, 1918.
- 14.—LEWIS y HARMER.—The Heart, t. XIII, pág. 337, 1926, y la obra cit., sub. III, núm. 89.
- 15.—EPPINGER y GUTTMANN.—Z. f. kl. Med., t. LXXVIII, página 399, 1913.
- 16.—EUSTIS.—N. Orl. Med. a. Surg. Journ., t. LXVI, pág. 730, 1914.
- 17.—JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—Est. de Asma. III com. publicada en Arch. de Med., Cir. y Espec. y Anales de la Clínica, t. III, 1930.
- v. LEEUWEN y v. NIKERK.—Z. f. Immutatforsch. u. exp. Ther., t. LXII, pág. 405, 1929.
- v. LEEUWEN y DE KLEIN.—Need. Tjidschr. v. genees., número 2, 12 enero 1918.
- 20.-URBACH.-Kl. Woch., núm. 44, 1930.
- 21.—WALKER.—Arch. of int. Med., t. XXXII, pág. 321, 1923.
- 22.—SHANON.—Am. J. dis. Childr., t. XXIII, pág. 392, 1922.
- 23.—DONALLY.—J. of All., t. I, pág. 78, 1929.
- 24.—GRAWITZ.—Organischer Marasmus, pág. 43, 1910, ed. Enke.
- WIDAL, ABRAMI y JOLTRAIN.—Pr. Méd., pág. 1.425, 28 octubre 1926.
- 26.—MAYERHOFFER y PRZIBRAM.—Bioch. Zeit., t. XXIV, página 453, 1910.
- 27.—HETTWER y KRIZ.—Am. J. of Physiol., t. LXXIII, pág. 539, 1925.
- 28.—ROSENAU y ANDERSON.—Harvey Lectures, 1908, ed. Lippincet.
- 29.—GANGHOFNER y LANGE.—M. med. Woch., núm. 51, pág. 1.497, 1904.
- 30.—SCHLOSS y WORTHEN.—Am. J. dis. Child., t. II, pág. 342, 1916.
- 31.-MERCK.-Arch. int. de Pharm. et de Ther., t. XVI, pág. 301, 1906.

- 32.—MAYERHOFFER y STEIN.—Bioch. Zeit., t. XXVII, pág. 376, 1910.
- 33.—ARLOING y LANGERON.—C. R. S. Biol., t. LXXXIX, pág. 1.293, 1923.
- 34.—LUST.—Jahrb. f. Kindheilk., t. LXXVII, pág. 244, 1913.
- 35.—HAYASHI.—Monatsch. f. Kindheilk., t. XII, pág. 749, 1914.
- 36.—FUNCK.—Med. Klin., núm. 41, 1924.
- 37.-LLOYD ARNOLD.-Kl. Woch., núm. 13, pág. 607, 1927.
- 38.—CRIEP y MAC-ELROY.—Arch. of int. Med., t. XLII, pág. 865, 1928.
- 39.—BECKMANN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCV, pág. 1.592, 1930.
- 40.—GRUHLE y BONNAR.—Am. J. dis. of Child., t. XXI, pág. 89, 1921.
- 41.—BRUNNER y WALZER.—Arch. of int. Med., t. XLII, pág. 172, 1928.
- 42.—SUSSMANN, DAVIDSON y WALZER.—Arch. of int. Med., tomo XLII, pág. 409, 1928.
- 43.—BLOCH.—Arch. f. Derm. and Syphil., t. XIX, pág. 175, 1929.
- 44.—FREI.—Med. Klin., núm. 4, pág. 133, 1929.
- 45.—O'KEEFE y RACKEMANN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCII, página 883, 1929.
- 46.—VAUGHAN.—J. of Lab. a. Clin. Med., t. XIII, pág. 24, 1927.
- 47.—GYORGI, MORO y WITEBSKY.—Kl. Woch., núm. 22, y 31, 1930.
- 48.—WYNN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 16, 1927.
- 49.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXI, núm. 11, pág. 886, 1923.
- 50.—ALSTYNE y GRANT.—J. of Med. Res., t. XXV, pág. 399, 1911.
- 51.—BARNATHON.—L'Anaphylaxie alimentaire. Thèse de Paris, 1911.
- 52.—VAUGHAN.—J. of Lab. a. Clin. Med., t. XIII, núm. 7, pág. 663, 1927.
- 53.—RATNER,—Am. J. dis. Child., t. XXXVI, pág. 377, 1928.
- 54.—RATNER y GRUEHL.—J. of exp. Med., t. IL, pág. 833, 1929.
- 55.—STUART y FARNAAM.—Am. J. dis. Child., t. XXXII, pág. 341, 1926.
- 56.—CURCHSMANN.—M. med. Woch., pág. 95, 1921.
- 57.—SCHITTENHELM y STOCKINGER.—Z. f. d. Ges. exp. Med., tomo XLV, pág. 58, 1925.
- 58.—WIDAL, ABRAMI y JOLTRAIN.—Pr. Méd., núm. 32, 1922.
- 59.—DOLD.—Arch. f. Hyg., t. XCVI, pág. 167, 1925.
- 60.—LEREBOULLET, LELONG y FROISSARD.—Bull. et Mém. d. la Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, pág. 1.184, 25 julio 1924.
- 61.—S. v. LEEUWEN.—M. med. Woch., pág. 1.588, vol. II de 1928.
- 62.—LESIGANG.—Monatschr. f. Kindheilk., t. XI, pág. 289, 1928.
- 63.—NATHAN y MUNCK.—Kl. Woch., núm. 29, 1929.
- 64.-MALLEY y RICHEY.-Arch. of int. Med., t. XXIV, pág. 378, 1919.
- 65.—SAMSON.—Med. Kl., núm. 47, 1925.

- 66.—GUENTHER.—D. A. f. kl. Med., t. CLII, pág. 21, 1926.
- 67.—JIMENEZ DIAZ.—Alergia salvarsánica en el tratado de Salvarsanterapia, en prensa, 1930.
- 68.—KLAUSSNER.—M. med. Woch., núm. 38, pág. 1.983, 1910.
- 69.—COOKE.—I. of Am. Med. Ass., t. LXXIII, núm. 10, 1919.
- 70.—TRINBLE.—J. of Am. Med. Ass., t. LVIII, pág. 2.026, 1912.

(Véase también toda la literatura sobre los diferentes tipos clínicos que pueden originar estos alergenos, sobre todo en los capítulos de dermatitis y urticaria.)

IX

Sobre la alergia bacteriana, aparte de las obras generales citadas anteriormente:

- WALKER.—Arch. of int. Med., t. XXIII, pág. 220, 1919, y en la misma revista, t. XLIII, pág. 429, 1929.
- WALKER y ADKINSON.—Arch. of int. Med., t. XLI, pág. 601, 1928.
- 3.—WALKER.—A. J. M. Sc., t. CLXXVIII, núm. 5, pág. 645, 1929.
- 4.—SINGER y WOLDRICH.—Med. Kl., núm. 21, 1931.
- THOMAS y TROUART.—Arch. of int. Med., t. XXXIV, págs. 79 y 85, 1924.
- 6.—FAMULENER.—J. of All., t. I, pág. 84, 1929.
- 7.—TROUART.—J. of All., t. I, pág. 85, 1929.
- 8.—RACKEMANN y GRAHAM.—J. of Immunol., t. VIII, pág. 295, 1923.
- 9.—GOTTLIEB.—The Laryng., t. XXXIV, pág. 363, 1924.
- 10.—RACKEMANN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.185, 1927.
- 11.—WALDOTT.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 943, 1928, y Kl. Woch., núm. 5, 1930.
- 12.—JIMENEZ DIAZ.—Crón. Méd. Valenc., núm. 62, pág. 99, 1930.
- 13.—JIMENEZ DIAZ, SANCHEZ CUENCA y PARRA.—Asmas bacterianos. Conf. publicada en Rev. Méd. de Bilbao, junio 1931, y Arch. Med., Cir. y Espec., núm. 528, 1931.
- 14.—PESCHKIN.—A. J. dis. Child., t. XXXI, pág. 763, 1926.
- 15.—TEICHMUELLER.—D. A. f. Kl. Med., t. LXIII, pág. 444, 1899.
- 16.—BESANÇON.—Pr. Méd., núm. 3, 1922.
- 17.—PASTEUR VALLERY-RADOT y BLAMOUTIER.—Pr. Méd., número 40, pág. 625, 1928.
- 18.—SCHWENCKBECHER.—Z. f. Phys. Ther., t. XXXVII, pág. 181, 1929.

- 19.-LINDT.-An. Cl. Méd., t. II, núm. 5, 1924.
- STICKER. Kaltschade und Erkaeltungskrankheiten, 1916, ed. Springer.
- 21.-MINK.-Phys. d. Luftwege, 1920.
- 22.—SKRAMLIK.—En el Hdb. de Embden y Bethe, t. II, pág. 128, 1929.
- 23.—KAMMERER.—Verh. d. d. Ges. f. i. Med., pág. 190, 1928.
- 24.—STERNBERG y FIGLEY.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 921, 1928.
- 25.—HUBER y KOESSLER.—Arch. of int. Med., t. XXX, pág. 689, 1922.
- 26.—TOMSICK y KUROTCHKIN.—J. of exp. Med., t. XLVII, página 379, 1928.
- 27.—KUCZINSKY y WOLF.—Verh. d. d. Path. Ges., t. XVIII, pág. 47, 1921.
- 28.—SWIFT.—J. Am. Med. Ass., t. XCII, pág. 2.071, 1929.
- 29.—SMALL.—Am. J. M. Sc., t. CLXXV, pág. 2.071, 1929.
- 30.—SWIFT, HITCHKOK y DERICK.—J. Am. Med. Ass., t. XC, página 906, 1928.
- 31.—ZINSSER y GRUNELL.—J. of Bact., t. XIV, pág. 301, 1927.
- 32.—ZINSSER y MUELLER.—J. of exp. Med., t. XLI, pág. 159, 1925.
- 33.—COCA.—J. of Immunol., t. V, pág. 363, 1920.
- 34.—JIMENEZ DIAZ.—Ses. de la Clínica, 15 marzo 1931.
- 35.—BIRKHAUG.—J. of inf. dis., t. XL, pág. 549, 1927.
- 36.—LOEWENHARDT.—Kl. Woch., núm. 5, 1922
- 37.—LONGCOPE.—J. of Clin. inv., t. VII, pág. 543, 1929.
- 38.—DUVAL y HIBBARD.—J. Am. Med. Ass., t. LXXXIII, pág. 898, 1926.
- 39.—JIMENEZ DIAZ.—Los progr. en la pat. ren., en el libro de "Recientes adquisiciones", 1930, ed. Morata.
- 40,—SANCHEZ CUENCA.—De las Ses. de la Clín. Méd. Ib., número 698, pág. 481, 1931.
- 41.—GOEBEL y AVERY.—J. of exp. Med., t. L, págs. 551 y 533, 1929.
- 42.—HOOKER y ANDERSON.—J. of Immunol., t. XVI, pág. 291, 1929.

X

Sobre asma y tuberculosis:

- JIMENEZ DIAZ.—Asma y tuberculosis. Conf. publ. en Rev. Esp. de Tub. y en Anales de la Clínica, t. III, 1930.
- BANDELIER y ROEPKE.—Klinik der Tuberkulose, 1922, ed. Kabitzchs.
- 3.—SCHROEDER.—Brauer's Beitr. z. Tub., t. XLVI, 1920.
- 4.—GEZA.—En idem, t. LVII, pág. 343, 1924.

- SOKOLOWSKI.—En su obra "Brustkrankheiten", t. II, 1906, ed. Hirchswald.
- 6.-WEST.-The Lancet, núm. 27, 1912.
- MULLER. Asthma, en el Trat. de Med. de Mehring-Krehl, trad. esp., ed. Ruiz.
- 8.—TANSZK.—Z. f. Tub., t. XXI, pág. 121.
- 9.—BUFALINI.—Ref. D. M. Woch., núm. 43, 1922.
- 10.—BONNAMOUR y DUQUAIRE.—Lyon Méd., núm. 14, pág. 131, 1922.
- 11.—LIEBERMEISTER.—Die Tuberkulose, 1921, ed. Springer.
- RANKE.—Ausgewaehlte Schriften z. Tuberkulose pathol., 1928, ed. Springer.
- 13.—BESANÇON y DE JONG.—Pr. Méd., pág. 885, 1920.
- 14.—KLARE.—Exudative Diathese u. Tuberk., etc., 1929, ed. Enke.
- 15.—FISHBERG.—Pulmonary Tuberculosis, 3.* ed., 1922, pág. 589, ed. Lea a. Febiger.
- 16.—STUHL.—Z. f. Tuberk., t. XXXIX, pág. 96, 1923.
- 17.—SPENGLER y TURBAN.—Med. Kl., núm. 43, 1913.
- 18.—GROSSFELD.—W. Arch. f. inn. Med., t. XIII, pág. 117, 1926.
- POTTENGER.—Clinical Tuberculosis, t. II, pág. 164, 1917, ed. Mosby.
- 20.—HECHT.—D. m. Woch., pág. 1.361, 1924.
- 21.—HOLLOS.—Tuberculous Intoxications, 1928, ed. Livingstone.
- 22.—DANIELOPOULO.—Pr. Méd., núm. 96, 1925.
- 23.—FRIEDBERGER y SCHUETZE.—B. Kl. Woch., núm. 9, 1911; también art. Anafilaxia, en la obra de Kraus y Brugchs.
- 24.—BAIL.—Z. f. Immunitatforsch. und exp. Ther., t. XII, pág. 451, 1912.
- 25.—ZINSSER y PARKER.—J. of exp. Med., t. XXVI, pág. 411, 1917.
- 26.—ZINSSER y MUELLER.—J. of exp. Med., t. XLI, pág. 159, 1925.
- 27.—MUELLER.—J. of exp. Med., t. XLIII, pág. 9, 1926.
- 28.—DIENES.—Am. Rev. of Tub., t. XX, pág. 92, 1929.
- 29.—LOEWENSTEIN.—En el Hdb. de Kolle, Kraus y Uhlenhut, t. V, pág. 850, 1928, ed. Fischer y Urban.
- 30.—RICE RICH.—Arch. of int. Med., t. XLIII, pág. 691, 1929.
- 31.—ZINN y KATZ.—Biol. Einwirk. v. d. Haut a. d. Ges. u. tub. Org., número 27 de la Tub. Bibl. de L. Rabinowitsch, 1927, ed. Barth.
- 32.—MOOG.—Haufunktionspruefungen, 1927, ed. Fischer.
- 33.—CURCHSMANN.—Med. Klin., pág. 643, 1921.
- 34.-MUELLER.-Kl. Woch., pág. 1.043, 1922.
- JIMENEZ DIAZ. Estados alérgicos de origen tuberculoso.
 Conf. en el curso del Dr. V. Lambea, 1931, en publ.
- 36.—S. v. LEEUWEN y VAREKAMP.—Kl. Woch., núm. 37, 1922.
- 37.—LUEG.—Z. f. kl. Med., t. XCI, pág. 287, 1921.
- 38.—BOUVEYRON.—C. R. S. Biol., t. LXXXVI, pág. 19, 1922.

- 39.—MELAMET.—Ref. Pr. Méd., núm. 49, pág. 775, 1926.
- 40.—DUJARDIN y DUPREZ.—An. de Méd., t. XIV, pág. 161, 1923.

XI

Para el contenido del capítulo XIV:

- JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—Gaceta Médica Española, 1928, y Anales de la Clínica, t. I, 1928.
- 2.—CURCHSMANN.—D. A. f. kl. Med., t. CXXXII, pág. 367, 1920.
- SEWALL y GUTSTEIN.—Ref. edit. del J. of Am. Med. Ass., tomo LXXXII, pág. 471, 1924.
- 4.—DUKE.—V. además de su citada obra, en J. of Am. Med. Ass., tomo LXXXIV, núm. 10, pág. 736, 1925.
- 5.—NEUBERG.—Bezieh. d. Leb. z. Licht, 1912, ed. del Z. f. Baln, y varios trabajos en la Bioch. Zeit. de 1908-1910.
- 6.—SCHLAEPFER.—Z. f. Biol., t. LXIII, pág. 521, 1914.
- 7.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, pág. 1.935, 1923.
- PINCUSSEN.—Biol. Lichtwirk, con res. de lit. en Erg. d. Phys., tomo XIX, pág. 79, 1921.
- 9.—GUNTHER.—En el Trat. de Hematología de Schittenhelm, t. II, pág. 622, 1925, ed. Springer.
- 10.—MUCH.—Idyosinkrasie, 1929, ed. Kabitsch.
- STICKER.—Kaltschade und Erkaeltungskrankheiten, 1916, ed. Springer.
- 12.—JIMENEZ DIAZ.—Gac. Méd. Esp., núms. 32 y 33, 1929.
- 13.—DUKE.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, núm. 11, 1928.
- 14.—DUKE.—Arch. of int. Med., t. XLV, pág. 206, 1930.
- 15.—JOLTRAIN, L. DE GENNES y O'BRIEN.—An. de Méd., to-mo XXVIII, pág. 32, 1930.
- 16—PASTEUR VALLERY-RADOT, CARRIE, BLAMOUTIER y LAUDAT.—Pr. Méd., núm. 47, pág. 737, 1921.
- 17.—HORNTON y BROWN.—A. J. Med. Sc., t. CLXXVIII, pág. 191, 1929.
- URBACH y STEINER.—Arch. f. Derm. u. Syphil., t. CLIII, página 172, 1927.

(Véase más literatura sobre alergias físicas en los capítulos de enfermedades de la piel y, sobre todo, en el de urticaria.)

XII

Muchos de los autores mencionados de pasada en los capítulos XV y XVI llevan su nota en otras secciones por ser allí revisado más directamente el trabajo en cuestión; aparte de ellos señalamos los siguientes para todo lo respectante a estigmas generales del estado alérgico y diagnóstico:

- 1.—RACKEMANN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.185, 1927.
- 2.—PINESS y MILLER.—J. of All., t. I, pág. 117, 1930.
- COCA, DEIBERT y MENGER.—J. of Immunol., t. VII, pág. 201, 1922.
- 4.-STAUBLI.-Erg. d. inn. Med. u. Kind., t. VI, 1910.
- 5.—NEUBAUER y STAUBLI.—M. med. Woch., pág. 2,380, 1906.
- 6.—KLINKERT.—Z. f. kl. Med., t. LXXXIX, pág. 156, 1920.
- 7.—GAENSSLEN.—Med. Kl., pág. 1,202, 1921.
- 8.-RACKEMANN.-Arch. of int. Med., t. XXII, pág. 517, 1918.
- BESANCON y DE JONG.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., página 506, 1910.
- 10.—BESANCON y MOREAU.—An. de Méd., pág. 88, 1914.
- 11.—BESANCON y BERNARD.—An. de Méd., t. XXVII, pág. 204, 1930.
- 12.—PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER, CLAUDE y GIROUD.—Pr. Méd., pág. 1.601, 1926.
- 13.—JIMENEZ DIAZ.—En la obra de Autointoxicación y en la I Comunicación sobre diátesis proteinémica cits., sub. I.
- 14.—NAEGELI.—Blutkrankheiten, 1919.
- 15.—TYLER BROWN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.145, 1927.
- 16.—JIMENEZ ASUA. Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia, 1920, ed. Calpe.
- MAS Y MAGRO.—Numerosos trabajos en Arch. de Cardiol. y Hematol.
- 18.—SPANGLER.—Arch. i. Med., t. XXXVI, pág. 779, 1925.
- 19.—SCHLECHT y SCHWENCKER.—Z. f. kl. Med., t. LXXVI, página 77, 1912.
- 20.—SCHLECHT.—D. A. f. kl. Med., t. CVIII, pág. 405, 1912.
- 21.—TISSIER.—Thèse de Paris, 1922.
- 22.—BLOCK.—Tesis de Leyden, 1913.
- 23.—KAHN.—Arch. i. Med., t. XXXIX, pág. 622, 1927.
- 24.—MOSCKOWITZ.—N. Y. Med. Journ., t. XCIII, pág. 15, 1911.
- 25.—HEINECKE y DEUTSCHMANN.—M. med. Woch., pág. 797, 1906.
- 26.—TIEFENSEE.—Arch. f. exp. Pathol. u. Ther., t. CXXXIX, página 139, 1929.

- 27.—ZUNTZ y LA BARRE.—C. R. S. Biol., t. XCI, pág. 126, 1924.
- 28.—ROSEMBLOOM.—Int. Med. Journ., t. XXVI, pág. 174, 1919.
- 29.-KYLIN.-Kl. Woch., núm. 37, 1927.
- 30.—BILLIGHEIMER.—Kl. Woch., núm. 23, 1923.
- 31.—LEICHER.—D. A. f. kl. Med., t. CXLI, 1922.
- 32.—BROWN y HUNTER.—Ann. Cl. Med., t. IV, pág. 299, 1925.
- 33.—POTTENGER.—Cal. St. Med. Journ., t. XXI, pág. 293, 1923.
- 34.—MAJOR.—Bull. of the J. Hopk. Hosp., t. XXXIV, pág. 104, 1923.
- 35.—GLASER.—Med. Kl., núm. 36, 1924.
- 36.—BREDNOW.—W. Arch. f. i. Med., t. XIV, pág. 257, 1927.
- 37.—STERLING.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 997, 1928.
- 38.—BROWN y RAMSDELL.—J. of exp. Med., t. IL, pág. 705, 1929.
- 39.—CRIEP y MC-ELROY.—A. of int. Med., t. XLII, pág. 865, 1928.
- 40.—VEIL.—Verh. d. d. Ges. f. i. Med., 1926.
- 41.—GENKIN y OWTSCHONSKI.—D. A. f. kl. Med., t. CLXIII, página 319, 1929.
- 42.—HIRSCH y WILLIAMS.—J. of inf. dis., t. XXX, pág. 259, 1922.
- 43.—EGGSTEIN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. VI, pág. 555, 1921.
- 44.—MENDELEEF.—Arch. int. de Phys., t. XXI, pág. 15, 1923.
- 45.—MEIJES.—Cit. por Bolten.
- 46.—WIECHMANN y PAAL.—Kl. Woch., pág. 823, 1925.
- 47.—MATHES.—Kl. Woch., núm. 3, 1929.
- 48.—TIEFENSEE.—D. A. f. kl. Med., t. 165, pág. 265, 1929.
- 49.—RAMIREZ, GEORGE y MOSES.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. X, pág. 199, 1924.
- 50.—GALUP.—Pr. Méd., núm. 34, 1928.
- 51.—NOVAK.—J. Am. Med. Ass., t. LXXXI, pág. 2.003, 1923.
- 52.—GUDZENT.—Gicht und Rheumatismus, 1928, ed. Springer.
- 53.—KLEWITZ.—Verh. d. d. Ges. f. inn. Med., 1926.
- 54.—TANHAUSSER y WEINSCHENK.—D. A. f. kl. Med., t. CXXXIX, 1922.
- 55.—LINDEMANN.—Z. f. exp. Path. u. Ther., t. XV, pág. 409, 1914.
- 56.—KOCHER.—Verh. d. d. Kongr. f. i. Med., 1914.
- 57.—FRENKEL-TISSOT.—Z. f. exp. Path. u. Ther., t. XVIII, página 118, 1916.
- 58.—HAJOS y KUERTI.—Z. f. Ges. exp. Med., t. XLVI, pág. 625, 1925.
- 59.—HAJOS y ENYEDY.—Z. f. Ges. exp. Med., t. XLV, pág. 497, 1925.
- 60.—DANIELOPOULO.—Pr. Méd., núm. 96, 1925.
- 61.—ALEXANDER y PADDOCK.—Arch. of int. Med., t. XXVII, página 184, 1921.
- 62.—BARKER y SLADEN.—Trans. of the Am. Phys. Ass., t. XXVII, pág. 471, 1912.
- 63.—LEICHER.—D. Arch. f. kl. Med., t. CXLI, c. 1/2, 1923.
- 64.—DRESEL.—Erg. d. Ges. Med., t. II, 1921.

- 65.—PETREN y THORLING.—Z. f. kl. Med., t. LXXIII, pág. 27, 1911.
- 66.—WAARN y STURGIS.—Arch. of int. Med., t. XXIV, pág. 247, 1919.
- 67.—FALTA y NEWBURG.—Z. f. kl. Med., t. LXXII, pág. 97, 1911.
- 68.—LIAN y CATHALA.—Par. Méd., t. X, pág. 37, 1920.
- 69.—HIGIER.—Vegetative Neurology, 1919, ed. Nerv. a. Ment. Dis. Mong.
- 70.—WASSERMANN.—Kl. Woch., núm. 24, pág. 1.121, 1930.
- 71.—BASS.—Z. f. Ges. exp. Med., t. LI, pág. 158, 1926.
- 72.—BLAIR CALLEJA.—Tesis Doctoral, Madrid, 1930, y An. de la Clínica, t. III, 1930.
- 73.—REICHMANN.—Med. Kl., núm. 34, 1922.
- 74.—GOLDSCHEIDER.—Med. Kl., núm. 38, pág. 1.494, 1928.
- 75.—ESKUCHEN.—Kl. Woch., núm. 16, pág. 696, 1926.
- 76.—HANSEN.—Med. Kl., núm. 3, pág. 97, 1929.
- 77.—DUKE.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, núm. 1, pág. 70, 1927.
- DENNIG, FISCHER y BERINGER.—D. A. f. kl. Med., tomo CLXVII, pág. 26, 1930.
- 79.—MARX.—D. med. Woch., pág. 477, 1923.
- 80.—GLASER.—D. med. Woch., pág. 482, 1925.
- 81.—COSTA.—D. med. Woch., pág. 1.374, 1922.
- 82.—ROEMER y KLEEMANN.—D. A. f. kl. Med., t. CLV, pág. 307, 1927.
- 83.—PETOW.—Med. Kl., núm. 38, pág. 1.494, 1928.
- 84.—PETOW, POLLNOW y WITHKOWER.—Z. f. kl. Med., t. CX, pág. 701, 1929.
- 85.—GROER.—Kl. Woch., núms. 31 y 32, 1923.
- 86.-AUDRAIN.-Le Système de la lymphe, 1920, ed. Doin.
- 87.—LEWIS.—The Blodwessels of the human skin, 1927, ed. Shaw a. Sohn.
- 88.—E. F. MUELLER.—M. med. Woch., núms. 1 y 2, 1926.
- 89.—HECHT.—Die Haut als Testobjekt, 1925.
- 90.—EBBECKE.—Kl. Woch., pág. 1.725, 1923.
- 91.—GUNTHER.—Erg. d. inn. Med. u. Kindheilk., t. XV, 1917.
- 92.—L. R. MUELLER.—Die Lebensnerven, 121, ed. Springer.
- 93.—JADASSOHN y ROTHE.—Berl. kl. Woch., pág. 519, 1914.
- 94.—HEUBNER.—Kl. Woch., pág. 1.965, 1923.
- 95.—S. v. LEEUWEN y v. NIEKERK.—Z. f. Immunitatforsch. u. exp. Ther., t. LXII, pág. 405, 1.929.
- 96.—HURWITZ.—Ref. J. of All., t. I, 1930.
- 97.—WOODEHOUSE y OLMSTED.—Bost. Med. a. Surg. Journ., tomo CLXXVI, pág. 467, y t. CLXXVII, pág. 85, 1917.
- 98.—WALKER.—J. of Med. Res., t. XXXV, pág. 487, 1917.
- 99.—COCA.—J. of Immunol., t. VII, pág. 163, 1922.

- 100.—LONGCOPE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVII, pág. 1.535, 1921.
- 101.—RAMIREZ.—N. Y. Med. Journ., t. CIV, pág. 320, 1921.
- 102.—DUKE.—An. of Clin. Med., t. I, pág. 178, 1922.
- 103.—KAHN y GROTHAUS.—Med. J. a. Rec., t. CXXIII, pág. 290, 1926.
- 104.—GOULD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, pág. 397, 1923.
- 105.—DUKE.—Arch. of int. Med., t. XXXII, pág. 298, 1923.
- 106.—CAULFIELD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVI, pág. 1.071, 1921.
- 107.—RACKEMANN.—Arch. of int. Med., t. XXII, pág. 517, 1918.
- 108.—BAAGOE.—Kl. Woch., núm. 52, 1927.
- 109.—HANSEN.—Med. Kl., pág. 97, núm. 3, 1929.
- 110.—ESKUCHEN.—Kl. Woch., núm. 9, 1923.
- 111.—LOEB y PETOW.—Kl. Woch., núm. 2, 1927, y núm. 21, 1929.
- 112.—PASTEUR VALLERY-RADOT.—Pr. Méd., 25 de marzo, pág. 385, 1925.
- 113.—SALMSON.—Med. Kl., núm. 39, 1926.
- 114.—ANTHONY.—Kl. Woch., núm. 45, 1927.
- 115.—BAAGOE.—Kl. Woch., núm. 1.928.
- 116.—KLEWITZ.—Kl. Woch., núm. 17, 1927.
- 117.—VAUGHAN.—Arch. of int. Med., t. XL, pág. 386, 1927.
- 118.—HAUPTFELD.—Kl. Woch., núm. 26, 1926.
- 119.—JERAMEC.—Les cutireactions dans l'asthme. Thèse de Paris, 1926.
- 120.—SCHLOSS.—Am. J. of dis. of the Child., t. XIX, pág. 433, 1920.
- 121.—FINEMAN—J. of Immunol., t. XI, pág. 465, 1926.
- 122.—BERGER.—W. Kl. Woch., núms. 17 y 18, 1930.
- 123.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 767, 1930.
- 124.—HAGER.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 765, 1930.
- 125.—ISSERLIN.—Verh. d. d. Kongr. f. i. Med., 1926.
- 126.—RAMIREZ y ELLER.—J of Am. Med. Ass., t. XCV, pág. 1.080, 1930.
- 127.—BLOCH, JADASSOHN, etc.—Discus. y ref. en las actas del Congreso de Copenhague, 1930; en la lit. sobre eczema, v. más datos sobre pruebas de contacto.
- 128.—URBACH y SIDARAVICIUS.—Kl. Woch., núm. 45, 1930.

XIII

Para lo tocante a alergias respiratorias en especial, además de los tratados monográficos ya señalados en otros apartados:

 LERMOYEZ (J.).—Les phenomènes de choc dans le coryza spasmodique. Thèse de Paris; también Ann. d. mal. de l'or., du nez et du lar., t. XLIII, pág. 309, 1924.

- 2.—LERMOYEZ.—Pr. Méd., 28 mayo 1913.
- 3.—GUENAU DE MUSSY.-Leçons de Clinique médicale, t. I.
- 4.—PASTEUR VALLERY-RADOT, HAGUENAU y WATTELET.— Pr. Méd., 24 septiembre 1921.
- 5.—BESANCON y DE JONG.—Par. Méd., 21 enero 1922.
- HENRIQUES DE GOUVEIA.—Coriza espasmódico: suas relações com a asma, 1925, ed. Tip. Bizarro.
- 7.—DEHRS.—La rhinite spasmodique apériodique et son traitement, etc. Thèse de Paris, 1922.
- 8.—PROETZ.—J. of All., t. I, pág. 324, 1930.
- 9.—HANSEL.—J. of All., t. I, pág. 43, 1929.
- 10.—WALDBOTT.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 943, 1928.
- 11.—SCHWENCKEBECHER.—Z. f. Phys. Ther., t. XXXVII, pág. 181, 1929.
- 12.—JIMENEZ DIAZ.—Crón. Méd., núm. 62, pág. 99, 1930.
- 13.—LINDT.—An. Cl. Méd., t. II, núm. 5, 1924.
- 14.—EYERMANN.—J of Am. Med. Ass., t. XCI, pág. 312, 1928.
- 15.—RICH.—Laryng., t. XXXII, pág. 510, 1922.
- 16.—EYERMANN.—J. of All., pág. 350, 1930.
- 17.—KAHN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.199, 1928.
- WALKER.—A. i. Med., t. XLIII, pág. 429, 1929; Am. J. Med. Sc., tomo CLXXVIII, pág. 645, 1929, y J. of Lab. a Cl. Med., marzo 1931.
- 19.—DUTHEILLET DE LAMOTHE.—Ann. d. mal. de l'or., du nez et du lar., t. XLI, pág. 257, 1922.
- 20.—BOURGEOIS.—En el Tr. de Pat. méd. de Roger Widal y Teissier, tomo XI, 1923.
- 21.—PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER y STÈHELIN. Pr. Méd., pág. 529, 1929.
- 22.—SCHMIDT (R.).—Med. Kl., núm. 1, 1926.
- 23.—HOFFBAUER.—En su libro cit., sub. I, y en Kl. Woch., núm. 30, 1926.
- 24.—HOERNICKE.—Cit. por Klewitz (v. 35).
- 25.—SIEBECK.—D. A. f. kl. Med., t. XCVII, pág. 219, 1909.
- 26.—HERZOG.—D. A. f. kl. Med., t. CXXIV, pág. 38, 1917.
- 27.—BRUNS.—Z. f. exp. Path. u. Ther., t. VII, pág. 994, 1910.
- 28.—ENGELHARD.—D. A. f. kl. Med., t. CXLIV, pág. 271, 1924.
- 29.—BASS.—Z. f. d. Ges. exp. Path., t. LI: I Com., pág. 158; II Com., página 183, 1926.
- 30.—LOHR.—Z. f. d. Ges. exp. Med., t. XXXIX, pág. 67, 1924.
- 31.—STAEHLIN y SCHUETZE.—Z. f. kl. Med., t. LXXV, pág. 15, 1911.
- 32.—KROETZ.—D. A. f. kl. Med., t. CXXXIX, pág. 325, 1923.
- 33.—MEANS.—Dispnea, 1924, ed. Williams Wilkins.
- 34.—SIEBECK.—D. A. f. kl. Med., t. CII, pág. 390, 1911.

- 35.—KLEWITZ.—Med. Kl., núm. 32, 1925.
- 36.—HALDANE.—Harvey Lectures, pág. 21, 1916-1917, ed. Lippincott.
- 37.—CLAUDE y SIMONIN.—Pr. Méd., núm. 64, 1926.
- 38.—PETOW y WITTKOWER.—Z. f. kl. Med., t. CVI, pág. 215, 1927.
- 39.—LEVY-DORN.—B. Kl. Woch., pág. 286, 1908.
- 40.-HOESSLIN.-D. Sputum, 1920, ed. Springer.
- 41.—KAMMERER y MEYER.—Fol. Hematol., t. VII, pág. 91, 1909.
- 42.—WIDAL y FAURE BEAULIEU.—Bull. et Mém. d. l. Soc. Méd. des Hôp., 15 julio 1906.
- 43.—HARKAVY.—Proc. of the Roy. Soc., t. XXII, pág. 225, 1925.
- 44.—S. v. LEEUWEN.—Kl. Woch., núm. 27, 1923.
- 45.—ORIEL y BARBER.—The Lancet, págs. 1.009, 1.064, 1928, y página 231, 1930.
- 46.—KNOTT y GILL-CAREY.—Rep. of Res. at the Asthma Clinic of Guy's Hosp., octubre 1930, ed. de los Guy's Rep.
- 47.—JIMENEZ DIAZ y SANCHEZ CUENCA.—An. de Merck (edición esp.), I P. de 1931.
- 48.—PERCEPIED.—Bull. Méd., 23 junio 1909.
- 49.—KULBS.—En el Hdb. de Bergmann y Staehlin, t. II, 1928, edición Springer.
- 50.—KOUNTZ, ALEXANDER y DOWEL.—J. of Am. Med. Ass., tomo XCIII, pág. 1.369, 1929.
- 51.—ALEXANDER, LUTEN y KOUNTZ.—J. of Am. Med. Ass., to-mo LXXXVIII, pág. 882, 1927.
- 52.—MARCHAND.—D. A. f. kl. Med., t. CXXVII, pág. 184, 1918.
- 53.—HUBER y KOESSLER.—Arch. of int. Med., t. XXX, pág. 689, 1922.
- 54.—FASCHINGBAUER.—W. A. f. inn. Med., t. IV, 1922.
- 55.—KAMCHORN y ELLIS.—A. J. of Med. Sc., t. CLXI, pág. 525, 1921.
- 56.—LEMIERRE, LEON-KINDBERG y LEVESQUE.—Pr. Méd., página 613, 1923.
- 57.—DEHNER.—Kl. Woch., núm. 30, 1927.
- 58.—BRANDT.—Inaug. Diss. Koenisberg, 1928.
- 59.—RACKEMANN.—Best. med. a. Surg., t. CXCIV, pág. 531, 1926.
- 60.—ALEXANDER y KOUNTZ. Arch. of Path., t. V, pág. 1.003. 1928.
- 61.—PAULA.—Med. Kl., núm. 47, 1929.
- 62.—HARKAVY.—J. of All., t. I, pág. 136, 1930.
- 63.—WRIGTH.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 1.218, 1930.
- 64.—STEINBERG y FIGLEY.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, página 921, 1928.
- 65.—COHEN.—En el mismo número, discus. del ant. trabajo, pág. 941.
- 66.—FISHER y BECK.—J. of All., t. II, pág. 149, 1931.

- 67.—HART y MAYER.—En el Hdb. de Henke-Lubarsch, t. III, I P., página 484, 1928, ed. Springer.
- 68.—LIEBREICH,—Le sang in vitro, 1919.
- 69.—DUNCAN LEYS.—Chronic pulmonary catarrh, 1927, ed. Lewis.
- 70.—HOFFBAUER.—Op. cit., sub. I, y Kl. Woch., núm. 30, 1926.
- 71.—GRANT.—Practitioner, t. CXIX, pág. 341, 1927.
- 72.—KAHN.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, pág. 536, 1924.
- 73.—BALDWIN.—J. of All., t. I, pág. 124, 1930.
- 74.—GOTTLIEB.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXV, pág. 105, 1925.
- 75.—HEATLY y CROWE.—Bull. of the J. Hopk. Hosp., t. XXXIV, número 394, 1923.
- 76.—STRAUB.—Erg. d. inn. Med. u. Kind., t. XXV, pág. 1, 1924.
- 77.—MUELLER-DEHAM y LASCH.—D. A. f. kl. Med., t. CLXV, página 354, 1929.
- 78.—JAGIC y SPENGLER.—Emphysem und Emphysemherz, 1924, edición Springer.
- 79.—RACKEMANN.—A. J. Med. Sc., t. CLXXVII, pág. 333, 1929.
- 80.—MURPHY y CASE.—J. of All., pág. 434, 1930.
- 81.—KAHN.—Arch. of i. Med., t. XXXIX, pág. 621, 1927.

XIV

Lo referente al tratamiento se halla en trabajos citados anteriormente. Ponemos ahora, por tratar especialmente de este problema, además, los siguientes:

- 1.—SERGENT.—Les syndromes respiratoires, pág. 139, 1924, ed. Boin.
- 2.—JIMENEZ DIAZ y S. CUENCA.—Anales de Merck. Primera parte de 1931.
- 3.—SCHILCHER.—Med. Kl., núm. 10, 1929.
- 4.—GAADE y MAYTUM.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.203, 1927.
- 5.—BARLOW y FYE.—Arch. of int. Med., t. XLV, pág. 538, 1930.
- MIDDLETON y CHEN.—Arch. of int. Med., t. XXXIX, pág. 385, 1927.
- LEOPOLD y MILLER.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVIII, página 1.782, 1927.
- MUNNS y ALDRICH.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVIII, página 1.233, 1927.
- 9.—BALYEAT.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 1.019, 1928.
- 10.—DUKE.—Id., t. XIII, pág. 1.012, 1928.
- 11.—LAMSON.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIV, pág. 931, 1929.
- 12.—EUSBRUNNER.—Med. Kl., núm. 3, 1928.

- 13.—NEUSTADT.—Med. Kl., núm. 7, 1928.
- 14.-MUSKATZ.-Kl. Woch., núm. 28, 1926.
- 15.—BUENDIA.—Com. al II Congr. Nac. de Med. Sevilla, 1924.
- 16.—FROEHLICH y BORUTTAU.—Arch. f. exp. Pathol. u. Pharma-kol, t. CVI, pág. 71.
- 17.—NICOLESCU y BORUTTAU.—Z. f. exp. Pathol. u. Ther., t. XV, página 1, 1914.
- 18.—RISCHAWY.—Med. Kl., núm. 8, 1927.
- 19.—VERNET.—La sensibilisation anaphylactique, 1926, ed. Pressc Universit.
- 20.—S. v. LEEUWEN y TISSOT v. PATTOT.—Kl. Woch., núm. 21.
- 21.—RHUNSTRUK.—Med. Kl., núm. 27, 1930.
- 22.—LEUPOLD y LEUPOLD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, página 731, 1925.
- 23.—COHEN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 59, 1927, y t. XIII, página 955, 1928.
- 24.—FRENKEL y LEWY.—Med. Kl., núm. 8, 1929.
- 25.—PESHKIN y BECK.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XV, pág. 633, 1930.
- 26.—TIEFENSEE.—Kl. Woch., núm. 36, 1930.
- 27.-MACKENZIE.-Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 722, 1921.
- 28.—PAGNIEZ y PASTEUR VALLERY-RADOT.—Pr. Méd., 23 noviembre 1916.
- 29.—PAGNIEZ y PASTEUR VALLERY-RADOT.—An. de Méd., número 4, pág. 304, 1920.
- 30.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 767, 1930.
- 31.—HAGER.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 765, 1930.
- 32.—WIDAL y PASTEUR VALLERY-RADOT.—C. R. de l. Ac. de Sc., t. CLXXII, pág. 414, 1921.
- 33.—KAHN.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 77, 1927.
- 34.—PASTEUR VALLERY-RADOT y HAGUENAU.—Soc. Méd. des Hôp., pág. 1.251, 1921.
- 35.—PHILIPS.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVI, pág. 182, 1926.
- 36.—GUTTMANN.—Pr. Méd., t. LXXV, pág. 1.807, 1920.
- 37.—SALMSON.—Med. Kl., núm. 30, 1926.
- 38.—BLACK.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.156, 1927.
- 39.—CAULFIELD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXIX, pág. 125, 1922.
- 40.—MACKENZIE.—Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 722, 1921, y J. of Am. Med. Ass., t. LXXVIII, pág. 787, 1922.
- 41.—FREEMANN.—The Lancet, pág. 1.178, 1914.
- 42.—BERNTON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, pág. 1.434, 1924.
- 43.—GOODALE.—Bost. Med. a. Surg. Journ., t. CLXXIII, pág. 42, 1915.
- 44.—COCA.—"Hay-Fever", en el Tice Pract. of Med., t. I, 1920.
- 45.—LEEUWEN.—Ther. d. Gegenwart, t. LXX, pág. 244, 1929.

- 46.—GUTTMANN.—Jahrb. f. aertzl. Fertb., t. XX, pág. 35, 1929.
- 47.—PINESS.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, pág. 584, 1925.
- 48.—PINESS, LAMSON y MILLER.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXV, página 791, 1928.
- 49.—ROWE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, pág. 1.902, 1925.
- 50.—PETOW y LOEB.—Kl. Woch., núm. 21, 1929.
- 51.—STERN.—Munch. med. Woch., t. LXXVI, pág. 1.295, 1929.
- 52.—ESKUCHEN.—Kl. Woch., núm. 9, 1923,
- 53.—WALKER.—Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 71, 1921.
- 54.—CLOWES.—Bull. of the J. Hopk. Hosp., t. XXIX, pág. 87, 1916.
- 55.—COCA.—J. of Immunol., t. X, pág. 555, 1925.
- 56.—STIER y HOLLISTER.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.139, 1920.
- 57.—CLOCK.—J. of inf. Dis., t. XXI, pág. 523, 1917.
- 58.—MURPHY.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XV, pág. 158, 1929.
- 59.—PINESS, MILLER, HYMANS y ALLES. J. of Am. Med. Ass., tomo LXXXIII, pág. 608, 1924.
- 60.—UNGER.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.159, 1927.
- 61.—RACKEMANN.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVII, pág. 333, 1929.
- 62.—RAMIREZ.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVI, pág. 856, 1928.
- 63.—WHITTE STEWART.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XII, pág. 1.179, 1927.
- 64.—TALBOT.—Bost. Med. a. Surg. Journ., t. LXXI, pág. 708, 1914.
- 65.—THOMAS FAMULENER y THOUART. Arch. of int. Med., tomo XXXIV, pág. 85, 1924.
- 66.—WALKER y ADKINSON.—J. of. Med. Res., pág. 373, 1917.
- 67.—WALKER.—Arch. of int. Med., t. XXIII, pág. 220, 1919.
- 68.-WALKER.-Arch. of int. Med., t. XLIII, pág. 429, 1929.
- 69.—RACKEMANN y GRAHAM.—J. of Immunol., t. VIII, pág. 295, 1923.
- 70.—S. v. LEEUWEN y VAREKAMP.—Kl. Woch., núm. 37, 1922.
- 71.—LASH.—Med. Kl., núm. 22, 1930.
- 72.—SCHIFF.—Am. J. Med. Sc., t. CLXVI, pág. 664, 1923.
- 73.—AULD.—Brit. Med. Journ., pág. 49, 1918.
- 74.—SPANGLER.—Arch. of int. Med., t. XXXVI, pág. 779, 1925.
- 75.—RAMIREZ.—Arch. of int. Med., t. XLII, pág. 368, 1928.
- 76.—LARSEN, ALEXANDER y PADDOCK.—Ref. Berich. der Ges. Phys. u. exp. Pharmak., t. XXIII, pág. 148, 1922.
- 77.—CANTONNET.—Le traitement curatif de l'asthme, 1927, ed. Maloine.
- PASTEUR VALLERY-RADOT y GIROUD.—Pr. Méd., núm. 100, 1925.
- 79.—ACHARD y FLANDIN.—Bull. et Mém. d. l. Sec. méd. d. Hôp. de Paris, pág. 723, 1920.
- 80.—RITTMANN.—W. med. Woch., núm. 40, 1924.

- 81.—WIECHMANN y PAAL.—Kl. Woch., núm. 17, 1925.
- 82.—HETENYI.—Z. f. d. Ges. exp. Med., t. XLIII, pág. 131, 1924.
- 83. GYORGI.-Kl. Woch., núm. 33, 1923.
- 84.—POTTENGER.—Am. J. Med. Sc., t. CLXVII, pág. 203, 1924.
- 85.—GARCIA TRIVIÑO.—En el Trat. hisp. americano de Patol. Méd.
- 86.—WIDAL, ABRAMI y GENNES.—Pr. Méd., núm. 36, 1922.
- 87.—MAYR y MONCORPS.—M. med. Woch., núm. 17, 1925.
- 88.—GARCIA VICENTE.—El lavado pulmonar, 1929.
- 89.—POLLNOW, PETOW y WITKOWER.—Z. f. kl. Med., t. C., página 701, 1929.
- 90.—COSTA.—D. med. Woch., núm. 21, 1922.
- 91.—HEYER y BUEGLER.—D. Z. f. Nerv. heilk., t. XCVIII, página 125, 1927.
- 92.—ROEMER y KLEEMANN.—D. A. f. kl. Med., t. CLV, pág. 307, 1927.
- 93.—LOEWENSTEIN.—Med. Kl., pág. 995, 1926.
- 94.—DREY y LOSSEN.—Strahlentherapie, t. X, 1920.
- 95.—KLEWITZ.—M. med. Woch., pág. 295, 1922.
- 96.—MONER.—Rev. de la Soc. Argent. de Electrol. y Radiol., t. I, página 19, 1925.
- 97.—POHLMANN.—M. med. Woch., pág. 57, 1925.
- 98.—WALDBOTT.—Arch. of int. Med., t. XXXVI, pág. 743, 1925.
- 99.-MUELLER.-Med. Kl., pág. 1.493, 1925.
- 100.-KLEWITZ.-Verh. d. d. Kongr. inn. Med., 1926.
- 101.—WALDBOTT.—Arch. of int. Med., t. XLI, pág. 683, 1928.
- 102.—GALUP.—Pr. Méd., núm. 30, 1926.
- 103.—PASTEUR VALLERY-RADOT. Pr. Méd., núm. 28, pág. 441, 1927.
- 104.—KUMMELL.—Arch. f. kl. Chir., t. CXXVII, pág. 716, 1923.
- 105.—EITZEL.—Kl. Woch., núm. 10, 1925.
- 106.—JONNESCU.—Le sympathique cervico-thoracique, 1923, ed. Mas son.
- 107.—BOETTNER.—Med. Kl., pág. 197, 1925.
- 108.—HESSE.—D. med. Woch., pág. 287, 1926.
- 109.—KAESS.—Woch., núm. 20, 1924.
- 110.—KAPPIS.—Med. Kl., núm. 39, 1924.
- 111.—BRUNNING y STAHL.—Chirurgie der veget. Nervensystem, 1924, ed. Springer.
- 112.—LERICHE y FONTAINE.—Arch. de Méd. et Cir. d. mal. de l'apprespiratoire, t. IV, pág. 1, 1928.
- 113.—STERN y SPIWACKE.—J. of All., t. I, pág. 357, 1930.
- 114.—BRAEUCKER.—Arch. f. kl. Chir., t. CXXXVII, pág. 463, 1925, tomos CXXXIX y CXLII, págs. 1 y 38, 1926.

XV

Aparte de los trabajos fundamentales que han sido citados en otros apartados, principalmente en el I), señalamos los siguientes sobre alergias de la piel en general, y especialmente sobre eczema y alergia:

- 1.—SCHLOSS.—Am. J. dis. Child., t. III, pág. 341, 1912.
- JADASSOHN (J.).—Etiologie und Pathogenese d. Ekzems, ref. al VIII Congr. d. Dermatol. et Siphyliogr., pág. 64, 1930, ed. Engelsen Schroeder.
- BLOCH.—Diathesen und Dermathologie. Verh. d. d. Kongr. für inn. Med., pág. 84, 1910, ed. Bergmann.
- 4.—WIDAL, ABRAMI y BRISSAUD.—Pr. Méd., pág. 181, abril 1920.
- 5.—SCHLOSS.—Arch. of Ped., t. XXXII, pág. 349, 1915.
- 6.—BLACKFAN.—Am. J. dis. Child., t. II, pág. 441, 1916.
- 7.—WHITTE.—J. of cut. dis., t. XXXIV, 1916, pág. 57, autocit. en Am. J. dis. Child., t. XXXVIII, pág. 935, 1929.
- TALBOT.—Med. Rec., t. XCI, pág. 875, 1917, y Med. Clin. of North. Am., t. I, pág. 985, 1918.
- 9.—SCHLOSS.—Am. J. dis. Child., t. XIX, pág. 443, 1920.
- 10.—RAMIREZ.—Arch. of Dermatol. a. Syphil., t. II, pág. 365, 1920.
- 11.—O'KEEFE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, pág. 1.121, 1923.
- 12.—LONGCOPE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVII, pág. 1.535, 1921.
- 13.-FOX Y FISHER.-J. of Am. Med. Ass., t. LXXV, pág. 907, 1920.
- 14.—SIDDLICK y KNOWLES.—Am. J. dis. Child., t. XXIII, pág. 316, 1922.
- 15.—SHANNON.—Am. J. dis. Child., t. XXII, pág. 223, 1921.
- 16.—RATTNER.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 571, 1931.
- 17.—BLOCH.—Zeit. f. kl. Med., t. XCIX, pág. 2, 1924.
- 18.—BLOCH.—Kl. Woch., núms. 23 y 24, págs. 1.065 y 1.113, 1928.
- 19.—PESHKIN.—Am. J. dis. Child., t. XXXII, pág. 862, 1926
- 20.—VAUGHAN.—J. of Lab. a Cl. Med., t. XIII, pág. 24, 1927.
- 21.—ROWE.—En su libro cit. en I) y J. of All., t. I, pág. 531, 1930.
- 22.—KLAUDER.—Arch. of Derm. a. Syphil., t. XIX, pág. 198, 1929.
- 23.—BALYEAT.—J. of All., t. I, pág. 516, 1930.
- 24.—URBACH.—Kl. Woch., núms. 10 y 11, 1930.
- 25.—LEHNER y RAJKA.—En su libro cit., sub. I), y en Kl. Woch., página 2.221, 1923, y D. m. W., núm. 20, 1925.
- 26.—JADASSOHN (W.). Kl. Woch., pág. 913, 1923, y pág. 1.957, 1926.
- 27.—COCA, MILFORD y BROWN.—J. of All., t. II, pág. 301, 1931.
- 28.—BLOCH.—En el Hdb. d. Haut und Geschlechtkrankh., t. II, página 358, 1928, ed. Springer.

- 29.—NAEGELI, DE QUERVAIN y STAEDLER.—Klin. Woch., página 924, 1930.
- 30.—WALZER.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXIII, pág. 279, 1927.
- 31.—URBACH y SIDARAVICIUS.—Kl. Woch., núm. 45, 1930.
- 32.—SCHITTENHELM y EBERHARDT.—Z. f. Ges. exp. Med., to-mo XLV, pág. 75, 1925.
- 33.—BLOCH.—An. du VIII Congr. Internat. d. Derm. et Syphil., página 99, 1930.
- 34.—LEWIS.—En su obra The bloodwessels of t. mens. Skin, y varios trabajos con sus colaboradores en The Heart, 1924-1926.
- 35.—PULAY.—Ekzem u. Urtikarie, 1925, ed. Urban y Schwarzemberg.
- 36.—HERMANN.—Am. J. dis. Child., t. XXIV, pág. 231, 1922.
- 37.—SULZBERGER y WISE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, página 93, 1930.
- 38.—DUKE y DURHAM. J. of Am. Med. Ass., t. XC, pág. 1.529, 1928.
- 39.—WALKER.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, pág. 897, 1918.
- 40.—BERGER.—W. kl. Woch., núms. 17 y 18, 1930.
- 41.—HAJOS.—Z. f. d. Ges. exp. Med., t. XXXVIII, pág. 229, 1923.
- 42.—LEHNER y RAJKA.—Kl. Woch., núm. 37, 1929.
- 43.—JADASSOHN (W.).—Arch. f. Derm., t. CLVI, pág. 691, 1928.
- 44.—FUELLEBORN y KIKUTH.—Kl. Woch., núm. 43, 1929.
- 45.—S. v. LEEUWEN y KREMER.—Kl. Woch., pág. 408, 1927.
- 46.—PASTEUR VALLERY-RADOT y HEIMANN.—Hipersensibilités spécifiques dans les afections cutanées, 1930, ed. Masson.
- 47.—SALEZ y VERDIER.—Soc. de Pédiatr., S. d. 17 abril 1923.
- 48.—RAMIREZ y ELLER.—J. of Am. Med. Ass., t. XCV, pág. 1.080, 1930.
- 49.—O'KEEFE y RACKEMANN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCII, página 883, 1929.
- 50.-ROST.-Hautkrankheiten, 1926, ed. Springer.
- 51.—ENGMANN y WANDER.—Arch. of Derm. a. Syphil., t. III, página 223, 1921.
- 52.—O'KEEFE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVIII, pág. 483, 1922.
- 53.—RAMIREZ y ELLER.—Véase núm. 48, y J. of All., t. I, página 489, 1930.
- 54.—SULZBERGER y WISE.—Ref. sobre "Patch or Contact Test", en el Congr. de la Am. Med. Ass., 23 jun. 1930; ref. J. All., t. I, página 495, 1930.
- 55.—W. JADASSOHN.—Kl. Woch., núm. 42, 1926.
- 56.—BIBERSTEIN.—Kl. Woch., núm. 3, 1929.
- 57.—LEHNER y RAJKA.—Kranskheitsforschung, t. VIII, pág. 85, 1930.
- 58.—PERUTZ y ROSNER.—Arch. f. Derm., t. CLVI, pág. 509, 1928.
- 59.—MAC-NAIR.—Rhus dermatitis, 1923, ed. Chicago.
- 60.—PERUTZ.—Arch. f. Derm., t. CLIV, pág. 206, 1928.

- 61.—URBACH.—Z. f. Immunitatforsch., t. LV, pág. 479, 1928.
- 62.—COVISA y GAY.—Derm. Woch., t. XCI, núm. 32, 1930.
- 63.—REBAUDI.—Zblt. f. Haut u. Gef. krankh., t. VI, pág. 160.
- 64.—SALEZ, DEBRAY y VERDIER.—Bull. d. l. Sec. de Péd. (S. d. 18 diciembre 1923), pág. 372, 1923.
- 65.—RAVAUT.—Pr. Méd., 14 nov. 1928.
- 66.—PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT y HAGUENAU.— Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., pág. 1.077, 1921.
- 67.—URBACH y WIDEMANN.—Arch. f. Derm., t. CLVI, pág. 593, 1928.
- 68.—SCHWARZSCHILD.—Zbl. f. H. u. Geschlechtkrankh., t. XXII, página 622.
- 69.—WALTHARD.—Schw. m. Woch., pág. 603, 1926.
- 70.—BLOCH y STEINER-WOURLISCH.—Arch. f. Derm., t. CLII, página 283, 1927.
- 71.—SULZBERGER y KERR.—J. of All., t. II, pág. 11, 1930.
- 72.—MARTENSTEIN.—D. m. Woch., núm. 29, 1923.
- 73.—PILLSBURY.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 426, 1931.
- 74.—LUITHLEN.—Vorles. ueb. Pharmakol. d. Haut, 1921, ed. Springer.
- 75.—GERSTLEY.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, pág. 1.141, 1923.
- 76.—JADASSOHN (W.).—Kl. Woch., núm. 12, pág. 551, 1930.
- 77.—DARIER.—VIII Cong. internat. de Derm. et Syphil., pág. 33, 1930.
- 78.—JAUSION y COT.—Pr. Méd., pág. 67, 1929.
- 79.—JAUSION, COT y SOHIER.—Pr. Méd., pág. 321, 1929.
- 80.—WITHEFIELD.—VIII Cong. de Derm. et. Syphil., pág. 142, 1930.
- 81.—DALLAM.—Br. J. of Dermat., t. XXXIX, pág. 95, 1927.
- 82.—FREI.—Med. Kl., núm. 4, 1929.
- 83.—VAUGHAN.—J. of All., t. I, pág. 383, 1930.
- 84.-NESTLER.-Hautreizende Primeln, 1904.
- 85.—THIBIERGE.—Ann. d. Derm. et Syphil., t. VII, pág. 131, 1919.
- 86.—RUXTON.—Brit. J. of Derm. a. Syphil., t. XXIX, pág. 18, 1917.
- 87.—SULZBERGER y WEIMBERG.—J. of Am. Med. Ass., t. XCV, página 111, 1930.
- 88.—FREI.—Med. Kl., núm. 16, 1921.
- 89.—BENGTTSON.—J. of. All., t. I, pág. 457, 1930.
- 90.—RAVAUT.—Rapp. au II Congr. d. Derm. et Syphil. d. lang. franç. Strasburgo, 1923.
- 91.—WIDAL y PASTEUR VALLERY-RADOT.—Pr. Méd., núm. 10, 1920.
- 92.—LABBE y HAGUENAU.—Pr. Méd., 24 sept. 1921.
- 93.—WIDAL, ABRAMI y JOLTRAIN.—Pr. Méd., núm. 32, 1922.
- 94.—WIDAL, ABRAMI y LERMOYEZ.—Pr. Méd., núm. 18, 1920.
- 95.—ROST.—Op. cit., rub. XIV, 50; y en el Prak. d. Allerg. Krankh., página 25, 1930.
- 96.—HAXTHAUSEN.—Arch. f. Derm., t. CLI, pág. 85, 1926.

- 97.—BAAGOE.—Zbl. f. H. u. Geschlechtskankh., t. XV, pág. 343.
- 98.—WEBB-HILL.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 1.279, 1931.
- 99.—GYORGI, MORO y WITEBSKY.—Kl. Woch., núm. 22, y número 31, 1930.
- 100.—TAUB.—J. of All., t. I, pág. 539, 1930.
- 101.—CHIPPMANN.—Arch. of Derm. a. Syphil., núm. 4, pág. 534, 1921.
- 102.—RAJKA.—Arch. f. Derm. u. Syphil., 141, pág. 32, 1922.
- 103.—UNNA.—Derm. Woch., pág. 233, 1921.

XVI

Sobre la urticaria, edema angioneurótico y la terapéutica antialérgica especial de las dermopatías:

- CASSIRER.—Die vasomotorisch-tophische Neurosen, 1912, edición Karger.
- PASTEUR VALLERY-RADOT y ROUQUES.—Les phenomènes de choc dans l'urticaire, 1930, ed. Mason.
- 3.—JOLTRAIN.—En su libro de urticarias, ya citado, 1930, ed. Doin, y en la últ. ed. del Trait. des mal. du sang de Weimberg, 1930.
- 4.—SCHREUS.—Munch. med. Woch., núm. 8, 1928.
- SPILLMANN, DROHET y VERAIN.—An. de Derm. et Syph., tomo X, pág. 12, 1922.
- 6.—PASTEUR VALLERY-RADOT, CARRIE, BLAMOUTIER y LAUDAT.—Pr. Méd., núm. 47, 1927.
- PAGNIEZ y PASTEUR VALLERY-RADOT.—Pr. Méd., 23 noviembre 1916.
- PAGNIEZ y COSTE.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., 10 octubre 1924.
- PASTEUR VALLERY-RADOT y BLAMOUTIER.—En id., 6 noviembre 1925.
- 10.—ORIEL y BARBER.—The Lancet, t. XLI, pág. 1.009, 1928.
- 11.—LEWIS.—En su cit. libro y numerosos trabajos con sus colaboradores Grant, Harmer, Love, Marvin, etc., en The Heart, 1925-1927.
- 12.—EBBECKE.—Kl. Woch., pág. 1.725, 1923.
- 13.—PARRISIUS.—Deut. Zeit. f. Nerv., t. LXXII, pág. 310, 1921.
- 14.—TOROECK y RAJKA.—Arch. f. Derm. u. Syph., t. CXLVII, página 1.031, 1924.
- 15.—PERUTZ, BRUEGER y GRHENFELD.—Kl. Woch., núm. 43, 1929.
- 16.—SALMON (W.).—Kl. Woch., pág. 1.399, 1913.
- 17.—WALKER.—J. of Am. Med. Ass., t. LXX, pág. 897, 1918.
- 18.—RACKEMANN.—Internat. Clin., t. I, 1922.

- 19.—ALEXANDER y EYERMAN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCII, página 2.092, 1929.
- 20.—PESHKIN.—Am. J. dis. of Child., t. XXXII, pág. 862, 1926.
- 21.—MENAUGH.—J. of Am. Med. Ass., t. XC, pág. 668, 1926.
- 22.—LESNE y RICHET.—Arch. d. mal. d. Enf., t. XVI, pág. 81, 1913.
- 23.—STOKES.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXIX, pág. 69, 1930.
- 24.—PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT y HAGUENAU.— Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., 8 julio 1921.
- 25.—STUART y FARNHAM.—Am. J. dis. Child., t. XXXII, pág. 241, 1926.
- 26.—BROSSEMBRENER.—J. exp. Med., t. XXI, pág. 480, 1914.
- 27.-V. ALSTYNE.-Arch. of int. Med., t. XII, pág. 4, 1913.
- 28.—ADELSBERG.—M. klin., núm. 45, 1921.
- 29.—CARMICHAEL.—Arch. of Derm. a. Syph., t. II, pág. 547, 1920.
- 30.—RICHET y FOSSEY.—Pr. Méd., pág. 74, 1922.
- 31.—JACQUELINE y RICHET.—C. Rend. de la Soc. Biol., t. LXXXIV, página 19, 1921.
- 32.—FLANDIN y TZANCK.—C. Rend. de la Soc. Biol., t. LXXIV, página 495, 1913.
- 33.—PARISOT y SIMONIN.—Bull. de la Soc. Fr. de Derm., núm. 6, 1923.
- 34.—LESNE y MAIN.—Bull. de la Soc. Fr. de Péd., pág. 233, 1923.
- 35.—FLANDIN.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., t. XL, página 1.376, 1924.
- 36.—TURETTINI.—En íd., t. XXXVIII, pág. 811, 1922.
- 37.—WIDAL y PASTEUR VALLERY-RADOT.—Pr. Méd., núm. 10, 1920.
- 38.—LABBE y HAGUENAU.—Pr. Méd., núm. 77, 1921.
- 39.—WIDAL, ABRAMI y JOLTRAIN.—Pr. Méd., núm. 32, 1922.
- 40.—SPILLMANN y LAVAGUE.—Bull. de la Soc. Fr. de Derm., t. VII, página 27, 1925.
- 41.—BROWN.—Ann. int. Med., t. III, pág. 591, 1929.
- 42.—TAUB y WHITTE.—J. of All., t. II, pág. 188, 1931.
- 43.—STEINER.—W. Kl. Woch., pág. 37, 1905.
- 44.—MOORE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXI, pág. 1.481, 1918.
- 45.—FUELLEBORN.—Kl. Woch., núm. 46, 1929.
- 46.—RAVITSH y STEIMBERG.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXI, página 1.273, 1918.
- 47.—TURNBULL.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVII, pág. 858, 1921.
- 48.—ARMSTRONG.—The Lancet, pág. 994, 1922.
- 49.—KAHN.—J. of inf. Dis., t. XXXV, 1924.
- 50.—SULZBERGER y KERR.—J. of All., t. I, pág. 11, 1930.
- 51.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIV, pág. 736, 1925.
- 52.—SCHAMBERG y BROWN.—Arch. of Derm., núm. 9, 1924.
- 53.—BARBOUR y HAMILTON.—Am. J. of Phys., t. LXXIII, 1925.

- 54.—KENNETH, LEWIS y VAUGHAN.—Brit. Med. Journ, munic ro 3.541, 1928.
- 55.—JADASSOHN y SCHAAF.—Derm. Woch., t. LXXXVI, pag. 365. 1928.
- 56.—DUKE.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIII, pág. 3, 1924.
- 57.—LEHNER.—Kl. Woch., pág. 306, 1929.
- 58.—PODESTA.—Rif. Med., núm. 46, pág. 1.806, 1926.
- 59.—PASTEUR VALLERY-RADOT y ROUQUES.—Par. Méd., minuc ro 43, 1929.
- 60.—DUKE.—Arch. of int. Med., t. XLV, pág. 206, 1930.
- 61.—BLACKFORD.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 525, 1930
- 62.—HORTON y BROWN.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVIII, pág. 191. 1929.
- 63.—JOLTRAIN, DE GENNES y O'BRIEN.—An. de Méd., t. XXVIII. página 32, 1930.
- 64.—TOROCK.—Urticaria, en el Hdb. der Haut und Geschlechtkranl. heiten de Jadassohn, t. VI, II P., 1928.
- 65.—ARON.—Zentrblt. f. Haut und Gesch., t. XXVII, pág. 472, 1928.
- 66.—URBACH y FASSAL.—Kl. Woch., núm. 51, 1929.
- 67.—QUINCKE.—Med. Kl., núms. 23, 24 y 25, 1921.
- 68.—CASTELLINO y PENDE.—La patología del simpático, 1915. ed. Vallardi.
- 69.—AUSTRIAN.—S. med. Journ., t. XII, pág. 348, 1919.
- 70.—VAUGHAN.—J. of All., t. II, pág. 125, 1931.
- 71.—RAPIN.—Les angioneuroses familiales, 1908, ed. Genève.
- 72.—DRYSDALE.—I. of Am. Med. Ass., t. LXXXIX, pág. 1.390, 1927.
- 73.—PINESS y MILLER.—Arch. of Ped., t. XLII, pág. 557, 1925.
- 74.—ENSOR.—Guy's Hosp. Rep., t. LVIII, pág. 111, 1904.
- 75.—CROWDER Y CROWDER.—Arch. of int. Med., t. XX, pág. 840, 1917.
- 76.—FAIRBANKS.—Am. J. Med. Sc., t. CXXVII, pág. 877, 1904.
- 77.—MAURIAC.—Ann. de Méd., t. VIII, pág. 271, 1920.
- 78.—WATSON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVI, pág. 1.332, 1926.
- 79.—ROWE y RICHET.—Journ. Méd. Franç., t. XIX, pág. 170, 1930.
- 80.—BROWN.—Ann. i. Med., t. III, pág. 591, 1930, y t. IV, pág. 601,
- 81.—KENNEDY.—Arch. of Neur. and Psych., t. XV, pág. 28, 1926.
- 82.—BARBER.—Guy's Hosp. Rep., t. LXXIII, pág. 1, 1923, y Brit. J. of Derm. a. Syphil., pág. 209, 1923.
- 83.—JIMENEZ DIAZ.—Sobre la etiología y tratamiento del edema angioneurótico, trab. pres. a las oposiciones a la cát. de Madrid, 1925.
- 84.—FRUGONI.—Lavori de la Clin. Med. de Padova, pág. 41, 1930.
- 85.—HALLSTEAD.—Am. J. Med. Sc., t. CXXX, pág. 863, 1905.

- 86.—OSLER.—Am. J. Med. Sc., t. CXXVII, pág. 1, 1904, y en el Osler, System of Med., t. IV, 1915.
- 87.-MORRIS.-Am. J. Med. Sc., t. CXXX, pág. 382, 1905.
- 88.—TRIMBLE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 2.010, 1931.
- 89.—DUKE.—Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 151, 1921.
- 90.—BLAUSTEIN.—J. of Urol., t. XVI, pág. 389, 1926.
- 91.—DUKE.—Ann. int. Med., t. I, pág. 2, 1922.
- 92.—ROWE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCI, pág. 1.623, 1928.
- 93.—RAD.—Munch. med. Woch., pág. 318, 1902.
- 94.—BURGI.—Jahr. kur. f. aertzl. Fertbld., pág. 21, agosto 1924.
- 95.—RENNER.—D. med. Woch., núm. 21, 1909.
- 96.—BOLTEN.—D. Zeit. f. Nerv., t. LXIII, pág. 25, 1919.
- 97.—MAY.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., t. XLVII, página 704, 1923.
- 98.—WARD y PATTERSON.—Arch. of Neur. a. Psych., t. XVII, página 417, 1927.
- 99.—HOWELL.—O. S. Med. Journ., t. XIX, pág. 660, 1923.
- 100.—WALLIS, NICHOL y CRAIG.—The Lancet, pág. 741, 1923.
- 101.—SPANGLER.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. XIII, pág. 41, 1927.
- 102.—PAGNIEZ y LIEUTAUD.—Pr. Méd., 19 nov. 1919.
- 103.—CASSIRER.—En el Hdb. d. inn. Med. de Kraus y Brugchs, t. X, página 3, ed. Urban.
- 104.—WESTPHAL.—D. Arch. f. kl. Med., t. LI, págs. 1, 31 y 96, 1926.
- 105.—SCHLESSINGER.—D. Hydrops artic. intermit., 1903, ed. Wien, y en W. kl. Woch., núm. 3, 1926.
- 106.—PULAWSKI.—W. kl. Woch., núm. 15, 1914.
- 107.—BIERING.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVII, pág. 10, 1921.
- 108.—MILLER y LEWIS.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, pág. 1.179, 1924.
- 109.—NIELSON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVIII, pág. 507, 1922.
- 110.—JIMENEZ ONTIVEROS.—Arch. de Med., Cir. y Espec., noviembre 1925.
- 111.—DIAZ RUBIO.—Sess. de la Clin. de J. D., nov. 1928.
- 112.—TURNBULL.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXII, pág. 1.757, 1924.
- 113.—FISCHER.—Zeit. f. exp. Path. u. Med., pág. 79, 1913-1914.
- 114.—ROSELL.—Nuev. orient. en fisiopatol. intest. Barcelona, 1919.
- 115.—ALEXANDER.—Med. cl. of N. Am., t. XI, pág. 399, 1927.
- 116.—O'KEEFE y RACKEMANN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCII, página 883, 1929.
- 117.—ROWE.—W. Hosp. a. Nurs. Rew., t. XIII, pág. 1, 1928, y en J. of All., t. II, pág. 92, 1931.
- 118.—DALE y THORNBURG.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIII, página 505, 1929.
- 119.—WATTERS.—J. of All., t. II, pág. 225, 1931.

- 120.—WEBB-HILL y STUART.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIII, página 985, 1928.
- 121.—URBACH.—Kl. Woch., núm. 44, 1930.
- 122.—KESTEN.—Arch. of Derm. a. Syphil., t. XVI, núm. 2, 1927.
- 123.—DECAUX.—Les urticaires et leur traitement pour l'ergotamine.
 Thèse de Paris, 1929.
- 124.—BABALIAN.—Bull. de la Soc. franç. de Derm. et Syphil., pág. 402, 1929.
- 125.—BARRIO DE MEDINA y VELASCO RODRIGUEZ.—Med. Ib., tomo XXIV, pág. 293, 1930.

XIV

Sobre las jaquecas:

- 1.—BALYEAT y BRITTAIN.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXX, pág. 212, 1930.
- 2.—MOEBIUS.—Die Migraene. Wien, 1906.
- 3.—GOWERS.—Brit. Med. Journ., II vol. de 1906, pág. 1.617.
- 4.—JELIFFE and WHITTE.—Dis. of the nervous System, III ed., 1919, ed. Lea a. Fibiger.
- 5.—GAENSSLEN.—Med. Kl., 1921, pág. 1.202.
- 6.—JIMENEZ DIAZ.—Rev. gral. de Med. y Cir., t. I, pág. 427, 1922.
- 7.—WEISSMANN-NETTER (R.) y WEISSMANN-NETTER (S.).—C. R. Soc. Biol., t. XCII, pág. 341, 1925.
- 8.—SCHULLER.—Neurol. Ztrblt., pág. 184, 1908.
- 9.—WOLTTMANN.—Med. Cl. of N. Am., t. VIII, pág. 1.319, 1925.
- 10.—HUNT.—The Lancet, vol. CCXIX, pág. 1.001, 1930.
- 11.—WESTPHAL.—Zeit. f. kl. Med., t. CXV, pág. 122, 1930.
- 12.—BROWN (T. R.).—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVII, pág. 1.396, 1921, y t. XCII, pág. 2.191, 1929.
- 13.—HAHN y STEIN.—XII Jahr. vers., d. deut. Nerv.-Aertze, 1922.
- 14.—MAC-CLURE y HUNTSINGER.—Bost. Med. a. Surg. Journ., to-mo XCVI, pág. 270, 1927.
- 15.—MILLER y RAULSTON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, página 1.895, 1923.
- 16.—EYERMANN.—J. of All., t. II, pág. 106, 1931.
- 17.—BUCHANAN.—Med. Rec., t. XCVIII, pág. 807, 1920.
- 18.—ALLAN.—Arch. of int. Med., t. XLII, pág. 590, 1928.
- ULRICH.—Monatschr. f. f. Psych. u. Neur.-Erg. Heft, núm. 31, 1912.
- LEWY y ROTSCHILD.—Physiop. du corps thyr., París, 1908, ed. Masson.
- 21.—LAUDENHEIMER.—Ther. der Gegenw., t. CLXV, núm. 6, 1922.

- 22.—JIMENEZ DIAZ.—Arch. de Cardiol. y Hem., pág. 81, 1929.
- 23.—MUCK.—M. Med. Woch., t. LXXIII, pág. 982, 1926.
- 24.-MARGOLIS.-J. of Am. Med. Ass., t. XCIII, pág. 172, 1929.
- 25.—FLATAU.—Artículo Jaqueca, en el Hdb. der Neurol. de Lewandowsky, t. V, pág. 342.
- 26.—SPITZER.—Ueber Migraene, 1901, ed. Fischer.
- 27.—BISWANGER.—Die Epilepsie, en el Hdb. de Nothnagel, 1913, edición Wien.
- 28.—TILESTON.—Am. J. dis. Child., t. XVI, pág. 312, 1918.
- 29.—STEVENS.—N. Eng. Med. Journ., t. CCI, pág. 801, 1929.
- 30.—MAORTUA.—An. de la Clín., t. I, 1928.
- 31.—EUFINGER.—Kl. Woch., pág. 442, 1929.
- 32.—ABEL.—D. med. Woch., t. XLVII, pág. 1.229, 1921.
- 33.—MILLER y RAULSTON.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXX, página 1.894, 1923.
- 34.—PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT y NAST.—Pr. Méd., tomo XXVII, pág. 172, 1919.
- 35.—PAGNIEZ y NAST.—Pr. Méd., t. XXVIII, pág. 253, 1920.
- 36.-ALDA.-Brit. Med. J., pág. 567, 1920.
- 37.—PAGNIEZ y PASTEUR VALLERY-RADOT.—An. de Méd., to-mo VIII, pág. 303, 1920.
- 38.—SCHLESSINGER.—Schw. med. Woch., núm. 2, pág. 77, 1923.
- 39.—VAUGHAN.—V. Month. Med., núm. 9, 1922.
- 40.—PASTEUR VALLERY-RADOT y BLAMOUTIER.—Pr. Méd., número 24, pág. 387, 1926.
- 41.—BEECHER.—Ind. Med. J., t. LV, pág. 123, 1929.
- 42.—VAUGHAN.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVIII, pág. 1.383, 1927.
- 43.—ROWE.—Food Facts, t. III, pág. 7, 1927.
- 44.—BROWN (R. C.).—Brit. Med. J., núm. 3.343, pág. 155, 1925.
- 45.—W. C. ALVAREZ.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXII, pág. 1, 1919.
- 46.—KLEE y GORMANN.—M. med. Woch., núm. 7, 1925.
- 47.—MINOT.—Med. Cl. of N. Am., t. VII, pág. 715, 1923.
- 48.—ROUX y DUVAL.—Arch. mal. de l'app. digest. et de la nutr., tomo XIV, pág. 74, 1924.
- 49.—HARTSOCK.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXIX, pág. 1.488, 1927.
- 50.—JORDAN.—Ref. del XXXI meet. de la A. Gastr. Enterol., en el J. of Am. Med. Ass., agosto 1928.
- 51.—JIMENEZ DIAZ.—Com. a la sess. de la Clin., 30 nov. 1931.
- 52.—HETENYI.—Arch. f. Verd., t. XXXI, pág. 247, 1923.
- 53.—DIAMOND.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXIV, pág. 695, 1927.
- 54.—CHIRAY y TRIBOULET.—Pr. Méd., núm. 33, pág. 313, 1925.
- 55.—JIMENEZ DIAZ.—El Siglo Méd., núm. 16, 1924.
- 56.—REMOND y ROUZAND.—Rev. de Méd., núm. 1 de 1921, pág. 97.
- 57.—QUINCKE.—Med. Kl., núms. 23, 24 y 25, 1921.

- R. MUELLER.—Verh. d. d. Kongr. f. i. Med. Wiesbaden, 1925,
 ed. Springer.
- 59.—BARBORKA.—J. of Am. Med. Ass., t. XCV, pág. 1.925, 1930.
- 60.—ROMBERG.—Munch. med. Woch., núm. 1, pág. 22, 1930.
- 61.—TZANCK.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., novbre. 1931.

xv

Sobre alergia digestiva y relaciones de la alergia a nefritis y gota, consúltense las obras citadas en I) y trabajos que se citan en el texto, cuya nota está en otros apartados, además de las siguientes:

- 1.—GRAWITZ.—Organischer Marasmus, 1909, ed. Enke, Stuttgart.
- OSLER.—Am. J. Med. Sc., t. CXXVII, pág. 1, 1904, y en Syst. of Med., t. IV, 1915.
- LONGCOPE.—En la obra "Endocrinology and Metabolism", t. IV, página 197, 1922, ed. Appleton.
- 4.—SCHITTENHELM y WEICHARDT.—Munch. Med. Woch., página 179, 1910.
- 5.—AUER.—J. of Pharm. a. exp. Ther., t. XIX, pág. 255, 1922.
- 6.—ECKER y BINSKIND.—Arch. of Pathol., núm. 3, pág. 391, 1929.
- 7.—GUTTMANN.—Les syndromes douloureux de la région épigastrique, 1930, ed. Doin.
- 8.—QUINCKE.—Med. Klin., núm. 24, 1921.
- 9.—STAUBLI.—Erg. inn. Med. u. Kind., t. VI, pág. 215, 1910.
- NEUBAUER y STAUBLI.—Munch. Med. Woch., núm. 49, 1906.
- 11.—MORRIS.—Am. J. Med. Sc., t. CXXVIII, pág. 1.812, 1904.
- 12.—SMITH.—Arch. of int. Med., t. III, pág. 350, 1909.
- 13.—COOKE.—Med. Cl. of North. Am., t. I, pág. 721, 1917.
- 14.—FREEMANN.—The Lanc., pág. 229, 1920.
- 15.—DUKE.—Arch. of int. Med., t. XXVIII, pág. 151, 1921.
- 16.—DUKE.—An. of Clin. Med., t. I, pág. 178, 1922.
- 17.—RICHET y FOSSEY.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., 19 enero 1923.
- 18.—JIMENEZ DIAZ.—Siglo Médico, núm. 3.612, pág. 203, 1923.
- 19.—LE NOIR, RICHET, REMOND y BARREAU.—Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. d. Hôp., 19 enero 1923.
- 20.—ANDRESSEN.—Med. J. a. Rec., t. CXXII, pág. 271, 1925.
- 21.—HOLLANDER.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXIV, pág. 495, 1927.
- 22.—ALEXANDER y EYERMANN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCII, página 2.092, 1929.

- 23.—VAUGHAN.—Virg. Month. Med., t. XLIX, pág. 316, 1922, y J. of All., t. I, pág. 385, 1930.
- 24.—ROWE.—Ap. de los cits. en I (55) y en VIII (9), v. Food Facts, tomo III, pág. 7, 1927; Cal. a. West. Med. J., t. XXIX, núm. 5, 1928; J. of All., t. I, pág. 172, 1930.
- 25.—BRUGCHS.—Med. Kl., núm. 39, pág. 1.435, 1930.
- 26.—RABE.—Deut. Arch. f. kl. Med., t. CXXXIV, pág. 129, 1920.
- 27.—BOAS.—Diagnose und Therapie der Magenkrankheiten, 7.ª ed., 1920, ed. Thieme, y Therapie und Therapeutik, 1930, ed. Karger.
- 28.—FLANDIN y PASTEUR VALLERY-RADOT.—Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., 14 de julio de 1925.
- 29.—TRIMBLE.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 2.010, 1931.
- 30.—GLENARD y VINCHON.—Pres. Méd., pág. 403, 1929.
- 31.—LINTZ.—N. Y. Med. J., t. XXV, pág. 368, 1925.
- 32.—SANTE.—Am. J. of Radiol. a. Radiumther., t. XXI, pág. 144, 1929.
- 33.—STERLING.—Med. J. a. Rec., t. CXXIX, pág. 610, 1929.
- 34.—CARR.—Med. Cl. of N. Am., t. IX, pág. 1.410, 1926.
- 35.—AUER.—Proc. of the Soc. of exp. Biol. a. Med., t. XVII, pág. 93, 1919.
- 36.—CRANE.—Am. J. of Rad. a. Radiumther., t. XVII, pág. 416, 1927.
- 37.—BARGEN.—Am. J. of Rad. a. Radiumther., t. XXV, pág. 308, 1931.
- 38.—ROGER.—Digestion et Nutrition, t. I, pág. 453, 1907.
- 39.—MATIEU y ROUX.—Pathologie gastrointestinale, 4.^a serie, página 531, 1913.
- 40.—SCHMIDT.—Klinik der Darmkrankheiten, 2.ª ed., corr. por v. Noorden, 1920, ed. Springer.
- 41.—COMBE.—Le traitement de l'enterite mucomembraneuse, 6.ª ed., 1919, ed. Baillière.
- 42.—RICHET.—Le Progr. Méd., febr. 1916.
- 43.—EGGLESTON.—J. of Am. Med. Ass., t. XCI, pág. 2.049, 1931.
- 44.—LICHTY y SPRINGS.—J. of Am. Med. Ass., t. XCVI, pág. 9, 1931.
- 45.—SPRIGGS.—Kaurt. J. of Med., pág. 533, 1931.
- 46.—ALVAREZ.—Nervous indigestion, 1931, ed. Hoeber.
- 47.—BARKER.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVIII, pág. 606, 1929.
- 48.—HURST.—The Lanc., pág. 1.151, 1926.
- 49.—BOCKUS, BANK, JOSEPH y WILKINSSON.—Am. J. Med. Sc., tomo CLXXVI, pág. 313, 1928.
- 50.—KANTOR.—Am. J. of Rad. a. Radiumther., t. XVII, pág. 405, 1927.
- 51.—V. NOORDEN.—Verstopfungs und Durchfallskrankheiten, 1921, ed. Bergmann.
- 52.—DORST y MORRIS.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXX, pág. 650, 1930.
- 53.—MORRIS y DORST.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXVII, pág. 631, 1929.
- 54.—MURRAY.—Am. J. Med. Sc., t. CLXXX, pág. 232, 1930.
- 55.—BARGEN y LOGAN.—Arch. of int. Med., t. XXXVI, pág. 818, 1925.
- 56.—FRADKIN.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 849, 1930.

- 57.—WESTPHAL.—Zeit. f. kl. Med., t. CXV, pág. 122, 1930.
- 58.—GRAHAM, COLE, COPHER y MOOR.—Diseases of the Gall-bladder and bile-ducts-1928, ed. Lea a. Febiger.
- 59.—HUNT.—The Lanc., pág. 1.001, 1930.
- 60.—DAMAGK y NEUHAUS.—Virch. Arch., t. CCLXIV, pág. 173, 1927.
- 61.—DUVAL y HUBBARD.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXXVII, página 898, 1926.
- 62.—LONGCOPE.—Bull. of the J. Hopk. Hosp., t. XLV, pág. 335, 1930.
- 63.—LONG y FINNER.—Am. J. of Pathol., t. IV, pág. 571, 1928.
- 64.—VOLHARD, en el Handbuch de Bergmann y Stahelin, t. VI (2.ª parte), 1931.
- 65.—KUCZINSKY.—Krankh. Forsch., t. I, pág. 287, 1925.
- 66.—JIMENEZ DIAZ, en el Trat. de Hernando y Marañón, en prensa, y en la obra "Recientes adquisiciones", 1930, ed. Morata.
- 67.—BOUGTHON.—J. of Lab. a. Cl. Med., t. V, pág. 597, 1920.
- 68.—LONGCOPE.—Am. J. of Med. Sc., t. CLII, pág. 625, 1916.
- 69.—WALDBOTT.—J. of Am. Med. Ass., t. XCIV, pág. 1.390, 1930.
- 70.—TURNBULL.—J. of Am. Med. Ass., t. LXXVII, pág. 858, 1921.
- 71.—SWIFT.—J. of Am. Med. Ass., t. XCII, pág. 2.071, 1929.
- 72.—ZINSSER y MUELLER.—J. of exp. Med., t. XLI, pág. 159, 1925.

INDICE DE AUTORES

Abderhalden.—308. Asmann.—287. Abel.—817. Audrain.-355. Abrami.—30, 88, 89, 257, 260, 585, Auer.—28, 29, 30, 86, 419, 502, 615, 645, 698, 715, 723 y 729. 542, 845, 859 y 861. Achard.-610. Auerbach.—806. Adam.—371. Auld.—608. Adelsberger.—82, 229 y 668. Austrian.—758, 760 y 761. Adkinson.—76, 80, 113, 180, 263, Avery.—106. 271, 272, 377 y 487. Alda.—818. Baagoe.—56, 58, 124, 136, 157, Aldrich.-539. 253, 376, 382, 446, 447 y 701. Alexander.—342, 432, 453, 468, Babalian.—793. 476, 480, 520, 651, 724, 777, 845, Babes.—291. 848 y 870. Bacmeister.—296. Allan.—807. Baencker.—633. Alstyne (v.).—726 y 738. Bail.—291. Alvarez.—826 y 867. Baldwin.—69, 75, 291, 342, 501 Amtsu.—538. y 587. Ancel.—582. Bamberger.—19, 20, 23, 421, 422, Ancona.—4, 31, 53, 60, 70, 100, 476 y 478. 101, 124, 143, 157, 203, 207, 220, 225, 266, 532, 611 y 614. Bandelier.—285. Anderson.—249, 278, 582, 693, 726 Bank.—179 y 867. y 842. Banús.—770 y 811. Andral.—76. Barber.—431, 730 y 762. Andressen.—848. Barborka.—812 y 836. Anthony.—380 y 630. Barbour.—740. Arévalo.—126. Bargen.-863, 866, 867 y 875. Areteo.—13. Barker.-342 y 867. Arloing.—250, 259, 502, 672 y 842. Barlow.—539 y 540. Armstrong.—734. Barre (La).—334 y 335. Arndt.—298 y 586. Barreau.-847 y 870. Arthus.—29, 380, 429, 483 y 644. Barrio de Medina.—98 y 796. Arnold.—250. Bartrina.—631. Aschenheim.—91. Baruch.—831. Aschoff.—279, 282, 476, 648, 876

y 887.

Bass.—343 y 423.

*

Basch (v.).-35. Basseler.—874. Bartel.-104. Bastai.-134. Bauer.—44, 85, 92, 335, 342, 366, 435, 478, 615 y 845. Balyeat.-4, 60, 76, 81, 110, 122, 123, 134, 158, 166, 179, 188, 189, 243, 500, 530, 535, 536, 539, 546, 593, 595, 645, 661, 691, 698, 733, 801, 807, 815 y 819. Bazin.—36 y 76. Beard.—16 y 76. Beck.-566 y 569. Beckmann.—251 y 612. Beecher.—819. Beer.—21. Bengstson.—695. Benham.—101 y 209. Benini.—692. Benjamín.—124 y 142. Bekart.—475. Benoit.-502. Benson.—176, 374 y 380. Berg.—876. Bergel.—433. Berger.—55, 71, 377 y 654. Bergmann.-25, 44, 89, 339, 340, 342, 343, 808, 875 y 876. Bergson.—16. Bernard.—202, 329 y 330. Bernstein.—400 y 442. Bernton.—110, 123, 135, 136, 160, 209, 588 y 592. Bernton-Jones.—135. Bert.-419. Bertelli.-330. Besançon.-266, 328, 329, 330, 331, 339, 400, 430, 442 y 448. Besche (De).—56, 58, 76, 184, 187, 189, 376 y 582. Besredka.—378, 582 y 726. Betz.-308. Beringer.—349. Biberstein.—666, 667, 671, 673, 674 y 693. Bickel.—37 y 848.

Biebrich.—685.

Biedl.—61 y 278.

Bien.-203 y 246. Biering.-771. Biermer.—17, 20, 21, 22, 419 y 421. Billigheimer.—334 y 611. Binskind.—844. Bircher.-664 y 673. Birkhaug.—771. Bishop.—251. Biswanger.—811. Blachsko.—709. Black.—101, 587 y 594. Blackfan.-645, 662 y 689. Blackford.—743 y 746. Blackley.—17, 28 y 110. Blair Calleja.—344. Blamoutier.-4, 143, 319, 328, 329, 332, 399, 409, 442, 609, 714, 715, 728, 746 y 818. Blaustein.—768. Bloch.—4, 37, 39, 84, 237, 254, 258, 381, 644, 645, 647, 649, 650, 651, 653, 657, 663, 667, 671, 673, 674, 681, 682, 683 y 693. Boas.-849 y 861. Bockus.—867. Bohr.—422. Boghean.—630. Bolten.—6, 44, 65, 324, 342, 534, 713, 717, 758, 759, 769, 802, 803, 804, 811, 814 y 832. Bonamour.—286. Bonnar.—251. Borchardt.—256 y 292. Borhart.—124, 154 y 161. Borst.—308. Boruttau.—542. Bostock.—110 y 375. Botal.—110 y 112. Bottner.—89, 632 y 633. Bouchard.—36, 37, 76, 340, 644, 813 y 825. Bougthon.—187 y 884. Bouin.—582. Bourgeois.—399. Bouveyron.—296. Brandt.—476 y 667. Braher.-630. Brednow.—334 y 335. Bree.—14 y 15. Brettonneau.—21 y 22.

Brien.—746. Briggs.-768. Brikhan.—280. Brissaud.—645, 715 y 720. Brittain.—801, 807, 815, 819. Brock.—685. Brodie.-419. Bronne.—877. Brossenbrenner.—726. Brown.—201, 319, 326, 327, 334, 730, 740, 743, 760, 761, 809, 820, 829 y 967. Brown.-810 y 813. Brown (T.).—329, 805, 811, 812, 825 y 829. Brueckers.-634. Brugchs.-848 y 870. Brugel.—740, 742, 743 y 744. Bruggelmann.—285 y 497. Brunnig.—632, 633 y 634. Brunner.-82, 83 y 251. Brutel de la Riv.-229. Buchanan.—76, 77, 807 y 811. Buendía.—540. Bufalini.-285. Burgess.—645. Burgi.—769. Burrage.—332. Busson.—51, 186 y 648. Cadham.-208.

Callies.—538. Calvary.—63. Canestrini.—206. Cannon.—536. Canto.—169 y 172. Cantonnet.—616 y 638. Capdeval.—125. Carmichael.—727. Carrasco.—89, 90, 297 y 614. Carrie.—319 y 746. Case.—520. Casirer.—713, 758, 770 y 772. Cassoni.—733. Castellino.—758. Castillo.—862. Castro Mendoza.—430 y 482. Caulfield.—134, 135, 376, 520, 587 y 594.

Chen.—538 y 539. Chiari.—612 y 828. Chippmann.—701. Cieszinki.-733. Citron.—611. Civate.—683 y 685. Clarke.—79. Claude.—328, 329, 331, 332, 426 у 527. Clock.—157, 163, 590 y 592. Clowes.—589. Coca.—4, 30, 31, 53, 56, 63, 64, 67, 70, 79, 81, 86, 93, 95, 104, 134, 135, 184, 187, 243, 245, 256, 257, 278, 324, 376, 379, 546, 583, 588, 590, 645, 657, 661 y 669. Cohen.—134, 276, 566, 568 y 569. Cole.—624 y 877. Collins.—845. Combe.—825 y 864. Comby.—38. Conheim.—250. Cook.—58, 93, 420, 425, 473, 525, 534, 575, 576, 578, 596, 599 y 607. Cooke.—49, 50, 52, 55, 56, 76, 80, 81, 100, 104, 136, 183, 189, 200, 201, 202, 257, 258, 327, 376, 399, 583, 588, 593 y 645. Copher.—877. Cordier.—89 y 608. Costa.—23 y 621. Cori.—62. Cot.--685. Covisa.—389, 667, 675, 740 y 743. Crane.—868. Craig.—769. Crey.—261. Crawston Low.—71, 195, 653, 672, 693, 694, 696, 697, 701, 722, 732, 733 y 734. Criep.—251. Crispín.—767. Crocker.—694. Crookshanck.-541. Crowder.—79, 411, 755 y 759. Csepai.—342, 536 y 544. Csonka.—135. Czerny.—38 y 328. Cuatrecasas.—127.

Cuesta.—686.

Cullen.—16 y 75. Cummings.—726. Curchsmann.—25, 71, 89, 90, 91, 92, 179, 186, 197, 257, 292, 303, 316 y 331. Dale.—29, 30, 51, 61, 62, 95, 237, 276, 318, 647, 656 y 781. Danielopoulo.-25, 44, 71, 89, 342, 632 y 639. Danysz.-4, 236, 607, 627, 696 y 837. Darier.-681, 682, 685, 697 y 701. Danvers.—178. Davidson.—83 y 249. Debray.-669. Decaux.—793. De Crinis.—803. Dedick.—279. Deham.—597. Dehner.—476, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 488, 519 y 545. Dehrs.—399, 402 y 408. Dekker.-207. Dellheil.-576. Denning.—346. Detres.—291. Deutschmann.—332, 430 y 483. Diamond.—828. Díaz Rubio.—771. Dieulafoy.—509. Dixon.—419 y 633. Dmitrenko.—826. Doerr.-4, 61, 62, 67, 84, 108, 258, 278, 581 y 655. Dold.—61, 257, 260 y 278. Dollfus.—45. Dollinger.—18. Domarus.—882. Donally.—79, 244 y 251. Donders.—19. Dorst.—873. Dossin.—609. Dressel.—342. Drey.—623.

Dreyfus.—737.

Drysdale.—758.

Duebert.—327. Duquaire.—286.

Drinkwatter.—76.

Duke.-64, 110, 113, 123, 157, 160, 166, 178, 189, 241, 242, 247, 255, 258, 303, 309, 312, 314, 315, 318, 339, 344, 347, 374, 378, 399, 410, 499, 500, 501, 522, 534, 539, 546, 548, 549, 585, 592, 594, 596, 598, 618, 653, 687, 695, 724, 737, 740, 742, 746, 747, 748, 749, 758, 760, 761, 767, 769, 771, 772, 845, 847, 860 y 861. Dumbar.—134 y 587. Duncan.-484, 485 y 497. Durham.—125, 178, 420, 653 y 687. Durig.—702. Duval.—283, 318, 826 y 880. Dziembowsky.-44 y 534. Ebbecke.—317, 359, 363, 366, 367, 368, 650 y 718. Eberhardt.—648. Eckner.—844. Eggleston.—865 y 866. Ehrlich.—483. Einhorn.—528. Einthoven.—419, 421, 422, 435 у 560. Eisner.—28, 39 y 61. Eller.—661, 662, 665, 691, 694 у 695. Elliams.—419. Ellis.—418, 476, 479 y 481. Engelhard.—422. Engelhof.—476 y 481. Engelmann.—308. Engmann.-662, 690, 724 y 727. Enríquez de Salamanca.—35, 759 y 765. Ensors.—759 y 765. Ephraim.—537. Eppinger.—24, 39, 43, 64, 237, 318, 329, 341, 508, 537, 549, 616, 712 y 735. Escherich.—38. Eskuchen.—124, 376, 382, 588 y 591. Espejo.—28, 97, 333 y 715. Eufinger.—91 y 816. Eulemburg.—23. Eustis.—318.

Ewald.—864 y 865.

Ewyck.—848.

Eyermann.—402, 408, 523, 724, 783, 801, 807, 819, 820, 845, 848, 860 y 870.

Fairbanks.—367.

Falk.—546.

Falta.—39, 330 y 342.

Famulener.—263 y 602.

Farnham.—725.

Faschingbauer.-476, 478, 480 y 481.

Fassal.—751.

Faure-Beaulieu.-430.

Fere.—769.

Ferrata.—483.

Ferrer.-286.

Fiessinger.—728.

Figley.—32, 193, 276, 277 y 520.

Finkelstein.—789.

Fischer.—248, 349, 645, 775 y 861.

Fleiner.—863.

Flandin.—609, 728 y 850.

Flatau.—813 y 829.

Flood.—50.

Floyer.—14 y 15.

Foges.—869.

Fonio.—709.

Forssmann.—82.

Fotterhill.—818.

Fox.—645 y 730.

Fossey.—728, 847 y 870.

Fradkin.—875.

Fraenkel.—476, 482 y 566.

Fraentzel.—476 y 478.

Frank.—270, 499, 709 y 803.

Franquelo.—337 y 574.

Frey.—254, 257, 539, 632, 673, 677, 688 y 695.

Freemann.-587, 589, 590 y 847.

Frenkel.—474, 480, 482 y 695.

Frenkel-Tissot.—340.

Freund.—632 y 635.

Freud.—621.

Friedberger.—86, 278, 291, 611 y

886.

Fritz.—759.

Fröhlich.—541 y 831.

Froissard.—257.

Frugoni.—4, 31, 41, 42, 52, 101,

102, 124, 143, 157, 162, 175, 184, 225, 266, 267, 376, 401, 411, 532,

611, 613, 764 y 767.

Fuchs.—667.

Fulleborn.—733.

Fujitami.—693.

Frye.—539 y 540.

Funck.—236 y 250.

Gaarde.—539 y 540.

Gade.—179.

Galeno.-14.

Galewski.-693.

Galup.—4, 38, 40, 49, 236, 338, 573,

608, 614 y 615.

Gallambos.—86.

Ganhoffer.—249, 267, 694, 726 y

738.

Gansslen.—77, 78, 328, 802, 809 y 814.

Garel.—398.

García Donas.—812, 820 y 829.

García Triviño.—613.

García Vicente.-617.

Garrelón.—45, 84, 86, 87 y 713.

Gay.—246, 391, 667, 740 y 743.

Geblel.—632.

Genkin.—335.

Gennes.—30, 88 y 746.

Gerlach.—22.

Gerber.—624.

Gerstley.—675.

Gèza.—285.

Giangi.—143.

Gibbs.—176.

Gilbert.—716.

Gilchrist.—718.

Gilerte.—187.

Gironés.—92 y 882.

Giroud.—58, 124, 143, 328, 329,

332, 528 y 608.

Glaser.—97, 102, 333, 334, 344, 346,

611, 633 y 715.

Gleichmann.—877.

Glenard.—854 y 877.

Goiffon.—775.

Goldschneider. — 34, 346, 547 y 625.

Goldsmith.—500.

- 936 Gollwitzer-Meier.-704. Goodale.—30, 588 y 593. Gordon.—44 y 198. Gormann.—825 Gosset.—371. Gottlieb.—263, 283 y 523. Gotz.—733. Gould.—376. Govaerts.—705 y 720. Gowers.—807, 811 y 814. Graeff.—282. Graham.—263, 751 y 877. Grant.—318, 500, 720 y 744. Grawitz.—245, 249, 576, 737 y 842. Grote.—68 y 873. Grimm.—187, 431, 476, 481, 511, 530, 535, 544 y 609. Grissienger.—769. Groedel.—624, 625 y 626. Groer.—283, 292, 295, 316, 354, 356, 357, 358, 359, 363, 367, 371, 373, 374, 380, 537, 649 y 692. Grossfeld.—286, 295 y 298. Grove.—51, 52, 56, 104, 105, 134, 186, 201, 208 y 666. Gruehl.—187 y 251. Grulee.—692. Grundfeld.—740, 742, 743 y 744. Grus.—765. Gudzent.—37, 339, 340, 342 y 886. Guenau de Mussy.—398. Guerlach.—17, 63, 419 y 504. Guggenheimer.—237. Guiart.—733. Gunther.—308, 363, 365, 366 y 370. Guttmann.—4, 124, 157, 160, 587, 594 y 619.

Gziersky.—476. Hackentahl.—95. Hager.—585. Haguenau.—45, 587, 594, 596, 671, 725, 729 y 790. Hahn.—806 y 831. Haig.—813. Haile.—603. Hajos.—37, 340, 633, 654 y 661. Haldane.—426.

Gutstein.—304, 338, 341, 611 y 726.

Gyorgi.—254.

Hall.—499. Hallam.—688. Hallstead.—765 y 767. Hamilton.—740. Hanger.—281. Hansen.—102, 161, 208, 209, 347, 376 y 621. Hanzlichk.—3, 61, 65 y 278. Harkavy.—431, 476, 478, 480, 482, 485, 487, 520 y 818. Harrigton.—767. Harris.-744. Hartsock.—826. Hashimoto.—855. Hayaski.—692, 726 y 738. Haxthausen.—701. Head.—316 y 860. Hebra.—700, 701 y 702. Hecht.—286, 292, 295, 316, 356, 358, 371, 372, 380 y 649. Heckel.—636. Heglin.—733. Heimicke.—332, 430, 474 y 483. Heizer.—476. Hektoen.-627. Helmont.—14, 23, 110 y 235. Helmholtz, 28. Hemnemberg.—71. Henoch.—847 y 851. Henrion.—333. Henriques de Gouvela.—399. Hering.—423, 343 y 508. Hermann.—653. Hess.-25, 39, 43, 329, 341 y 712. Hesse.—632. Hetenyi.—611 y 828. Hettwer.—248. Heubner.—369, 371 y 372. Heye.—133. Heyer.—621. Heyl.—133. Heystek.—340. Hibbard.—283 y 880. Higier.—330. Hijmans v. Bergh.—828. Hilger.—621. Hill.-785. Hiltner.—124. Hipócrates.--13.

Hirsch.—337.

Hitchok.—279. Hoenisch.-22. Hofbauer.—9, 427, 461, 488, 490, 500, 535, 618, 627, 629 y 630. Hoffmann.—124, 154, 178, 266, 353, 400, 441, 448, 514 y 612. Hollander.-334, 848 y 870. Hollister.—590. Hollòs.—289, 293 y 869. Holobut.--278. Homma.—483. Hopkins.—101, 209, 602 y 783. Hornton.-319 y 743. Hornicke.-422. Hosnie.—535. Houssay.—84 y 87. Howell.—769. Huber.—50, 105, 134, 135, 234, 235, 257, 274, 276, 277, 329, 403, 419, 420, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 482, 483, 485, 486, 488 y 647. Hueck.—648. Hunt.-44, 339, 343, 804 y 877. Hunter.—334. Huntsinger.—805, 806, 829 y 855. Hurst.—44, 85, 91, 544, 636 y 867. Hurwitz.—373.

Hyde Salter.—184, 644 y 695.

Insley.—594.
Isserlin.—34 y 378.
Itzygson.—3, 17, 28 y 235.

Jackerin.—728.
Jackson.—187 y 769.
Jacoby.—270, 349 y 621.
Jadassohn.—82, 96, 371, 389, 644, 645, 650, 651, 657, 663, 667, 670, 671, 673, 674, 676, 681, 685, 686, 688, 693, 697, 700, 701, 733, 740

673, 634, 637, 668, 685, 686, 673, 673, 674, 676, 681, 685, 686, 688, 693, 697, 700, 701, 733, 740 y 743.

Jadassohn (W.).—96, 645, 657, 666 y 677.

Jagic.—510 y 533.

Jancovesco.—651.

Januchske.—612.

Jausion.—685 y 697.

Jeziersky.—474, 478 y 480.

Jiménez Asúa.—39 y 328.

Jiménez Díaz.—4, 12, 33, 89, 95, 97, 101, 102, 163, 181, 209, 211, 229, 233, 236, 266, 283, 302, 310, 317, 319, 328, 331, 335, 371, 376, 399, 400, 434, 436, 440, 448, 487, 510, 535, 539, 574, 576, 593, 603, 614, 645, 667, 715, 725, 729, 746, 749, 775, 830, 845 y 873. Jiménez Ontiveros.—771. Joel.—573. Jobling.—61. Joltrain.—255, 258, 375, 585, 645, 713, 714, 715, 718, 726 y 733. Johanssen.—70. Jong.-328, 331, 428, 430, 442, 448 y 482. Jordán.--826. Jores.—355. Josué.—535. Kaess.—632. Kahn.—4, 30, 110, 123, 163, 168, 330, 338, 376, 446, 500, 520, 535, 546, 548, 567, 587, 591 y 735. Kalk.—318. Kammerer.—4, 62, 232, 272, 328, 329, 383, 430, 516, 599, 654, 659 y 736. Kanchorm.—476 y 479. Kantor.—868. Kaplan.—533. Kappis.—634. Karrer.—693. Katz.—292 y 295. Kauffmann.—132, 504, 648 y 817. Kauffmann-Kosla.—37. Kauivek.—250. Kayser.—260, 611 y 612. Kendall.—62, 150 y 253. Kennedy.—760, 761, 769, 770, 772 y 832. Kenneth.—740. Kepinow.—84 y 87. Kern.—100, 190, 200, 202 y 729. Kerley.-693 y 785. Kerppola.-344. Kerr.--674, 687 y 739.

Kersten.—101, 209, 783 y 793.

Kessner.-671.

Kibbler.—110.

Kilker.—693. Kirschener.—627. Klauder.—261 y 645. Klee.—825. Kleemann.—34, 190, 349 y 621. Klewitz.—187, 189, 343, 424 y 624. Kleyn (De).—240 y 340. Klinge.—282 y 887. Klinkert.—37, 38 y 328. Klopstock.—106, 107, 108 y 135. Knowles.—645, 690 y 701. Koch.—279, 289, 291, 295 y 296. Kocher.-340. Koessler. — 50, 62, 64, 105, 110, 125, 133, 134, 135, 276, 329, 417, 419, 420, 430, 432, 475, 476, 479, 480, 481, 482, 483, 485, 486, 487, 488, 495 y 589. Koffer.—250. Kollert.—884. Konigstein.—393 y 667. Konrad.—667. Kopaczewsky.—41, 61 y 188. Koranyi.—537. Kosakai.—52, 53 y 56. Kountz.—476, 480 y 520. Kramer.—206. Kraus.—44, 61, 278, 292, 333, 336, 345, 547, 610, 611 y 706. Krause.—6, 224, 226, 227 y 279. Kremer.—208, 209 y 226. Kretshmer.—346. Krez.—248, 286 y 532. Kroetz.—423. Kubota.—538. Kuczinsky.—279 y 880. Kulbs.—449. Kummell.—632, 633 y 634. Kurotchkin.—105, 106, 278 y 280. Kustner.—41, 42, 52, 82, 83, 102, 192, 206, 213, 235, 293, 665 y

342, 344 y 611.

Labbé.—725, 729 y 790.

Labouchère.—674.

Laennec.—16, 419 y 428.

Laforgue.—845 y 850.

Laidlaw.—61, 62 y 237.

Kylin.—237, 332, 333, 335, 338, 341,

Lambert.—582. Lamson.—534. Lancereaux.—36, 38, 76 y 644. Lancha.—258. Landsteiner.—105, 106, 135, 259, 302 y 379. Lane.—825. Lange.—125, 160, 726 y 738. Langemann.—632. Langer.—249, 267 y 692. Langeron.—250, 259, 502 y 672. Langle.—855. Langlois.—4. Lanzemberg.—84 y 87. Laroche.—92, 236, 725 y 846. Larson.—645. Lasch.—509, 597 y 606. Lázaro Ibiza.—125, 138 y 157. Lazarus.—499. Laudat.—319, 714 y 746. Laudenheimer.—807. Laurent.—713. Lavergne.—729. Lean (Mc).—353. Lebert.—17 y 18. Lederer.—92 y 480. Legendre.—37. Lehner.—393, 656, 657, 659, 666, 668, 672, 674, 679, 693, 702, 740 y 742. Leicher.—334 y 342. Leinig.—807. Lelong.—257. Le Nègre.—685. Le Noir.-870. Lenz.—80 y 85. Lereboullet.—257 y 716. Lermoyez.—30, 332, 398, 399, 407, 618, 698 y 729. Lesigang.—257. Lesné.—725, 727, 728, 737 y 855. Leopold.—520. Levine.—51, 53, 56, 81 y 583. Levy.—89, 90, 566, 614, 713 y 807. Levy-Dohrn.—427. Lewandowski.—649. Leupold.—203, 539 y 568.

Leeuwen (St. v.).—31, 32, 37, 40,

82, 91, 93, 97, 100, 101, 142, 188,

190, 192, 201, 208, 213, 228, 231,

238, 240, 246, 247, 263, 267, 296, 302, 329, 332, 341, 373, 375, 419, 431, 450, 471, 473, 516, 546, 548, 561, 563, 566, 577, 580, 584, 586, 619, 657 y 688. Lewis.—28, 61, 63, 64, 235, 315, 317, 355, 356, 363, 368, 370, 371, 419, 650, 657, 658, 675, 695, 718, 720, 721, 740, 744, 750 y 771. Leys.—298. Leyden.—22, 23, 428, 430, 475 y 478. Lian.—342 y 543. Liberkuhn.-248. Liebner.—740 y 743. Liebreich.—430, 431 y 484. Lichty.—865. Lichwitz.—811 y 838. Lietaud.—769. Lilienthal.—537. Lindberg.—340. Lindemann.—340. Lindt.—266. Lintz.—399, 856 y 859. Liveing.—818. Loeb.—124, 134, 184, 376 y 588. Loechske.—286, 287, 295, 458, 479, 488 y 494. Loewenhardt.—281 y 881. Lohr.—423 y 435. Longcope.—4, 51, 76, 283, 376, 502, 587, 593, 645, 843, 880 y 884. Longet.—16 y 419. Lorente.—828. Lortat-Jacob.—746.

Lossen.—623. Louis.—16. Lowenstein.—295, 296, 349 y 621. Lowy.—351. Lubbers.—819 y 829. Luckardt.—536 y 627. Ludwig.—206 y 207. Luithlen.—675. Lumière.—41 y 61. Lust.—692. Mac Alpine.—590. Mac Bridde.—733. Mac Broom.-609. Mac Clure.—805, 806, 829 y 855.

Mac-Elroy.—251. Mac Glumphy.—726. Mackenzie.—35, 281, 345, 346, 502, 582, 587 y 594. Mac Minn.-130. Mac Nair.-667, 671, 673, 674 y 693. Macht.-544. Magnus.—647 y 794. Main.—728. Malpighi.—682. Mann.—877. Mansera.—576 y 830. Manwaring.—62, 647 y 855. Maortúa.—98, 615, 816 y 869. Marañón. — 88, 89, 90, 316, 366, 536 y 61**4.** Marcinowsky.—621. Marfori.—44. Margolis.—810. Markin.—179. Markley.—197 y 695, Marmier.—599. Marchand.—476, 478, 481, 482, 483, 484, 485, 488 y 573. Martenstein.—674. Martini.—344. Martín Carrasco.—498 y 616. Marx.—35 y 349. Mas y Magro.—39, 328 y 330. Masucci.—590. Mathieu.—863 y 868. Mattson.—247. Mauriac.—759. Mauttner.—62. Mavrogordato.—426. Maximow.—483. Mayer.—701. Mayerhoffer.—39, 248 y 250. Mayr.—98, 328, 615, 627 y 796. Maytum.—539 y 540. Meakins.-423 y 424. Meier.—435. Meijes.—337. Melli.—134. Meltzer.-4, 28, 30 y 419. Menaugh.—724, 734, 758 y 761. Mendel.—80, 838 y 860. Mendeleff.—337. Mendelsohn.—37.

Menger.-327. Meyer.—24, 37, 201, 338, 430, 772 Meyer-Bisch.—37, 338 y 605. Michael.—205 y 206. Milton.—755. Miller. — 76, 327, 539, 758, 777, 806 y 817. Mink.—270. Minot.—793, 815, 824, 826 y 829. Minster.—693. Modigliani.—692. Moebius.—801, 807, 811 y 831. Molinié.—396. Moncorps.—39, 98, 328, 615, 627 y 796. Moner.—624. Monckeberg.—476, 478, 480, 482, 484, 488 y 492. Montcorgé.—89 y 90. Moog.—292, 295, 316 y 733. Moore.—731. Morán.—106, 855, 860 y 862. Morawitz.—285 y 612. Moritz.—22. Moro.—254, 341, 726 y 831. Morr.—877. Morris.—535, 767, 771, 847 y 873. Morse.—249. Moschowitz.—330, 429 y 483. Moses.—338. Mosso.-270. Motohashi.—627. Mouhnier-Kuhn.—89 y 90. Moxo de Queirí.—250. Much.—243, 257, 308 y 835. Müller.—28, 33, 95, 280, 316, 328, 333, 353, 363, 366, 371, 597 y 624. Müller (E. F.).—355. Müller (L. R.).—363 y 832. Müller-Deham.—511. Munns.—539. Murisong.—50.

Murphy.—520 y 590.

Naegeli.—328, 647 y 702.

Nast.—607, 818 y 831.

Nattan-Larrier.—59.

Murray.—874.

Neubauer.—328, 331 y 847. Neuberg.-307. Neumann.—729. Neusser (v.).—809. Nestler.—674 y 693. Netter.—803. Nichol.—89 y 769. Nicolescu.—542. Nikerk.—229, 238, 332 y 373. Nirk.—431. Noon.—587, 589 y 590. Noorden (v.).-302, 544 y 871. Novak.-334 y 339. Nóvoa Santos.—44 y 435. Obermayer.—105. Oberndorf.—761. O'Brien.-51, 105 y 186. Ogata.—51, 105, 186 y 640. Oehme.—44, 89, 339 y 343. Oeller.—63, 503 y 504. Olmstead.—376. O'Keefe.—242, 254, 645, 661, 662, 689, 690, 696, 699, 777 y 785. O'Malley.—259. Oppenheim.—759, 770, 771, 772 y Oriel.—431. Owtschinski.—335. Osler.-756, 767, 769, 770, 847 y 851. Otto.—-582. Paal.-335, 544 y 611. Padock.—342. Pagniez.—546, 583, 599, 607, 671, 715, 725, 729, 769, 790, 792, 818 y 831. Pal.-547 y 635. Paltauf.—38. Pappenheim.—483. Parhon.—817. Parisot.—599, 725 y 728. Parker.—50, 105, 134 y 135. Parlatto.—33, 102, 193, 194 y 409. Pasteur Vallery-Radot.-4, 6, 45, 58, 124, 143, 178, 319, 327, 328, 329, 332, 376, 399, 409, 442, 546, 583, 586, 587, 596, 598, 599, 607, 660, 661, 669, 671, 698, 713, 715, 726, 729, 740, 742, 746, 750, 790, 792, 794, 818, 831 y 850.

Patot (T. v.).—226, 229 y 564.

Patterson.-769.

Paula.-474, 478, 483 y 520.

Pavlow.—347.

Pearlmann.—334.

Pende.—758.

Percepied.—400 y 442.

Perlzweig.—51 y 105.

Perutz.—308, 667, 722, 740, 742 y 744.

Peshkin.—199, 201, 266, 446, 448, 537, 566, 567, 645, 724 y 729.

Peter.—696.

Petersen.—33, 333, 355 y 715.

Petow.—4, 23, 34, 124, 249, 349, 376, 588, 620 y 621.

Petren.—342.

Petrowich.-810.

Petzetakis.—63.

Pfaundler.—38 y 39.

Philips.—587, 594 y 634.

Pi y Suñer.—125.

Pick.—62, 105, 541, 733, 739 y 855.

Pillsbury.—675.

Pincussen.—308.

Piness.—30, 60, 76, 110, 123, 130, 160, 311, 327, 523, 588 y 758.

Pirquet.—6, 39, 45, 47, 289 y 356.

Pisani.—668.

Pistocci.—89.

Podestà.-740.

Pohlmann.—624 y 626.

Polano.-736.

Pollitzer.—89, 435, 725, 727 y 729.

Pollnow.—34, 349, 620 y 621.

Poncet.-288 y 718.

Pottenger.—286, 288, 289, 298, 305, 334 y 613.

Prausnitz. — 41, 52, 56, 82, 102, 124, 192, 208, 233, 237, 393, 665 y 728.

Preiser.—334, 335 y 336.

Pribram.-248.

Proetz.—339, 410, 500 y 772.

Prohaski.-16.

Puig Leal.—71, 101, 208, 209, 218, 229, 387 y 576.

Pulawsky.—771.

Pulay.--650 y 675.

Quincke.—78, 653, 755, 769 y 802.

Rabe.—849.

Rackemann. — 30, 53, 76, 82, 96, 136, 189, 247, 254, 263, 324, 327, 328, 331, 399, 471, 520, 524, 553, 591, 592, 600, 603, 661, 690, 724, 729, 733, 740, 758, 777, 785 y 807.

Rad.—769.

Raedecker.—287.

Rajka.—393, 655, 656, 661, 667, 668, 672, 674, 685, 693, 702, 740 y 861.

Ramírez.—30, 41, 52, 158, 164, 165, 180, 243, 338, 374, 399, 593, 609, 624, 645, 646, 661, 663, 664, 669, 689, 693, 694 y 695.

Ramson.—633.

Ramsdell.—590.

Ranke.—296.

Rapin. — 39, 756, 767, 772, 802, 804 y 850.

Rasch.--695.

Rathe.—371.

Rattner.—645.

Raulston.—806 y 817.

Ravaut.—670, 674, 683, 685, 696 y 697.

Rawitch.—734.

Read.—539.

Rabaudi.—669.

Recaséns.—166.

Reeb .-- 693.

Reeder.—257.

Reibold.-41.

Reichmann.—30, 53, 76, 340, 345, 347 y 348.

Reissensen.—16.

Reiter.—250.

Renner.—769.

Remond.—829.

Renard.—847 y 870.

Retzlaf.—340.

Rhunstrunck (v.).—566.

Rich.—6, 47, 279, 290 y 291.

Richards.—59 y 237.

Richey.—259.

Richet.—236, 239, 725, 728, 760,

Sajous.—28.

701.

y 847.

Sachs.—106 y 135.

Saenger.—532 y 630.

761, 772, 777, 781, 792, 807, 819, y 870. Richmann.—611. Richter.—544. Riehl.—667. Rischawy.—547. Roberts.—701. Rodella.—736. Roessle.—648. Roger.—863. Rohmer.—621. Rokitansky.—285. Rolleston.—876. Romberg.—16 y 419. Romer.—34, 291 y 349. Romero Rodríguez. — 537, 549 y 616. Rona.—612. Ronzard.—829. Ropke.—285. Rosell.—775 y 847. Rosenau.—249, 278, 582, 603, 726 y 842. Rossbach.—630. Rossenbloom.—334, 335 y 338. Rost.-376, 590, 600, 662, 675, 688, 700, 702, 722 y 774. Rostan.—16, 89, 614 y 807. Roux.—826. Rowe.—64, 199, 229, 234, 236, 237, 241, 243, 255, 321, 401, 577, 588, 589, 596, 597, 600, 603, 689, 691, 692, 695, 725, 727, 729, 730, 760, 761, 765, 770, 772, 789, 845, 847 825, 845, 846, 854, 860 y 870. Rudder.—211. Rugemberg.—16. Rumbold.—28. Rumpel-Leede.—709. Rusch.—627. Russel.—802. Ruxton.-694. Sabin.—333. Sabouraud.—205, 213, 254, 680 y

Salez.-661 y 669. Salis Cohen.—533. Salmon.—723 y 725. Salter.—16, 23, 76, 197 y 419. Samson.—78, 83, 106, 378, 587 y 593. Sánchez Cuenca. -71, 95, 102, 126, 143, 169, 172, 193, 238, 283, 301, 305, 319, 373, 434, 487, 512, 539, 554, 576, 593, 602, 603, 667, 686, 710 y 820. Sansum.—842. Sante.—859. Santenoise.—48, 84, 86, 87 y 713. Sartoris.—98. Sauer.—664. Sauvages.—16. Savignac.—729. Savini.—87. Schaaf.—674, 740 y 743. Schade.—312. Schaeffer.—424. Samnerg.—740. Scheppegrell.-4, 30, 76, 110, 119, 120, 121, 123, 127, 132, 144, 156, 157, 158, 160, 162, 166, 409, 530, 554, 588, 593 y 618. Schiff.—97, 82 y 608. Schilling.—95. Schittenhelm.—4, 28, 37, 39, 257, 260, 261, 328, 330, 334, 648, 843, 847 y 859. Schlapffer.—307. Schlecht.—59, 328, 329 y 330. Schlessinger.—759, 771, 772 y 818. Schloss.-250, 377, 645, 647, 669, 670, 672, 689, 723, 725 y 726. Schlossmann.—825. Schmidt (A.).—431, 476, 484, 705, 863 y 864. Schmit (R.).—10, 44, 95, 241, 342, 366, 415, 429 y 609. Schnabel.—836. Schneider.—627. Schoenlein.—709. Schottmuller.—606. Schreus.—714. Schroeder.—286. Saint Girons.—236, 725, 789, 846 Schubert.—345.

Schuller.—803 y 831. Schultze.—95, 423 y 807. Schwarz.-484, 863 y 868. Schwarzbild.—671 y 673. Schweeger.—39. Schwenckbecher. — 39, 179, 266, 328, 353, 400, 448, 449 y 450. Schwenker.—330. Scott.-624 y 634. Sedillot.—37, 98 y 716. Ségard.-573, 603, 608 y 615. Seitz.-91. Semenow.-176. Sequeira.—694. Sergent.-44, 266, 342, 414, 442, 448, 449, 494, 532, 537 y 542. Sewall.-30 y 304. Sézary.-300. Shannon. — 244, 251, 645, 670 y 692. Sidaravicius.—648 y 667. Siddlick.—645, 690 y 701. Siebeck.—422 y 423. Siegel.—22, 24, 427 y 653. Sieur.-270. Siemens.-70. Simón.—287. Simonin. — 426, 599, 725, 728 y Simpson.—338, 339 y 693. Skimmer.—730. Sladen.-342. Small.—279. Smoth.—80, 729 y 847. Sokolowski.—285. Solowicz.—257. Sollier.-599 y 685. Sollman.—334. Sonneschein.—334. Sordel Li.—84 y 87. Spain.-56, 58, 76, 81 y 327. Spassistch.—250, 259 y 672. Spengler.-286, 330, 512 y 770. Spillmann.—693 y 729. Spiwacke.—201, 633 y 635. Spring.-865.

Staedler.-648.

Staehlin.-220, 422 y 621.

Staubli.—38, 328, 331, 767, 845 y 847. Stehlin.—409 y 423. Steigert.—39, 178, 328 y 409. Steimberg.—520 y 734. Stein.-250, 806 y 831. Steiner.—71, 322, 676, 677 y 731. Sterling.—583, 592, 849 y 860. Stern.—633 y 635. Sternberg.—101, 194, 276 y 277. Stevens.—815. Stewart.—539 y 595. Sticker.—270 y 309. Stieflers.—81 y 838. Stiels.—257. Stier.—590. Stierlin.-863 y 868. Stockinger.—257, 260 y 261. Stoerck.-21 y 420. Stockes.—120, 725 y 726. Stoll.-89. Stolzner.-38. Stransky.-97. Strasburger.—811 y 838. Straub.—435, 509, 611 y 612. Strauss.—873. Strohmeyer.—811. Strubell.—39, 178, 328 y 409. Strubling.—755. Strumpell.—29, 315, 368, 420, 630, 653, 807, 814 y 864. Stuart.—725 y 785. Stuhl.-286. Suils.—348. Sulzberger.—178, 539, 653, 663, 665, 674, 688, 689, 693, 695 y 739. Sussmann.—83 y 251. Sutton.-701. Swain.—37. Swanson.—539. Swift.—279, 280, 283, 771 y 887. Takahashi.—334 y 612. Talalajew.—280 y 882.

Takahashi.—334 y 612.
Talalajew.—280 y 882.
Talbot.—76, 599, 645, 689 y 692.
Tandler.—70.
Tanhausser.—340 y 709.
Tapia (A.).—530.

Taub.—730. Teichmuller.—266, 400, 441 y 514. Thibierge.—694. Thigo.—58. Thiroloix.—442 y 603. Thomas.—31, 102, 163, 166, 261, 263, 281, 283, 388, 487, 539, 585, 595, 599, 602 y 603. Thomson.—729. Thorling.—342. Thouart.—602. Thromburg.—781. Tiefensee.—209, 334, 337, 424 y 714. Tichmeneff.—476. Tileston.—811 y 818. Tinel.—45 y 713. Toeplitz.—17. Tomsick.—105, 106, 278 y 280. Töppich.—63. Torök.—63, 655, 659, 683, 705, 720 y 746. Toyana.—693. Traube.—21. Trendelemburg.—547. Triboulet.—828.

Trimble.—767 y 851. Trost.—751 Trouart.—263.

Trousseau.—3, 10, 17, 37, 112, 205, 206, 238, 340, 363, 399, 416, 531, 644, 807, 813 y 814.

Trousseart.—205 y 206.

Turettini.—728.

Turnbull.—734, 771 y 886.

Tzank.—283, 713, 728 y 838.

Uhlenhut.—726. Ullmann.—77 y 769. Ulrich.—746 y 808. Umber.—37, 340, 573 y 576. Unger.-591 y 596. Unna.—650, 682 y 700. Urbach.—84, 241, 322, 393, 645, 648, 652, 655, 666, 667, 668, 671, 675, 698, 726, 745, 751 y 790. Urban.—659. Ury.—248 y 825.

Varenkamp.—31, 202, 203, 246, 296, 548, 577 y 604. Varela.-126. Variot.—785. Vaughan.—41, 93, 111, 243, 254, 278, 378, 388, 501, 502, 520, 645, 690, 698, 726, 740, 758, 759, 761, 768, 769, 771, 776, 809, 818, 819, 845, 846, 849 y 870. Veer.—30, 48, 55, 76 y 136. Veil.—336, 337, 424, 425 y 431. Vendel.—685. Venzmer.—160 y 161. Verdier.—661 y 669. Vernet.—548. Verney.—62 y 253. Vidal.—680 y 681. Virchow.—854. Voelcker.-635. Volhard.—479, 880 y 885. Volkmann.—16, 19, 419 y 421. Voltolini.—22 y 498. Vorkaestner.—871. Vries-Robles.—190.

Waldbott.—98, 265, 400, 624, 626, 765 y 885. Waldemburg.—18. Waldenmeyer.—19. Waldeyer.—421. Walker.-4, 30, 31, 32, 102, 113, 177, 178, 180, 181, 184, 189, 200, 241, 263, 269, 272, 376, 377, 382, 383, 399, 407, 452, 468, 487, 524, 583, 589, 590, 591, 593, 595, 599, 602, 603, 652, 693, 723 y 728. Walthard.—673.

Wallis.-769.

Walzer.—51, 52, 56, 83, 84, 93, 105, 134, 251, 648, 666, 726, 728 y 733.

Wander.—662, 690, 724 y 727.

Ward.—740 y 769.

Wassermann.—343 y 508.

Wasson.—759.

Wattsson.—110.

Wearn.—342. Webb.—247.

Weber.—21 y 633.

Weichardt. — 110, 587, 750, 843. 847 y 859.

Weil.—29, 62, 287, 336 y 503.

Weimberg.—688 y 693.

Weintraud.—886.

Weinschenk.—340.

Weissmann-Netter.—803 y 809.

Wells.—252.

West.-285.

Westphal.—770, 817, 876 y 877.

Wichmann.—337 y 611.

Widal.—4, 33, 38, 89, 97, 237, 246, 257, 260, 261, 321, 333, 336, 376,

398, 430, 585, 586, 598, 614, 615, 645, 698, 700, 701, 702, 715, 718,

723, 729, 793, 794 y 818.

Widemann.—64, 69, 671 y 726.

Wigand.—120, 168, 189 y 190.

Wilkins .- 291.

Wilkinson.-867.

Williams.—16 y 337.

Willis.—14, 16 y 476.

Willkomm.—125 y 160.

Winter.—16 y 249. Wintrinch.—16, 18, 19, 20, 421

y 476. Wise.—653, 663, 665 y 674.

Witebsky.—106, 254, 341 y 729.

Whitte.—595, 645, 674 y 730. Whittfield.—303, 686 y 730.

Wittkower.—34, 349, 620 y 621.

Witzel.—630 y 633.

Wolff-Eisner.—4, 28, 39, 107, 108, 110, 124, 134, 161, 279, 587 y

723.

Woltmann.—803, 804 y 807. Woodehouse.—30, 130 y 376.

Worthen.-250.

Wourlisch (St.).-71, 673 y 677.

Wrigth.—471, 474, 485 y 520.

Wymans.—75.

Wyn.—152.

Yamanouchi.—291.

Yu.—887.

Zeydner.-809.

Zinn.—292 y 295.

Zinsser.—95, 105, 279, 280, 291,

771 y 887.

Zondeck.—44, 90, 292, 331, 336,

541, 610 y 611. Zugsmith.—336.

Zuntz.—334 y 335.

OTRAS OBRAS DE MEDICINA PUBLICADAS POR LA EDITORIAL ESPAÑA

| ELEMENTOS DE BIOQUIMICA | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Por los Dres. Hernández Guerra y Ochoa de Albornoz (segunda edición, revisada) 18 pesetas. | | | | |
| MANUAL DE PRACTICAS HIDROLOGICAS | | | | |
| Por los Dres. A. Martínez Casado y A. Cervigón. 10 pesetas. | | | | |
| RADIOTERAPIA GINECOLOGICA (Sus fundamentos y relaciones con las increciones). | | | | |
| Por el Dr. Sebastián Recaséns 8 pesetas. | | | | |
| EL CANCER DE UTERO | | | | |
| Por el Dr. Sebastián Recaséns 20 pesetas. | | | | |
| TRIGEMINOTERAPIA | | | | |
| Por el Dr. A. Fröse | | | | |
| LO QUE DEBE SABER TODO DIABETICO | | | | |
| Por el Dr. Manuel Espejo 8 pesetas. | | | | |
| ENFERMEDADES DEL METABOLISMO | | | | |
| Traducido por al Dr. Alfonso M. Dehesa Bailo. 12 pesetas. | | | | |

Precio: 60 pesetas