ALERGIA CELULAR

POR

FRANCISCO MAS Y MAGRO

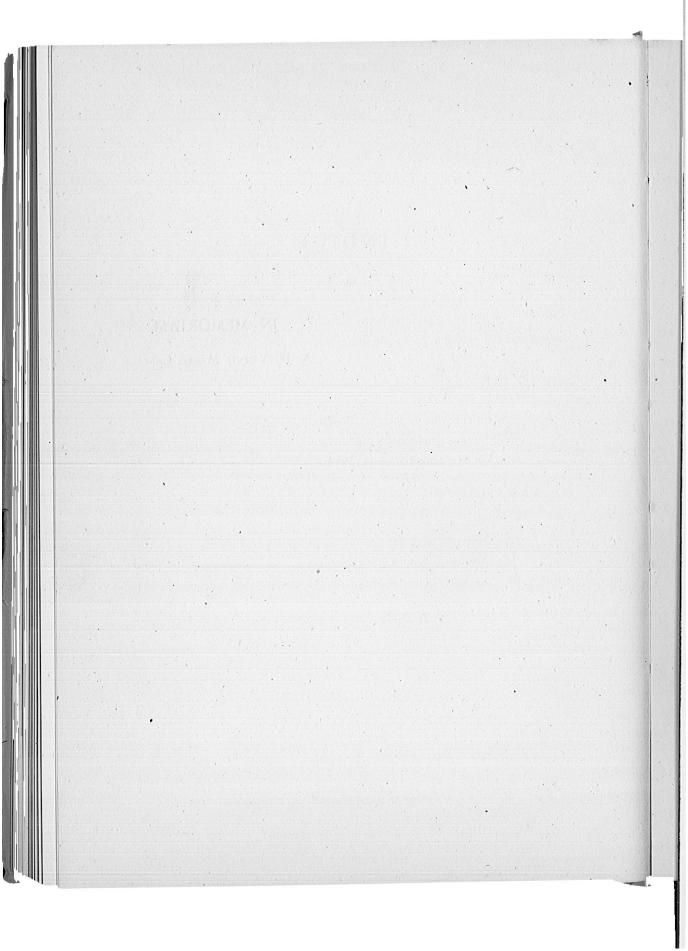
G

MADRID

ES PROPIEDAD DEL AUTOR

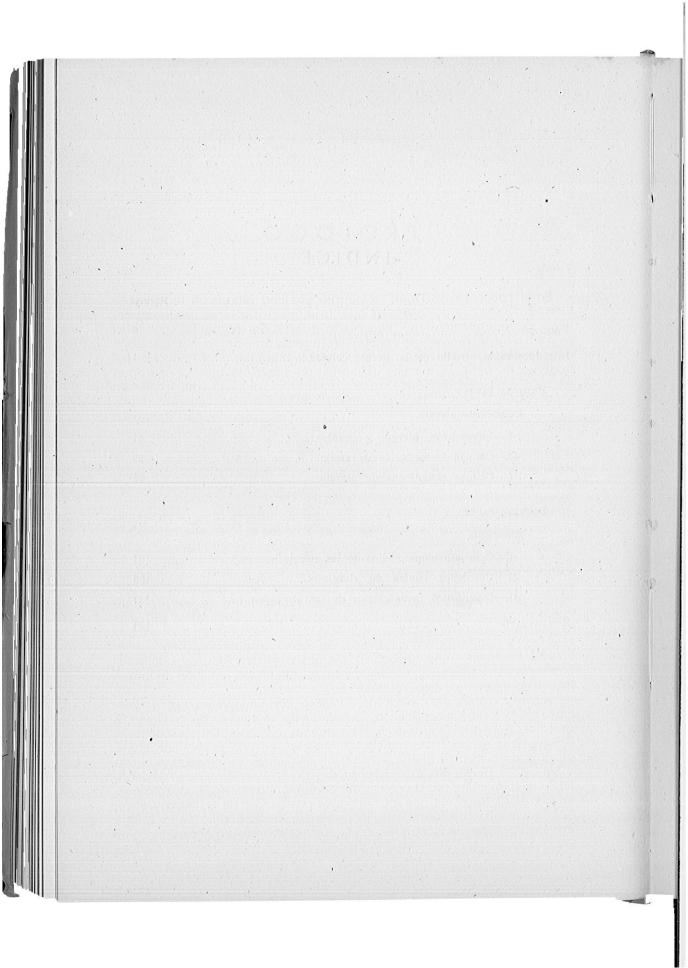
† IN MEMORIAM

A D. VICENTE MAGRO CANDELA.



INDICE

n Maria de Caracteria de C	áginas
Prólogo	9
Introducción al estudio de la alergia celular	. 11
PRIMERA PARTE:	
Células de alergia.	
I.—Inflamación, alergia y anafilaxia	31
II.—Células histocitarias de alergia	50
III.—Células sanguíneas de alergia	68
SEGUNDA PARTE:	
Alergiosis.	
I.—Concepto biopatológico de las alergiosis	91
II.—Casuística clínica de alergiosis	109
III.—Diagnóstico hematológico de las alergiosis	127
Bibliografía	139



PROLOGO

En el concepto de Doerr la alergia era una alteración reactiva en función de anticuerpo, mientras que la idiosincrasia tenía un origen celular. Posteriormente Bloch llegó a la conclusión, según la cual toda alergia es originariamente celular. En nuestra opinión, la hipersensibilidad, la alergia, se revela a la exploración biopatológica tanto por reacciones de anticuerpo como celulares; en efecto, la alergia se fragua en el citoplasma de ciertas células extraordinariamente difundidas en los tejidos y órganos del organismo, de estirpe mesenquimatosa, como se dirá en su lugar, y se manifiesta ya como reacción del tipo antígenoanticuerpo, ya como reacción celular de corpúsculos específicos, como los eosinófilos de la sangre y las plasmazellen de los tejidos, pero solamente como fenómenos consecutivos a la reinyección desencadenante del material extraño, de naturaleza antígena o parantígena. Ahora bien: si la alergia es, como se admite por todos, una de las manifestaciones de las propiedades metabólicodefensivas del sistema celular mesenquimatoso, nada de particular tiene que se vincule su origen en la célula misma, como admitió Bloch, puesto que aquéllas residen en el complejo celular mesenquimatoso; no obstante, existen estados alérgicos o alergiosis en los que la formación de anticuerpos es precaria o, por el contrario, la producción de «células de alergia» es mínima; en el primer caso la presencia de los eosinófilos sanguíneos en cifra centesimal elevada y en el segundo la existencia de una cantidad óptima de anticuerpos, permitirán el diagnóstico de una alergiosis. Entre estos extremos se hallan numerosos casos de transición, que demuestran que no hay alergia de anticuerpos exclusivamente, como estableció Doerr, ni de células solamente, sino que en la alergia coexisten las dos manifestaciones, la de anticuerpo y la celular. Es de esta última reacción de la que nos ocuparemos en este volumen.

Las reacciones de anticuerpo-antígeno constituyen un auxiliar precioso de la investigación clínica, la que a este fin emplea procedimientos sencillos, generalmente reacciones cutáneas con alérgenos específicos. Desgraciadamente, como indicó Uffenhemier, en una proporción considerable de casos de alergiosis dan informaciones negativas o dudosas o equívocas, por lo que este autor prefiere la investigación de la eosinofilia sanguínea como test de alergiosis, confirmando nuestro concepto emitido en 1919, lo mismo que los hallazgos posteriores de Schlecht y otros. Según nuestras constataciones, la presencia del eosinófilo en la sangre normal no debe de aceptarse como hecho normobiológico, sino como

la expresión de la alergiosis metabólica, puesto que en el metabolismo normal se producen desdoblamientos imperfectos de los prótidos, en virtud de lo cual éstos, constituídos por el mismo hecho en proteínas extrañas, crean un estado de hipersensibilidad, en una palabra, de alergia metabólica, por la que se produce una reacción de eosinófilos en la medula ósea, con su ingreso en la sangre, si bien sus cifras centesimales suelen ser menores de 2 por 100. En el cobaya es posibe hacer desaparecer los eosinófilos de la sangre mediante una alimentación apropiada, pero a condición de que los animales no padezcan exo o endoparasitosis. Entre las llamadas alergiosis metabólicas y las de las distonías neurovegetativas, particularmente las criptogenéticas, existen frecuentes transiciones. Hay sugerencias, obtenidas de una casuística numerosa, como se verá después, en el sentido de conceder a estas alergiosis y aun a las mismas distonías neurovegetativas, el papel de factores constitucionales de alergia, nunca de eosinofilia, y de ello tenemos sendas pruebas. En enfermos observados durante dieciocho a veintidós años hemos podido seguir alguna vez evoluciones de la forma metabólica de la alergiosis, a los efectos francamente alérgicos, particularmente el asma esencial y la urticaria en paroxismos; sin embargo, pese al interés del tema, el asunto requiere mayor investigación clínica.

No se pretende, pues, suplantar en esta obra el método de ordinario seguido por los alergistas: no tendría razón de ser escrita. Los clínicos pueden seguir los caminos usuales y practicar los test cutáneos o generales hoy en uso, porque LA ALERGIA CELULAR EN LA CLINICA es eso, un estudio del proceso íntimo celular de la hipersensibilidad y una exposición de los medios hematológicos puestos al servicio de la reacción celular, que puede hacerse objetiva en la sangre, apoyando la primera parte en la citología experimental y la segunda en la casuística clínica. A este fin, hemos aportado la bibliografía ajena y nuestros propios trabajos, relativamente numerosos, a partir de 1918. Algunas relaciones de hechos podrán ser destruídas por los hechos nuevos, pero éstos no pueden invalidar los hoy catalogados, incluso los nuestros, que, por caminos harto difíciles, hemos podido hallar en nuestra inves-

Action of the company of the company

tigación.

EL AUTOR.

Alicante, a 28 de agosto de 1944.

FILES HOUSEN, Ventilla 1888 SE SE Kenning ist villeg end

INTRODUCCION

ALESTUDIO DE LA ALERGIA CELULAR

En el organismo existe un vasto grupo celular, constituído por corpúsculos fijos y libres cuya exploración puede hacerse cómodamente por los métodos de la coloración vital y de los cultivos de tejidos in vitro. Encargado de las funciones metabólico-defensivas y citoplásticas, el complejo celular comprende los clasmatocitos del tejido conjuntivo, las células adventicias de MARCHAND, las células estelares polimorfas del epiplón, las células de KUPPFER del hígado, las células reticulares y endoteliales de los órganos hematopoyéticos; y entre los elementos citológicos fijos, las células emigrantes en reposo de MAXI-MOW (histiocitos de ASCHOFF, células ragiocrinas de RENAUT), los macrófagos fagocíticos de los órganos hematopoyéticos y otros corpúsculos libres existen numerosas transiciones. Todos estos corpúsculos poseen dos cualidades esenciales, revelables por los métodos histológicos antes mencionados. Primera: la administración parenteral de colorantes coloidales intra vitam produce su almacenamiento granulopéxico en el citoplasma por efecto de la actividad celular. Y segunda: en los cultivos in vitro, su proliferación se resuelve en una célula fibrocítica -fibroblastos de los autores-que, en fin de cuentas, es una célula mesenquimatosa, y, como ella, puede formar sincicios más o menos densos. Tales células, pues, forman un conjunto homogéneo funcional que puede designarse con el nombre de "sistema de células mesenquimatosas", cuyo concepto es más amplio que el de "sistema retículoendotelial", de ASCHOFF; los términos de "mesénquima", de HUECK, o de "mesénquima persistente", de URTUBEY, nos parecen menos apro-. piados, pese a las semejanzas morfológicas de algunos corpúsculos fijos con las células de mesénguima del embrión.

En este sistema celular son los fibrocitos (MOLLENDORFF), los desmoblastos (CHLOPIN), las células estelares del epiplón y las reticulares y endoteliales de los órganos hematopoyéticos, los representantes de la célula mesenquimatosa embrionaria y, por lo mismo, los más indiferenciados. Los corpúsculos restantes son genealogías derivadas, pero no las únicas, puesto que las células de la sangre y del exudado inflamatorio constituyen verdaderas diferenciaciones de aquellos corpúsculos fijos mesenquimatosos, cuya función citoplástica, no menos importante que la metabólico-defensiva, se exterioriza al estado normal por la formación de la sangre y al patológico por la formación del exudado citológico y de células libres histioides en la inflamación.

En las generaciones celulares derivadas de la célula mesenquimatosa fija, unos corpúsculos conservan las características del almacenamiento vital granulopéxico, que en casos—por ejemplo, en los macrófagos fagociticos—se convierte en nefrofagocitario, mientras que en otros se pierde totalmente la función péxica frente al coloide colorante vital; tal acontece en las plasmazellen y mastzellen de los tejidos y en las células de la sangre. No obstante, los monocitos sanguíneos, eventualmente, pueden conservar un discreto almacenamiento péxico de colorantes vitales, como han demostrado ASCHOFF y KIYONO, los cuales, fundados en este carácter, establecen una nueva categoría de monocitos: los histiocitos sanguíneos.

La cualidad péxica vital de los monocitos, según antiguas constataciones nuestras, es meramente aleatoria; en efecto: los llamados histiocitos sanguíneos son muy raros en la sangre arterial; abundan en la venosa, particularmente en las venas suprahepáticas y esplénicas, y aún más en los capilares hepáticos (MAS y MAGRO). Por lo tanto, los histiocitos sanguíneos de ASCHOFF y KIYONO, según nuestras observaciones, son monocitos muy jóvenes o en fase terminal de maduración.

Finalmente, de los derivados celulares del corpúsculo mesenquimatoso fijo pueden formarse dos grupos, según que proliferen o no en los cultivos in vitro: las células del exudado inflamatorio y los linfocitos y los monocitos de la sangre cultivan, dando primero células redondas y después células fibrocitarias, mientras que las mastzellen y plasmazellen de los tejidos, y los eritrocitos y los granulocitos de la sangre, degeneran y sucumben en dichos cultivos.

Puede admitirse, con WALBACH, que en el almacenamiento vital de colorantes coloides rige la proposición de VIRCHOW, según la cual la célula regula por sí su nutrición; de consiguiente, la célula ofrece un mecanismo similar para las sustancias nutritivas y los colorantes

vitales, por efecto de la actividad del citoplasma.

La hipótesis primeramente sustentada por FISCHEL, en 1901, según la cual las granulaciones cromófilas intra vitam en larvas de salamandra y rana son estructuras preformadas en el citoplasma, que se presentan "en un modo constante e invariable en las células", se funda en meras apariencias. ARNOLD, en 1914, partidario de la opinión de FISCHEL, intentó explicar ciertas anomalías del proceso colorante vital y admitió que la impregnación por el coloide colorante no se realiza en todas las estructuras preformadas, granulosas o filamentosas, sino solamente en aquellas que han alcanzado un determinado grado de madurez y, por lo tanto, se han transformado en granulaciones. Una parte de los autores concede que en la coloración vital el proceso es distinto, según se trate de colorantes coloidales básicos o ácidos.

La impregnación vital por los colores básicos, como el rojo neutro, en opinión de MÖLLENDORFF (1918) y HERZFELD (1917) se realiza en virtud de un proceso físico-químico, fijándose el color sobre inclusiones citoplasmáticas preformadas de contenido ácido, desde luego sin una intervención de la actividad celular, contrariamente a NAGEL (1929), el que en sus investigaciones sobre la coloración vital de cultivos de fibrocitos in vitro ha observado que el rojo neutro se fija en el citoplasma por efecto de un proceso fisiológico activo, si bien cree que las inclusiones de rojo neutro se producen a expensas de ciertas inclusiones diminutas, las que mediante la coloración vital con dicho coloide aumentan de volumen, probablemente por alteración de su composición. Este punto de vista no parece aceptable (CHLOPIN). Según PARAT (1928) el rojo neutro, el menos tóxico de los colores vitales coloidales, se fija preferentemente en el conjunto intracitoplasmático, que él denomina "vacuoma", sobre el que se concentra preferentemente, y en parte en el "aparato de GOLGI" (CHLOPIN), aunque el asunto no está bien aclarado y la controversia de la identidad de estas dos formaciones aún está en curso. En opinión de GUILLERMOND y Mangenot, Parat y Painlévé, Chlopin, Guillermond, Cowdry y Scott, Cowell y Scott, Dawson, Feyel, Dornesco, Dawson y SPARK, ZWEIBAUM y ELKNER, el vacuoma, o conjunto de vacuolas coloreables por el rojo neutro, corresponde exactamente o participa en la formación del "aparato de GOLGI", mientras que, según AVEL, CARPOVA, JASSVOIN, NASSENOW, WEINE, VOINOV, BOWN, CHAMPY y Morita, Rumjantzew, Patten, Scott y Gatenby, Hirschler y Monné, Hirschler e Hirschlerova, Gatenby, Beams, Nath y HAWEY, las dos formaciones son completamente diferentes.

TANAKA intentó dilucidar la cuestión del teñido con los colorantes coloides básicos sirviéndose del sulfato de azul de Nilo, un color básico poco tóxico, cuyo teñido vital en células de los cultivos in vitro se resuelve en una imagen que "corresponde exactamente a la imagen del clásico "aparato reticular de GOLGI", constituída por gránulos finos y gruesos, como vacuolas, preexistentes en su mayoría, si bien algunos, como admitieron CARREL y EBELIG, y CHLOPIN, son verdaderas formaciones secundarias. Conforme a la teoría de MÖLLENDORF sobre la coloración vital, se ha de aceptar como dudosa la iden-

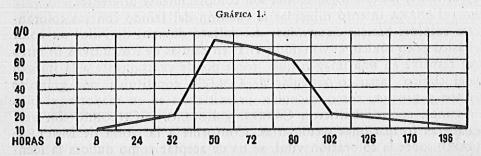
tidad de las vacuolas teñidas por un color ácido, como "trypanblau", y básico, como rojo neutro, ya que el proceso de la coloración, según este autor, es diferente según se trate de un colorante ácido o básico, puesto que el teñido por los colores ácidos se efectúa en virtud de la actividad del citoplasma y en los básicos intervienen acciones físico-

Las cuestiones de la coloración vital tocan muy de cerca a las referentes al metabolismo y a la inmunidad celular, y su conocimiento previo permite comprender la intimidad de estos procesos, que, en definitiva, son una misma cosa. ASCHOFF, por ejemplo, relaciona la condensación de colorantes ácidos en vacuolas con la defensa celular, puesto que constituyen un a modo de dispositivo defensivo, como una "secreción interna" de la célula. De otra parte, manifiesta este autor que la absorción celular de un sistema finamente disperso es cosa muy distinta de la fagocitosis de un eritrocito, y este fenómeno lo es a su vez del ingreso citoplasmático de una emulsión finamente corpuscular,

como, por ejemplo, la tinta china.

químicas.

En la inflamación experimental de la serosa peritoneal del cobaya pueden estudiarse los diversos aspectos del almacenamiento y de fagocitosis en las células del exudado, esto es, los linfocitos, los corpúsculos monocitoides derivados, los macrófagos fagocíticos, los histiocitos y los granulocitos neutrófilos. El azul de pirrol, colorante coloide ácido, determina un almacenamiento estrictamente granulopéxico en los histiocitos y en los corpúsculos monocitoides jóvenes, granulopéxico y nefrofagocitario en los macrófagos, mientras que los granulocitos neutrófilos quedan libres de colorante. El colargol produce almacenamiento de material argentófilo en todas las células del exudado, incluso en los granulocitos neutrófilos, en los que se exhiben finas granulaciones de plata; la tinta china causa también depósitos citoplasmáticos de finas partículas en las mismas condiciones que el colargol; no abstante, el almacenamiento de finas partículas de colargol y de tinta china apenas es aparente o falta en las células histiocitarias del exudado. Una fagocitosis de neutrófilos solamente se observa en los macrófagos fagocíticos, cuyo almacenamiento frente a los colores áci-



dos coloidales es de tipo granulopéxico y nefrofagocitario. En la gráfica anterior se exponen las condiciones del depósito de finas partículas de carbón en los neutrófilos del exudado peritoneal del cobaya.

Algún tiempo después de la publicación de nuestros resultados experimentales del almacenamiento de finas partículas (tinta china, plata coloidal, etc.), de los que acabamos de dar una somera noticia, apareció el trabajo de WALLBACH (1932) acerca del depósito de finas partículas de Fe en los cultivos de sangre in vitro, revelables por las reacciones del azul de Berlin y de Turnbull bajo el aspecto de finas granulaciones en los macrófagos emigrados en el cultivo de leucocitos de la sangre; desde luego acepta que tales depósitos son de origen endógeno (metabolismo endógeno). Con "eisentropon"—combinación de Fe al 2,6 por 100, cuya masa principal es una proteína-a las veinticuatro horas fuerte almacenamiento de Fe en los macrófagos emigrados, que desaparece en pocos días, mientras que el Fe reducido produjo un fuerte almacenamiento desde el primero al séptimo día y el Fe coloidal determinó el mismo efecto entre el segundo y el décimo día. La hemoglobina da efectos poco aparentes, con degeneración de los cultivos; en cambio, el sexquicloruro de hierro con suero determina, también un depósito de finos gránulos en los granulocitos neutrófilos, que llega a almacenamiento difuso, haciéndose perceptible mucho antes que en los macrófagos, comportándose esta sal de hierro de un modo similar al colargol con respecto al depósito de partículas en los neutrófilos. Por lo que se refiere al almacenamiento de partículas todo hace suponer que en todos los casos está intervenido por la actividad cèlular, intimamente relacionada con el metabolismo; en efecto, el depósito de finas partículas de carbón, como se muestra en la gráfica 1, no se realiza en los granulocitos neutrófilos de una manera mecánica, pasiva, porque de ocurrir esta condición el depósito se produciría de pronto en el plazo de las primeras horas, cuando más abundante es la cantidad de partículas de carbón en el exudado, lo cual no sucede, sino que entre la inyección de la tinta china y el máximum del almacenamiento existe un período de cincuenta horas y entre aquélla y el comienzo del ingreso de partículas de carbón existen más de veinte horas, que pueden evaluarse como tiempo de latencia de la actividad celular de almacenamiento. De consiguiente, si el ingreso de sustancias coloidales colorantes o de partículas es efecto de la actividad vital del citóplasma, esta actividad no puede depender más que del metabolismo en unos casos, o de la puesta en marcha del mecanismo defensivo. en otros.

Si hemos de atenernos a las investigaciones de ANITSCHKOFF acerca de la magnitud y la cualidad del almacenamiento de colorantes en el tiempo, según las cuales primero se realizaría una coloración difusa.

en la primera hora de la inyección, particularmente localizada en la cápsula fibrosa de los órganos, y dos horas después se localizaría en las células estelares de los lobulillos hepáticos bajo la forma de granulaciones cromófilas, desapareciendo en seguida la coloración difusa. Estudiando ANITSCHKOFF y colaboradores este proceso colorante en otras células, advierten que en sus comienzos se trata de una coloración difusa, llenándose de color toda la célula y más tarde, después de desaparecer la impregnación difusa, surgen las granulaciones vitales. En los cultivos, si nos referimos a los trabajos de WALBACH, falta la coloración difusa inicial, dado que desde los comienzos de la impregnación colorante se tiñen las células bajo la forma de granulaciones. Hay colorantes que no producen almacenamiento péxico a causa de su extrema difusibilidad, en virtud de la cual se efectúa su eliminación rápidamente por el riñón, como el azul de metileno, patentblau A conc,. benzo purpurina, rojo brillante G y R, etc. (MOELLENDORFF, WAL-BACH). Estos hechos demuestran que la coloración vital se ejerce gracias a la actividad del citoplasma en relación con el metabolismo. celular, de la que constituye un hecho muy demostrativo el fenómeno estudiado por CHLOPIN y MÁS Y MAGRO. Estos autores, en 1924 y 1925, respectivamente, y de un modo independiente, lograron impregnar ciertas granulaciones vitales en preparaciones fijadas y teñidas. CHLOPIN, mediante el tratamiento vital por el rojo neutro, observó que en el citoplasma se generan, en virtud de un proceso fisiológico especial, nuevas granulaciones, cuya forma y relaciones pueden ser diferentes en los sucesivos estadios de almacenamiento, en los que surgen nuevas inclusiones celulares de naturaleza proteínica, que este autor designó con el nombre de "crinoma", que, en los preparados fijados, ofrecen una afinidad selectiva a los colorantes básicos de anilina, mediante los que se hace posible su discriminación de las verdaderas granulaciones vitales. El "crinoma" de CHLOPIN, según las investigaciones de USCHIN. Ilevadas a término en larvas de rana temporaria, sirviéndose del rojo neutro para la técnica de la coloración vital y fijando luego las piezas histológicas en Zenker-formol para ulterior coloración por el azur II-eosina, se encuentra en las células epiteliales cutáneas del lado de la epidermis e igualmente en las de la capa basal, en los fibrocitos del tejido conectivo hacia un lado del núcleo, lo mismo que en los epitelios cilíndricos del intestino, en las células musculares del corazón y del epéndimo, en los macrófagos; en éstos el "crinoma" se resuelve en numerosos y gruesos gránulos que llenan toda la célula. El "crinoma", como organito celular, no ha sido constatado por los investigadores.

Nosotros, sin tener noticia de los trabajos de CHLOPIN, pudimos observar ciertas granulaciones paravitales semejantes, pero no idéndicas a las de CHLOPIN, en las células reticulares y endoteliales de la medula

ósea del cavia, impregnado insuficientemente por un tratamiento vital deficiente, por el que sólo se consigue dar al animal una coloración débilmente azulada por el azul de pirrol. Los resultados de nuestras investigaciones fueron primero objeto de una conferencia en el I Congreso de Citología Experimental (Budapest, 1927) acerca de las células mesenquimatosas, etc., estudiadas por un método de sensibilización de sus aparatos mitocondriales. En las secciones y en las extensiones de medula ósea de los cavias tratados, como se ha dicho antes, después de fijación y coloración por el Giemsa, se impregnan en las células fijas citadas y en las formas celulares liberadas y en vías de ulterior diferenciación ciertas granulaciones más o menos finas, que nosotros entonces las creímos en relación con el condriosoma, pero que ulteriores investigaciones nos han permitido referirlas a formaciones citoplasmáticas producidas por la administración del colorante vital, el cual, incapaz de producir un verdadero teñido granulopéxico vital, actúa sensibilizando el protoplasma celular, como lo revela el ulterior teñido post mortem. Este es, en nuestra opinión, el mecanismo de producción de las granulaciones paravitales de CHLOPIN y las nuestras, las cuales se han formado—no madurado en el sentido de ARNOLD, porque para ello habría que admitir su anterior estado de granulaciones preformadas inmaduras-en el curso del tratamiento colorante vital. La sensibilización, por nosotros admitida en 1925-1927, se realiza de un modo semejante a la sensibilización anafiláctica; las granulaciones reveladas en los preparados fijados post mortem serían el exponente de una respuesta celular del género de la alergia, confundible acaso con una manifestación del metabolismo celular, porque el substrato celular del metabolismo, de la alergia y de las reacciones inmunógenas es uno e indivisible.

Cualquiera aportación de material extraño, exógeno o endógeno, es prontamente advertida por el sistema de células mesenquimatosa del organismo, que, según BIANCHINI, tiene un poder anaplástico poliblástico de características embrionarias. No sólo responde acreciendo su actividad citoplástica el mencionado sistema por el acrecentamiento numérico de sus células, sino por un aumento de superficie de las células individuales, como admitió SIEGMUND, en 1922, y hemos constatado nosotros en las células mesenquimatosas polimorfas estelares del epiplón del cavia, que por efecto de la administración intraperitoneal de albúmina de huevo, colorantes coloides ácidos y emulsión bacilar experimentan un aumento de su superficie a expensas del citoplasma. Este acrecentamiento fué localizado también por BIANCHINI, en 1929, en los corpúsculos del sistema retículoendotelial, del que, en las condiciones experimentales determinadas por este autor (tratamiento prolongado por el plomo, el arsénico y el mercurio), se liberan células de la serie hemática, cuyo exponente serían los monocitos. De un modo

más concreto si cabe, SIEGMUND manifiesta, a propósito del almacenamiento de material coloidal por el citoplasma, como base del proceso de inmunidad y de defensa orgánica, que entre la fase dispersa del coloide del medio orgánico y la fase dispersa de la célula se establecerían sendas reacciones de superficie. No obstante las sugerencias de la hipótesis de SIEGMUND, los hechos parecen ser más complejos: es preciso admitir especiales reacciones de contacto entre los coloides exógenos y endógenos de la célula o entre un coloide y una sal neutra; en efecto, VAN BEMMELEN ha supuesto que el agua, por sus iones H y OH, forma estratos moleculares o, como ha admitido SCALA, simplemente iónicos, en torno a la miscela, formando así calotas concéntricas y alternadas por sus signos eléctricos, que forman una protección densa en torno a la miscela o núcleo del complejo coloidal-iónico; ampliando este concepto, BIANCHINI sugiere que los coloides y los iones metálicos se fijarian en la superficie del complejo, lejos de la miscela central, por lo que la célula retículoendotelial fija los coloides en virtud de su gránulopexia, aumenta progresivamente de volumen, conforme a la conjetura de SIEGMUND, y, por este aumento de superficie, se dispone a absorber mayor cantidad de material coloide o de electrolitos, sustituyendo por iones el agua de los estratos perimiscelares, signo eléctrico por signo eléctrico; ahora que el aumento de superficie de las células por efecto del tratamiento reiterado coloidal o de iones metálicos va paralelo con la absorción progresiva de agua por el coloide intracitoplasmático con dilución del complejo inhomogéneo en el seno de las células mismas. FABRONI confirma el mecanismo defensivo, según la opinión de SIEGMUND, admitiendo su relación íntima con el estado particular de alergia y de resistencia. Finalmente, SIEGMUND llega a la extrema consecuencia, según la cual cuando el material orgánico e inorgánico al estado coloidal es distinto, la actividad citoplasmática del mesénquima puede resolverse en diversas direcciones en relación con la cualidad del estímulo: la plata coloidal daría lugar a la producción de mielocitos; el hierro coloidal, a fibrocitos y fibroblastos; el material proteínico, a linfocitos y plasmazellen, etc.; otros compuestos, el arsénico y el benzol, por ejemplo, actuarían por sus efectos de inhibición o de parálisis de las propiedades prospectivas de las células mesenquimatosas. El aumento de superficie activa del mesenquima, según SIEGMUND y BIANCHINI, puede manifestarse por la hiperplasia de sus elementos, hecho reiteradamente comprobado por nosotros por la densificación del sincicio de sus células y por el aumento mismo de la superficie celular, la liberación o neoformación de varios tipos de células sanguíneas, diferentes, según la naturaleza del estímulo, y en la hiperplasia de la llamada por REZZA "estructura intermedia", representada por las "Gitterfassern", que nosotros relacionamos con una manifestación de alergia histioide o paraplástica.

La intervención de las células mesenquimatosas en la producción de anticuerpos ha sido admitida, en general, por la mayoría de los autores, y su investigación de ordinario se ha llevado por el método del bloqueo, en el cual se ha pretendido anular o inhibir temporalmente la actividad de aquéllas; no obstante, este asunto ha sido controvertido largo tiempo, ya que por unos, como BIELING e ISAAC, se haadmitido la posibilidad de producir un bloqueo más o menos total, mientras que ha sido negado por otros, como ROSENTHAL. Creemos, de acuerdo con ASCHOFF, que un bloqueo completo es imposible; por este motivo los resultados logrados por los investigadores en este territorio son hasta ahora contradictorios, siendo no menos cierto que por el método de los bloqueos se llegue a obtener una inhibición completa y duradera del sistema de células mesenquimatosas (1). CHALATOW, después de obtener en los animales un fuerte almacenamiento de colesterina, mediante la coloración vital ulterior determinaba intenso depósito granulopéxico en las células cargadas de material lipoide. Por lo demás, es innegable que se han producido bloqueos más o menos intensos, si bien todos incompletos: CIONINI, por ejemplo, en 1927, obtuvo con el azul de pirrol un bloqueo muy aceptable en el conejo, con disminución de la capacidad para formar hemolisinas, en relación con los animales de control. No queremos insistir en el tema, que, por lo demás, se separa de nuestro intento; no obstante, hemos de hacer presente que la imposibilidad de bloquear el sistema de células mesenquimatosas reside no tanto en el aumento en superficie que experimentan por efecto de la estimulación reiterada con material extraño, sin afinidad a los complejos micelares de la célula, como a la reactividad de sus células en alza progresiva con la reiteración excitante exógena. Más interesantes nos parecen los experimentos de LEHMANN y TAMMAN, que demostraron que los animales en bloqueo por colargol, o metales coloidales, con células mesenquimatosas sobrecargadas de gránulos argentófilos o de metales diversos, el injerto de piel heteróloga sólo provoca una reacción escasa, contrariamente a lo que acontece en los animales de control; lo mismo han observado MORPURGO y MILONE en los animales con atrofia por alimentación deficiente.

En el terreno de la alergia celular son interesantes las investigaciones realizadas por MILKOWITCH en los cultivos in vitro de un infusorio, glaucoma piriformis; observó este autor que la adición de suero humano a dichos cultivos produce la aparición de esférulas muy refringentes, que se dejan impregnar por el rojo neutro in vivo; tales formaciones intraplasmáticas, que el autor llama "boules seriques", después de la fijación, se tiñen en rojo por la eosina-hematoxilina o por la solución de Mallory, pero no por el azul de toluidina; desde

⁽¹⁾ Otras veces se produce una excitación citoplástica.

luego, las "bolas séricas" del citoplasma del glaucoma piriformis no son identificables con las granulaciones de CHLOPIN y de MAS Y MAGRO, si bien PINKUS cree idénticas a sus "granulaciones de wasserblau", que no se presentan en los cultivos in vitro de tejidos animales y que estimó como específicas de las células humanas in vitro. MILKO-WICH aceptó que sus esférulas se producen en los infusorios por reacción coloidoquímica entre las proteínas del infusorio y las del suero humano y, en casos también, las del suero de cobaya a alta concentración; este autor dedujo de sus observaciones que el fenómeno de la producción de las "boules sphériques" guarda cierta relación con la reacción anafiláctica. En los cultivos de células in vitro se producen hechos de sensibilización alérgica y de anafilaxia. FISCHER cultivó una cepa de fibrocitos de EBELING en líquido de ascitis humana o suero de perro al 7 por 100; entre el 7 y el 17 trasplante, una mitad de los cultivos fué llevada a un medio de plasma con 50 por 100 de líquido de ascitis humana o de suero de perro. Resultado: cultivo mínimo o muerte, mientras que los cultivos con plasma a 7 por 100 presentaron un crecimiento igual o mayor que antes. Luego el mismo FISCHER, en un trabajo posterior, pudo constatar la extrema rapidez con que se establece la resistencia de los fibroblastos para las dosis elevadas de proteínas heterólogas, anotando el hecho, en cierto modo paradójico, de que la resistencia es mayor para las dosis relativamente altas de suero de perro (concentraciones del 5 al 8 por 100) que para las bajas (1,5 a 2 por 100). A este respecto, FISCHER hace observar el hecho de la adaptación gradual y progresiva de los fibroblastos in vitro a las proteínas heterólogas. No se puede decir, ciertamente, que la resistencia de los fibroblastos de los cultivos represente un fenómeno de inmunidad, ya que este autor no ha intentado la transmisión pasiva, si bien su naturaleza inmunógena es ciertamente posible, dado que la curva de los valores de resistencia es bastante semejante a la obtenida in vivo por JOERGEBNSEN y MADSEN mediante la introducción continua de antígeno.

En otra serie de experimentos, FISCHER pudo confirmar los precedentes resultados, es decir, la adquisición gradual y progresiva de una cierta resistencia celular frente a las proteínas heterólogas, observando además con mayor evidencia un hecho que ya le era conocido en anteriores investigaciones, a saber: que para ciertas concentraciones del antígeno, los fibroblastos que precedentemente fueron tratados por tuberculina, no sólo no presentan una suspensión o un retardo de la proliferación in vitro, sino que, por el contrario, manifiestan una aceleración del crecimiento, un fenómeno que FISCHER, con ciertas reservas, lo incluye

en la anafilaxia.

El tema de la anafilaxia en los cultivos in vitro fué abordado directamente, en primer término, por MEYER y LOEWENTHAL sobre material—bazo, ganglios linfáticos y manchas lechosas del omento—provi-

niente del cavia, el animal de mayor sensibilidad para estudios de alergia y anafilaxia. Los animales fueron sensibilizados in vivo por el suero de caballo y a las tres semanas fueron muertos; cultivados los fragmentos de aquellos órganos, no observaron ningún retardo en la proliferación. El segundo trasplante se hizo sobre un medio adicionado de suero de caballo, para el que fueron sensibilizados los animales en la proporción de 1/3.000 a 1/9.000; el resultado fué un fracaso, puesto que no pudo apreciarse ninguna modificación respecto a los cultivos de control ni alteraciones apreciables por la coloración vital. También fueron negativos los resultados de transmisión pasiva, cultivando tejidos de animal normal en plasma de animal sensibilizado.

Contrariamente a estos experimentos negativos, MENDELEEF, en 1928, publicó hechos evidentes de sensibilización y de anafilaxia en cultivos de bazo de cavia sensibilizado in vivo con suero de caballo; el medio nutricio consistió en plasma de cavia normal adicionado de suero de caballo, obteniendo la autolisis rápida del tejido cultivado.

SERENI y LIVIA GAROFOLINI, teniendo en cuenta el hecho, observado por DETRE, de que en las aves, a causa de su temperatura alta, la sensibilización se hace con mayor rapidez que en los mamíferos, utilizan el bazo de pollo sensibilizado, que cultivan en plasma de pollo normal, y de este modo obtienen una bella emigración de carácter endotelial; ahora bien, si a este cultivo se añade suero de caballo, precisamente el que sensibilizó intra vitam a los animales de experiencia, o, en lugar del suero, el plasma de animal ya sensibilizado para las proteínas del suero, adicionado o no de suero de caballo, en esas condiciones experimentales se inhibe o se suspende totalmente la proliferación.

Estos mismos autores cultivaron in vitro bazo, medula ósea y epiplón de embrión del pollo a partir del séptimo día de la incubación en plasma adicionado de cierta cantidad del antígeno respectivo, y observaron que los subcultivos posteriores, cuando su medio nutricio era adicionado del antígeno correspondiente, experimentaban un proceso de degeneración muy aparente, que ellos relacionaron con el fenómeno anafiláctico. Por lo demás, atribuyeron los fracasos de las investigaciones de MEYER y LÖWENTHAL a la presencia de la heparina en el medio nutricio de sus cultivos, cuyos efectos son de inhibición o atenuación del hecho anafiláctico, de acuerdo con las constataciones de KYES y STRAUSS, WILLIANS, LYONS y VAN DER CARR, MACHT, DUNNING y STICKEL, a condición de que la cantidad de heparina del medio de cultivo sea suficiente para impedir la coagulación, dosis óptima que inhibe o reduce mucho los efectos patológicos de "shock" anafiláctico en los animales (conejo, cavia, palomo, rata); no obstante, según HANZLICK, BUTT y STOCKEN, REED y LAMSON, HYDE, LÖWENTHAL, REED y otros, la heparina carece de efectos sobre la reacción anafiláctica y no influye en el "shock" de la anafilaxia, si bien esta conclusión ha sido confirmada en el terreno experimental por VAN DER CARR y WILLIANS, al menos por lo que se refiere a la amplitud y la duración de la reacción anafiláctica, puesto que la adición del antígeno específico al líquido de inmersión del útero de cobaya, previamente sensibilizado y adicionado de heparina, provoca una reacción anafiláctica característica, aunque disminuída, conforme se indicó antes, esto es, disminuída en amplitud e intensidad.

OELLER describió (1923-1928) una reacción mesenquimatosa de tipo celular, consecutiva a la invección intravenosa de bacterias muertas, en virtud de un proceso general celular-presencia de numerosos granulocitos en los capilares del hígado, pulmón y otros órganos, cuyo origen, según él, es el mismo endotelio (reacción endotelial de OELLER—, y, de otra parte, una "reacción adventicial", constituída por la proliferación celular de grandes elementos adventiciales, células linfoides intersticiales y plasmazellen en diversos órganos. A estas reacciones agregó SIEGMUND lo que él denominó "granuloma de la íntima", que este autor atribuye a una reinyección desencadenante, que es la que en definitiva produce también las reacciones "endotelial" y "adventicial" de OELLER, como ya pensó este mismo autor, no obstante la denegación de GERLACH y colaboradores (GERLACH y FINKELDEY, GERLACH y HAASE) y la de SEEMANN. ERICH manifiesta que no es necesaria la reinyección de bacterias muertas, como defendieron OELLER y SIEGMUND, puesto que la reacción mesenquimatosa (células linfocitarias, plasmazellen, histiocitos y células retículo-endoteliales proliferadas) puede presentarse ya después de la primera invección de las bacterias muertas, en su caso el estafilococo; no obstante, este autor hizo notar que la reacción adquiría mayor intensidad después de la reinyección.

Según nuestros experimentos, la reacción de granulocitos en los capilares (la llamada "reacción endotelial" de OELLER) es propia de la primera inyección, mientras que la "reacción adventicial" de OELLER, el "granuloma de la íntima" de SIEGMUND y la "reacción mesenquimatosa" de GERLACH son, en definitiva, manifestaciones citoplásticas de la reinyección desencadenante.

FOOT estudió la reacción endotelial que se produce por la inyección subcutánea de bacilos de la tuberculosis y tinta china; de este modo obtuvo un complejo reaccional de tipo inflamatorio que, como se dirá en otro lugar, constituye la etapa preliminar de la alergia celular. A este respecto también ofrecen sendas sugerencias las investigaciones de ROUS por lo que se refiere a la reacción de los tejidos vivos, controlada por el tornasol en inyección subcutánea que produce un botón en donde pueden observarse los progresos y los caracteres de la cologación de las células y la difusión del colorante por los capilares linfáticos; en estos

trabajos también aparecen aspectos utilizables para el estudio de la

alergia celular.

Existe un hecho evidente de sensibilización celular: el descubierto independientemente por CHLOPIN y por MAS Y MAGRO, si bien la interpretación del mismo no fué la misma, dado que para CHLOPIN las granulaciones vital-paravitales se relacionaban con un organito celular, el "crinoma" (CHLOPIN, USCHIN), mientras que para nosotros no eran más que granulaciones que se sensibilizaban intra vitam

y se revelaban post mortem.

En nuestra conferencia antes citada, en el Primer Congreso Internacional de Citología Experimental (Budapest, 1927), publicada en Archiv für experimentelle Zellforschung, etc. (1928), y con el título de "Las células mesenquimatosas o limorfas (mesocitoblastos) de la medula ósea del cavia, estudiadas por el método de sensibilización intra vitam de sus aparatos mitocondriales", expusimos los resultados de nuestras investigaciones, cuyos resumen haremos muy brevemente. Se preparan los cavias mediante la inyección de la mezcla de saponina y pyrrolblau (azul de pirrol) en la cavidad peritoneal, repetida cada 1-3 días durante 3-5 semanas; entonces se produce la muerte de los animales por el cloroformo. Fijación de pequeñas piezas de medula ósea en la solución de HELLY; secciones finas en microtomo de congelación y coloración por el método de GIEMSA, modificado por nosotros. Preparados de control: fijar los fragmentos en formol neutro al 10 por 100 y ulterior coloración por el método de DEL Río HOR-TEGA. Resultado: en los preparados de control, las células reticulares y endoteliales fijadas, así como las células polimorfas (MAS Y MAGRO) progranulocíticas, derivadas de aquéllas, no muestran ninguna coloración vital, mientras que en los tratados por la coloración por el GIEM-SA, las citadas células ofrecen granulaciones vitales azules, que no se observan en los animales no teñidos por la coloración vital. Por lo tanto, las granulaciones azules reveladas no preexisten en las células; no han podido teñirse por el colorante vital. En este caso, la administración vital del azul de pirrol ha sensibilizado ciertas formaciones que en teñido post mortem por un colorante básico, el azul de metileno de la solución de Giemsa, se impregnan en azul más o menos intenso. En nuestro procedimiento, un colorante ácido vital ha sensibilizado las granulaciones para otro colorante básico, respectivamente el pyrrolblau y el azul de metileno. Ahora bien, si se tratan los cavias por una inyección única de azul de pirrol, aun recurriendo a la dosis máxima tóxica, pero no mortal, el fenómeno no se produce. De aquí se sigue que el proceso colorante vital y postvital es una verdadera sensibilización, como la alérgica, realizada por un parantígeno (MAS Y MAGRO) o un hapteno, según la terminología equivalente de LANDSTEINER (1919), puesto que los dos términos tienen la significación que en 1918

dimos nosotros a este propósito. En otro lugar se explicará el concepto de parantígeno y de hapteno. PEKELIS ha querido relacionar los gránulos azurófilos, singularmente en los clasmatocitos, en los que aparecen de un modo precoz, a la siguiente hora de la inyección desencadenante, como un fenómeno de irritación. Estos aspectos azurófilos son frecuentes en las células de la zona reactiva del foco inflamatorio y no constituyen una reacción específica, sino simplemente reactiva.

Decía FISCHER en 1901, a propósito de las granulaciones vitales de las larvas de salamandra y rana, que tales aspectos granulosos eran formaciones preexistentes en las células; ahora que, según ARNOLD, el color vital no se fija en todas las estructuras granulosas o filamentosas preformadas, sino sólo en aquellas que han alcanzado un cierto grado de maduración y se han transformado en "gránulos". Los hallazgos de Chlopin, el "crinoma" y los de Mas y Magro, parecen confirmar

las previsiones de ARNOLD.

Las granulaciones vitales de las células mesenquimatosas y sus numerosos derivados celulares, tanto al estado normal (histiocitos, clasmatocitos, etc.), como al patológico (poliblastos de la inflamación, etcétera), son hechos de la actividad del citoplasma, no organitos determinados, como el aparato reticular de GOLGI, el vacuoma de PARAT, y, de consiguiente, sujetos a variaciones cualitativas y cuantitativas; esto es, aumentan en número por efecto de los reiterados ingresos del colorante vital (granulopexia) o adquieren formas de bloque o de granulaciones irregulares (nefrofagocitosis), según se trate de un clasma-

tocito o de un macrófago, respectivamente.

Todas estas formaciones, singularmente las granulopéxicas, tienen una estrecha relación, por representar hechos morfológicos de la función celular metabólico-defensiva en relación con la alergia, y más especialmente con la sensibilización que la determina. Tales granulaciones vitales podrían designarse, siguiendo la terminología de PINKUS, como "sustancia paraplástica", que, por lo demás, no son específicas de los tejidos humanos cultivados in vitro, como creen este autor y CHLOPIN, sino que, por extensión, se han de comprender todas las granulaciones vitales. El citoplasma de las células mesenquimatosas y sus derivados celulares cromófilos contienen, en efecto, granulaciones vitales cromófilas, que nosotros consideramos incluídas en la "sustancia paraplástica inespecífica", para distinguirlas de las verdaderas granulaciones de "sustancia paraplástica específica" de las mastzellen histioides y de los eosinófilos, caracterizadas por ser productos permanentes, no fijar los colorantes vitales y poseer especificidad. Las células portadoras de granulaciones de "sustancia paraplástica específica" las hemos denominado "células de alergia", cuyo estudio se hará en otro lugar.

Digamos de una vez que la sustancia paraplástica granulosa, ines-

pecífica o específica, representa una respuesta celular al estímulo del material exógeno, antígeno o parantígeno. Existen formaciones paraplásticas, no granulosas, extracelulares, como los haces colágenos, las fibras elásticas, la queratina, la mucina, etc., que por la coloración vital se tiñen difusamente, como han observado BOUFFARD, GOLDMANN, SCHULEMANN, PAPPENHEIM y NAKANO, DAVIES, WADSWORTH y SMITH; no obstante, la coloración difusa de la sustancia paraplástica extracelular no se logra con todos los colorantes vitales. Por lo que se refiere a la coloración de las fibras elásticas, los resultados de impregnación vital han sido negativos con el azul de pirrol (PAPPENHEIM y NAKANO) y con el litiocarmín (KIYONO); pero el rojo brillante vital y el azul celeste Niágara determinan en las mismas condiciones una coloración difusa (DAVIES, WADSWORTH y SMITH).

Para no insistir más en este aspecto de la actividad celular, dividiremos la "sustancia paraplástica" en intracelular y extracelular. La "sustancia paraplástica intracelular" se subdivide en "sustancia paraplástica inespecífica" y en "sustancia paraplástica específica". La "sustancia paraplástica extracelular" puede ser sólida, unas veces con morfología determinada, como las fibrillas elásticas y de colágena, otras sin forma determinada, como las producciones de hiperqueratosis, y en otros casos en estado líquido, como la mucina de mixoma y las restantes sustancias mucinoides y condromucoides, pudiendo incluirse aquí la "degeneración mucosa" de ASCHOFF, SALTYKOW, STUMPF, HUECK y el "tejido mucoide" de BJÖRLING y de SCHULTZ y la "sus-

tancia cromotropa" de SCHULTZ.

De la "sustancia paraplástica inespecífica", representada por las granulaciones vitales de las células mesenquimatosas y sus derivados celulares, que son transitorias, puesto que su duración no excede mucho a la del estímulo del colorante que las produjo, pueden ser producidas por cualquier colorante vital, a condición de no ser extremadamente difusible, como el azul de metileno. Las granulaciones vital-postvitales de MAS Y MAGRO, de las que hemos dado algunas referencias, no pueden ser tenidas como inespecíficas, sino, al contrario, deben de considerarse como semiespecíficas, puesto que su formación requiere la sensibilización vital previa. Estas granulaciones vital-postvitales pueden estimarse como el lazo de unión entre las vitales inespecíficas y las postvitales paraplásticas.

La "sustancia paraplástica específica intracelular" se manifiesta unas veces al estado difuso, como reacción plastínica o plastinización de todo el citoplasma, siendo ejemplo de esto las plasmazellen del tejido conectivo y de los órganos hematopoyéticos y las "células irritativas" de TÜRK de la sangre. La sustancia paraplástica específica intracelular, como verdadera secreción plastínica, es hiperbasófila y densa. Entre los representantes fisiológicos de esta secreción tenemos el eritroblasto en

fase de plastinización (MAS Y MAGRO), en la que se tiñe intensamente por los colorantes básicos, en contraste con la oxifilia de los eritrocitos maduros, por lo que FERRATA llamó "fenómeno paradosso" al hecho de la basofilia eritroblástica.

A fin de evitar equívocos, es preciso decir que la "sustancia paraplástica", en general, constituye una manifestación de la actividad celular normal; los fibrocitos del tejido conectivo segregan las fibrillas elásticas y colágenas; los epitelios, queratina; el tejido conectivo fetal, mucina; al estado patológico, las reacciones esclerosas y fibrosas, las formaciones de hiperqueratosis, la degeneración mucinoide de los vasos sanguíneos y mixomatosa de algunos tumores, indican claramente las diferencias con el estado normal.

Entre la "sustancia paraplástica intracelular específica" se ha de distinguir, por lo que se refiere a la sensibilización alérgica, la sustancia lábil de las mastzellen histioides, que se produce por efecto de cortas sensibilizaciones, y la sustancia resistente de los eosinófilos, cuya sensibilización ha de hacerse muy a fondo para que se manifieste. Las mastzellen surgen en el foco inflamatorio, precisamente en la zona externa de reacción, cerca de los capilares sanguíneos, como efecto lejano del primer contacto con el material extraño, claro es, a condición de que no se inyecte por vía endovenosa, porque entonces la reacción deja de ser aparente. La producción de las mastzellen no necesita, pues, un contacto reiterado del material exógeno; basta el primer contacto. Su formación se verifica en virtud de reiterados contactos de las autoalbúminas degradadas en el foco de necrosis con los derivados celulares mesenquimatosos de la zona de reacción; es decir, la sensibilización es del tipo parantígeno, según nuestro concepto, en la que el parantígeno actúa combinado a la proteína degradada, que le sirve de soporte, como demostramos en 1918, y del mismo modo que posteriormente, en 1919, lo explicó LANDSTEINER en su hipótesis de los haptenos, que, en fin de cuentas, son nuestros parantígenos.

La "sustancia paraplástica" resistente, mejor expresado, relativamente resistente de los eosinófilos, en una palabra, las granulaciones eosinófilas, sólo aparece en la célula granulocítica cuando se reitera la administración parenteral del material extraño, que por este hecho se hace específico; prácticamente, puede obtenerse una ligera eosinofilia cuando la reiteración se realiza a los cinco días del primer contacto y a condición de que aquél sea de naturaleza antigénica, siendo preferible una albúmina a una suspensión bacteriana, porque el factor sensibilizante sigue la ley de las masas por lo que se refiere a la cantidad del prótido. La mejor sensibilización con las proteínas se efectúa cuando de la primera inyección de la proteína a la desencadenante transcurre un plazo mínimo de catorce días y máximo de tres meses, esto es,

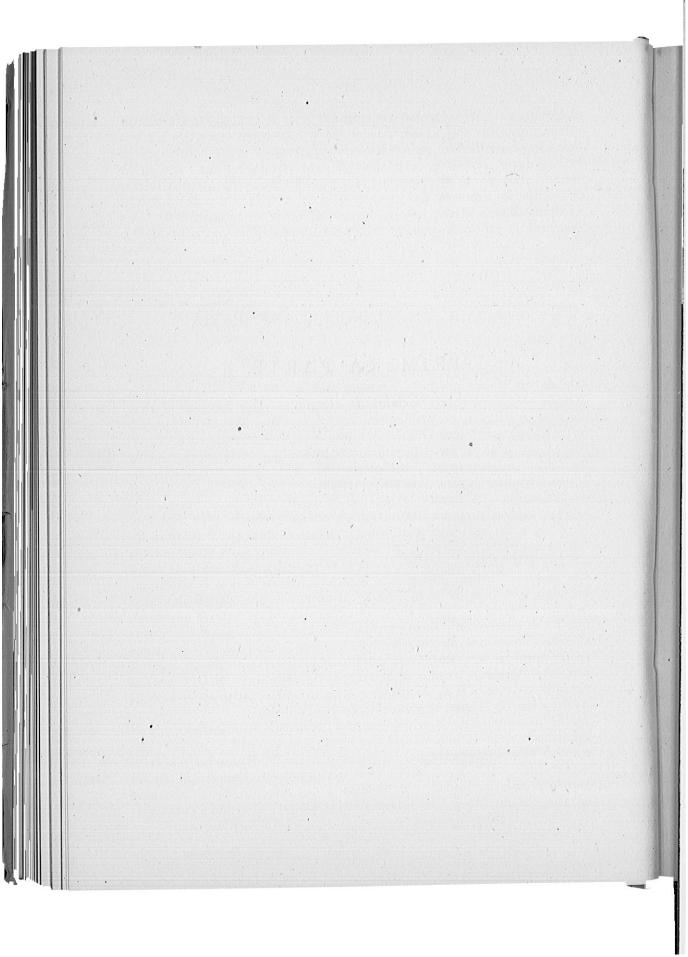
dentro del plazo de la posibilidad de producir fenómenos anafilácticos de "shock".

Queremos llamar la atención acerca del hecho de que las células con "sustancia paraplástica específica", granulosa o difusa, no toman absolutamente la coloración vital, cualquiera que sea el colorante empleado, siendo, no obstante, sus progenitores cromófilos (MAS Y MA-GRO). El hecho indica que tales corpúsculos han alcanzado un alto grado de diferenciación, particularmente por lo que se refiere a la forma granulosa de la citada sustancia paraplástica. Las células en que esta sustancia adopta la fonma difusa, como las plasmazellen del tejido conectivo y los órganos hematopoyéticos y las "células irritativas" de TÜRK de la sangre patológica, si bien carecen verosímilmente de potencial prospectivo, aún conservan cierto poder de segmentación por mitosis, que en las plasmazellen muy jóvenes han sido observadas por los autores. Las células con sustancia paraplástica granulosa han alcanzado una diferenciación jerárquica elevada y, como ocurre en estas condiciones, aquélla se ha realizado a expensas de su poder de segmentación. De aquí se infiere que la "sustancia paraplástica difusa o amorfa" es propia de las células incompletamente diferenciadas y la "sustancia paraplástica granulosa" sólo se presenta en células altamente diferenciadas. Por lo que se refiere a las células con paraplastia amorfa o difusa, con la segmentación, no adquieren otro grado jerárquico de la diferenciación, sino que, dentro de la misma especie celular, perfeccionase su función específica; por ejemplo: las plasmazellen devienen "células de espuma", que forman en su citoplasma los corpúsculos de RUSSELL, que después devienen libres; en las células de TÜRK las mitosis, desde luego raras, no alteran la morfología y la biología de estas células.

Los hechos y sugerencias antecedentes nos conducen a admitir que la alergia celular se manifiesta, como el proceso defensivometabólico, por fenómenos paraplásticos, extracelulares e intracelulares; la "substancia paraplástica extracelular", a la que posiblemente puedan corresponder los anticuerpos de la reacción alérgica y anafiláctica, unas veces es normal, como la queratina, los haces colágenos y las fibrillas elásticas, pero constituyendo formaciones patológicas, como la esclerosis, la hiperqueratosis, y otras veces patológica, como la degeneración mucoide; la "substancia paraplástica intramuscular" puede ser inespecífica, como las granulaciones vitales; semiespecífica, como las granulaciones vitalpostvitales de MAS Y MAGRO, y específica, como la "substancia paraplástica difusa" de las plasmazellen y las células de TÜRK, la "substancia paraplástica granulosa" de las mastzellen histioides y los eosinófilos. Los corpúsculos con "substancia paraplástica específica" pueden denominarse "células de alergia". Luego la investigación biológica-y clínica de la alergia-puede investigarse por reacciones puramente paraplásticas, con las pruebas percutáneas e intradérmicas con los alérgenos específicos, y del mismo modo, por reacciones puramente celulares, por lo tanto, de eosinófilos, de matzellen, de plasmazellen, etc.; en la clínica la alergia puede investigarse por una reacción celular constante, la eosinofilia, y a este respecto se puede decir que no hay eosinofilia sin alergia, si bien en ésta, en períodos de remisión, puede accidentalmente faltar la eosinofilia, que por lo demás, como se dirá en su lugar, en muchos casos puede provocarse de un modo inespecífico.

PRIMERA PARTE

Células de alergia.



INFLAMACION, ALERGIA Y ANAFILAXIA

La introducción parenteral, pero no endovenosa, de una sustancia extraña en el organismo, cualquiera que sea su naturaleza química o física, permite conocer el proceso celular, general y local de la alergia y la anafilaxia. El primer contacto de la sustancia extraña determina en la región de ingreso una reacción inflamatoria de tipo exudativo, y su difusión en el organismo provoca la puesta en marcha de un íntimo proceso celular que, después de un período variable de latencia, termina en el estado de hipersensibilidad, de mayor o menor duración, durante el cual la reiteración del ingreso de la misma sustancia extraña que la produjo desencadena entonces otra reacción, local y general, alterada cualitativa y cuantitativamente, quedando un estado temporal refractario. El estado de sensibilización constituye la alergia, y la reacción alterada de la inyección desencadenante da lugar a la aparición brusca de fenómenos patológicos de mayor o menor intensidad, que constituyen el "shock" anafiláctico, que, cuando no causa la muerte, es seguido de la antianafilaxia o estado refractario temporal, que no es enteramente la inmunidad. En el proceso celular de la sensibilización del organismo se realiza una compleja serie de fenómenos en la intimidad del citoplasma, cuyo conocimiento sólo puede lograrse por los cultivos de tejidos in vitro, por la coloración vital y por las reacciones citológicas acaecidas en el área de inflamación, en el sitio de penetración de la sustancia extraña en el organismo.

El paradigma de la sensibilización local está representado por el cabal proceso de la inflamación del tejido que soportó el primer contacto de la sustancia extraña. La sensibilización general se realiza, en el sistema de células mesenquimatosas del organismo, en virtud de un aumento de su actividad, que conduce a un aumento de la capacidad de almacenamiento del citoplasma (WALBACH), afectando principal-

mente a su actividad granulopéxica, en primer lugar, y la nefrofagocitaria más tarde, pero a condición de reiterar el tratamiento colorante vital (MAS Y MAGRO). Las restantes células del organismo, las tegumentarias, las glandulares, las musculares y las nerviosas, participan activamente también en el proceso de la sensibilización, como lo demuestran los experimentos de BESREDKA referentes a la inmunidad de las células epiteliales de los tegumentos por aplicación directa de antígenos bacterianos y otros muchos hechos de la inmunología experimental, los cuales demuestran que la reacción defensiva no es exclusiva de un determinado grupo celular, sino que los distintos grupos celulares del organismo, sin excepción, responden de un modo genérico y específico frente a los agentes físico-químicos mediante fenómenos de inflamación, cuando se trata del primer contacto, o de alergia cuando acon-

tece el segundo contacto de efectos desencadenantes.

La difusión de la sustancia extraña a partir del foco de introducción determina la impregnación de todos los sistemas celulares, diferenciados e indiferenciados; es, no obstante, el sistema de células mesenquimatosas el que suministra los mejores hechos experimentales. A primera vista, entre la reacción local del sitio de introducción de la sustancia extraña y el complejo reactivo celular de su difusión, que puede comprenderse como una reacción general sui géneris, no se observa ninguna semejanza; parecen hechos biológicos distintos; sin embargo, las dos reacciones son idénticas fundamentalmente, ya que difieren por la condición de la puesta en actividad de la potencia prospectiva de las células afectas, que en el área de ingreso en el organismo se manifiesta ampliamente en relación con la intensidad irritativa de cantidades relativamente masivas de la sustancia extraña condensada en el sitio de la introducción orgánica, lo cual no se verifica en el resto del organismo, en donde aquélla se diluye extremadamente en los medios orgánicos.

La reacción local no representa el modo reactivo del tejido conectivo laxo y de los equivalentes mesenquimatosos de las membranas serosas, sino que constituye una reacción difásica, como es la inflamación, en la que la fase primera está constituída por los fenómenos vasculares sanguíneos, intimamente asociados a la intervención de los órganos hematopoyéticos por intermedio del sistema neurovegetativo, y la segunda fase, o citoplástica, se manifiesta por un complejo reactivo celular en relación con la restitución ad integrum y con la inmunidad.

La reacción general se desarrolla en las células mesenquimatosas del organismo y se exterioriza en dos fases sucesivas de la sensibilización, cuyo acontecimiento no puede precisarse con seguridad; baste decir que la primera fase es de ensanchamiento del área citoplasmática del citado sistema celular, revelable por el aumento de la citopexia y por el fenómeno celular, que CHLOPIN y MAS Y MAGRO describieron de

un modo independiente con el nombre de "crinoma" (CHLOPIN) o de "sensibilización citoplasmática" (MAS Y MAGRO), en tanto que en una segunda fase la sensibilización se fija en ciertas células de los órganos hematopoyéticos-como más extensamente se explicará en su lugar-, por ejemplo, en los progenitores de los granulocitos de la medula ósea. Por efecto de esta sensibilización, tales corpúsculos, después de la inyección desencadenante, devienen eosinófilos, y en número más o menos elevado ingresan en la sangre y desde allí, una parte, penetra en el foco regional donde tuvo lugar el contacto desencadenante, constituyéndose así la eosinofilia sanguínea, general y local.

El primer contacto de la sustancia extraña produce, como queda ya indicado, una inflamación, la que, a su vez, constituye el punto de partida de la sensibilización local y general. El contacto desencadenante determina in situ otra reacción inflamatoria, que difiere de la inflamación del primer contacto por sus caracteres específicos. Los fenómenos de la inflamación adquieren su máximo relieve en el tejido conjuntivo y las serosas; en una palabra, en los tejidos que contienen células de estirpe mesenquimatosa, como las células reticulares y endo-

teliales.

Histológicamente, el foco inflamatorio del primer contacto de la sustancia extraña consta de una región de mortificación celular o de necrosis, generalmente de muy reducidas dimensiones, donde las células fijas diferenciadas, los fibroblastos del tejido conectivo (fibrocitos de VON MÖLLENDORF o desmocitos de CHLOPIN) degeneran y mueren, y una zona exterior, sin límites precisos, de reacción celular, a expensas de los corpúsculos fijos. En la inflamación del tejido conjuntivo y de las serosas, los acontecimientos biopatológicos son esencialmente los mismos, puesto que idéntica es la reacción hematógena e idénticas son sus células fijas y en reposo. Las células hematógenas integran la casi totalidad de la reacción sanguínea local.

Por lo que concierne a los corpúsculos fijos, descartados los elementos fuertemente diferenciados, como las células laminares o fibroblastos genuinos, que nosotros creemos irreversibles, y cuya función específica es la elaboración de la sustancia fundamental fibrilar, de la revisión de los trabajos de RANVIER, RENAUT, RAMÓN Y CAJAL, MAXIMOW, GOLDMANN, MARCHAND, VON MÖLLENDORFF, CHLOPIN, EWANS Y SCOTT, MAS Y MAGRO, URTUBEY, etc., se desprende que los clasmatocitos y los histiocitos de ASCHOFF, o células emigrantes en reposo de MAXIMOW, pueden ser comprendidos entre los corpúsculos fijos activos citoplásticos, verdaderos elementos celulares mesenquimatosos, susceptibles de diferenciación y de reversibilidad, in vivo e in vitro.

PARKER reduce a dos tipos las células del tejido conectivo, siendo estos dos tipos fundamentalmente reversibles, el tipo fibroblasto y el tipo macrófago, reversibles entre sí dentro de amplios límites, de tal

modo que el macrófago puede convertirse en fibroblasto y éste en aquél, puesto que la forma celular, explica PARKER, es la genuina expresión de su estado fisiológico en un momento dado. El argumento de la discriminación de los citados tipos celulares lo deduce dicho autor del hecho de que los fibroblastos de los cultivos de tejidos in vitro presentan diversas razas, que no son otra cosa que los estados funcionales de una

misma célula, el fibroblasto. Las ideas de PARKER se apoyan en un hecho aparente, como es la morfología del fibroblasto de los cultivos in vitro y las vagas semejanzas que presenta con la célula laminar fibroblástica del conectivo. En efecto: el fibroblasto de los cultivos in vitro y sus diversas razas sólo tienen de común con ésta el vago aspecto morfológico; es reversible, como célula de abolengo mesenquimatoso que es, y puede diferenciarse en un elemento fibroplástico, irreversible y capaz de elaborar sustancia fibrilar (LEVI). La hipótesis de VON MÖLLENDORF, según la cual las células fijas del conectivo, concretamente los fibrocitos, cuya disposición en sincicio reticular ha descrito este autor, tendrían un potencial prospectivo citoplástico sólo comparable a las células mesenquimatosas, no ha recibido la adhesión de los autores. La extrema consecuencia del concepto de Von MÖLLENDORF es, que todos los cor-. púsculos celulares del foco inflamatorio, como los histiocitos de ASCHOFF o células emigrantes en reposo de MAXIMOW o macrófagos de Sabin, Doan y Cunningham, los poliblastos de Maximow, los linfocitos, los granulocitos neutrófilos, etc., derivan del sincicio de los fibrocitos. En las serosas predominan los corpúsculos mesenquimatosos; su histología ha sido objeto de las investigaciones de MARCHAND, WJERESZINSKI, discípulo de MAXIMOW, y otros.

En el foco inflamatorio hemos de estudiar dos tipos reactivos: el tipo hematógeno y el tipo histioide. Al primer tipo corresponden las células libres del foco inflamatorio—células del exudado inflamatorio—, como los granulocitos y los poliblastos. Estos corpúsculos provienen de los capilares sanguíneos del área inflamada; VON MÖLLENDORFF y colaboradores admiten un origen local a expensas de los fibrocitos del conectivo, pero esta opinión no ha sido confirmada por los investigadores, los que, con escasas excepciones, profesan la hipótesis del origen hematógeno. Es importante la discriminación del origen de las células libres del exudado inflamatorio por su trascendencia biológica; en efecto, si estos corpúsculos, que constituyen la respuesta del primer contacto de la sustancia extraña, derivaran directamente de las células histiógenas fijas, como los clasmatocitos y los histiocitos, no podría explicarse que en los ulteriores contactos con otros grupos celulares, a medida que se efectúa la difusión, deje de determinar una

reacción del mismo tipo o sea de células libres, produciendo, en fin de cuentas, un exudado de granulocitos y poliblastos. Podría esgrimirse el argumento según el cual en el primer contacto la sustancia extraña actúa a la máxima concentración, es decir, a dosis másiva; los hechos no son favorables a este modo de ver, ya que la simple inyección subcutánea o intraperitoneal de los propios eritrocitos o simplemente de la solución de ClNa al 0,85 por 100 determina la misma reacción citológica en el área subcutánea o peritoneal que el colargol, la emulsión bacilar de KOCH y, en general, las sustancias irritantes. Entre las reacciones celulares causadas por la simple irritación del conectivo o de la serosa peritoneal y la inflamación producida por el colargol u otros compuestos de mayor actividad solamente existen diferencias cuantitativas, de intensidad. A mayor abundamiento, la reacción hematógena del área inflamada se va atenuando a medida que se establece la alergia, como hemos demostrado nosotros en trabajos anteriores, y llega a desaparecer, como acontece con la saponina y los tests cutáneos de la alergia (fenómenos de ARTHUS, de SCHWARTZ-MANDE AUER, etc.), produciéndose entonces una zona de necrosis local. De consiguiente, el tipo celular reactivo hematógeno constituye en la sensibilización un episodio, si se quiere una reacción defensiva puramente local, sin trascendencia en la inmunidad general, puesto que falta cuando el organismo ha ingresado en el estado de alergia para una sustancia extraña determinada.

El tipo histioide de la reacción inflamatoria ofrece todos los atributos de una disposición celular histioide de iniciación de la alergia, como primera fase de su proceso citológico. La reacción celular histioide cronológicamente se instala poco después de la reacción hematógena del área inflamada y desaparece poco después, cuando se ha cumplido la restitutio ad integrum. A fin de resolver este aspecto de la inflamación, singularmente en lo que se refiere a los fenómenos celulares del comienzo de la sensibilización en el foco del primer contacto de la sustancia extraña, hemos producido en el tejido conjuntivo laxo subcutáneo un simple efecto irritativo mediante la invección de 2 centímetros cúbicos de la solución isotónica de cloruro de sodio al 0,85 por 100, utilizando exclusivamente cavias teñidos por pyrrolblau intravitalmente. Si a los dos o tres minutos de la inyección, sin retirar la aguja, se extraen 0,5-1 c. c. de líquido inyectado, éste es incoloro y algo opalescente. Centrifugado, con el sedimento se hace una extensión y se tiñe por un color de contraste. La citología, en este caso, está constituída por linfocitos pequeños, de citoplasma escaso (98-99 por 100) y de algún corpúsculo histioide (histiocito), desprovistos todos ellos de almacenamiento del colorante. A las seis horas o antes de la inyección se introduce en el foco de la misma una fina cánula y se aspira con una jeringuilla; de este modo se obtienen dos o más gotas de un líquido turbio de color azul, que contiene linfocitos y neutrófilos sin almacenamiento colorante y poliblastos y algunos histiocitos mostrando granulaciones o almacenamientos de pyrrolblau. En otros cavias, también teñidos intra vitam por pyrrolblau, se ha investigado previamente el almacenamiento de color en finísimas láminas de tejido conectivo laxo; los fibrocitos carecen de almacenamiento, el cual se presenta en finas granulaciones en los histiocitos, en los clasmatocitos y en las células adventicias de MARCHAND. El almacenamiento de color de estas células es mucho mayor, más numerosas las granulaciones péxicas, cuando se observa el conectivo laxo a las seis horas de la inyección de cloruro de sodio isotónico en el foco primitivo. En el hecho experimental pueden discernirse dos fenómenos de distinta sig-

nificación, como se dirá en seguida.

El primer fenómeno atañe a la fijación del colorante en el área inflamada. Kuznetzowsky observó que los animales de experiencia previamente sometidos a la coloración vital, cuando se produce una irritación local de la piel mediante la aplicación de aceite de mostaza o del calor, manifiestan una fijación del colorante en el mismo sitio en que actuó el irritante, en virtud del almacenamiento péxico de los histiocitos del tejido conectivo yacente. Efectos semejantes obtuvo OKUNEFF por la simple acción percutánea del calor. En experimentos realizados por PAWLOWSKY se puso de manifiesto que la inoculación del b. pyocyaneus en una articulación previamente inflamada no va seguida de su difusión por el organismo. Fué, no obstante, MENKIN el que más a fondo ha estudiado la fijación de colorantes, coloides y partículas. Este autor realizó experimentos de control, constatando otros anteriores de MUSCATELLO y de NOETZ, según los cuales la inyección subcutánea de trypanblau determina rápidamente su paso a los ganglios regionales, desapareciendo del foco de inoculación y, por lo tanto, difundiéndose rápidamente por la circulación sanguínea a todo el organismo; si el trypanblau se administra por vía intraperitoneal, entonces pasa también con bastante rapidez a los ganglios retroesternales. Ahora bien, cuando se produce previamente una inflamación local, entonces el colorante, cualquiera que sea su vía de ingreso, se fija en el área inflamada. Nuestro experimento no constituye exactamente una reversión del de MENKIN, del que difiere tanto por el irritante empleado (la solución isotónica de cloruro de sodio) como la suave reacción de poliblastos que presentaba el exudado irritativo; en fin de cuentas, no se podía hablar de una inflamación, tan atenuada fué la reacción hematógena en las primeras seis horas siguientes a la acción de la inyección irritativa. Además, en nuestros experimentos de control se hace resaltar que las células fijas, con excepción de las células laminares fibroblásticas del tejido conjuntivo, ofrecían ya desde antes del experimento un almacenamiento discreto bajo el aspecto granulopéxico. No debe de olvidarse que la sustancia extraña actuó

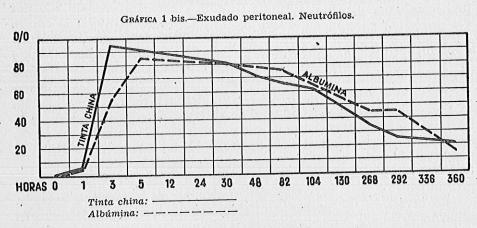
en primer contacto, es decir, que el animal no estaba sensibilizado al colorante vital.

Los factores que determinan la fijación del colorante y, por lo mismo, de toda sustancia química y de partículas, dependen, en parte, de la actividad de los histiocitos, conforme había admitido KUZNET-ZOWSKY, y, en parte, acaso la más principal, de los poliblastos del área inflamada. Se han de distinguir a este propósito dos fenómenos, que FOULGER y MENKIN consideran en el mismo plano. La retención de colorantes, coloides y partículas se ha atribuído por estos autores a los trombus de fibrina de los linfáticos del área inflamada. Ahora bien, FOUGLIER y MILLS, también MENKIN, apoyados en los efectos disolventes de la urea sobre la fibrina, conocidos desde RAMSDEN y estudiados por LIMBOURG, BURK y GREENBERG, SHEAR y OFFNER y en las constataciones de FOULGER y MILLS, según los cuales una alta concentración de urea retrasa o inhibe la coagulación de la sangre por una acción de peptización de la fibrina, lograron evitar la retención de colorantes mediante la inyección simultánea o posterior de una solución de urea al 30-50 por 100 en el peritoneo inflamado por la inyección de aleuronato. Cuando la difusión de colorantes, coloides y partículas de grafito del área inflamada no está impedida o dificultada, como en el caso de la urea, según MENKIN, los vasos linfáticos no están obstruídos por trombos. El fenómeno de la fijación se explica por los autores, singularmente por MENKIN, por el ingreso continuo de colorante por vía arteriocapilar en el área inflamatoria; allí es captado por las células, de una parte, y retenido, de otra, por las trombosis de los vasos linfáticos; por lo tanto, si bien el colorante ingresa en cantidades extraordinariamente mínimas, no obstante, queda aprisionado en el foco inflamatorio en virtud de los mecanismos citados. Falta ahora saber a qué células se debe atribuir el fenómeno de la fijación. Si nos fijamos en nuestros experimentos, veremos: primero, las células del tejido conjuntivo laxo subcutáneo de todo el organismo ofrecen una gránulopexia evidente del colorante vital, lo que quiere decir que existe ya en dicho tejido un sistema de células con reacción colorante granulopéxica; y segundo, en el área inflamada la gránulopexia colorante de los citados corpúsculos se exhibe con mayor intensidad, esto es, un aumento de la superficie celular en el sentido de SIEGMUND, lo que constituye una causa del aflujo focal del colorante vital difuso, sin contar que la mayor intervención corresponde a los poliblastos. En el fenómeno de la fijación del colorante no intervienen los granulocitos ni los linfocitos.

Es, pues, el fenómeno de la fijación de colorantes, coloides y partículas el que con mayor precocidad se realiza en el foco de la inflamación. Tal es de precoz que acontece antes de la formación del exudado neutrófilo, por cuyo motivo lo hemos situado en el primer plano de la cronología de la inflamación. En nuestra opinión la fijación del colorante representa en principio una actividad especial de las células fijas en relación con el primer contacto de la sustancia extraña, una actividad en intima relación con el proceso de la hipersensibilidad celular frente a la misma sustancia extraña. La fijación de los colorantes, de consiguiente, tiene la significación de la puesta en marcha del mecanismo celular de la sensibilización, de la que representa el comienzo. Una inflamación del conectivo o de las serosas con no importa por qué sustancia; por ejemplo, la inflamación que produce una inyección única de aceite de olivas en la cavidad peritoneal del ratón a la dosis de 0,2 c. c., según NAKAHARA, hace resistente a este animal frente al bacilo coli, el estafilococo y el neumococo, y la resistencia no es debida a la acción bacteriolítica, que no posee, del aceite y a la actividad de los macrófagos del exudado peritoneal, como admitió señaladamente NAKAHARA, sino, como nosotros pensamos, a las células fijas de la serosa y del restante tejido conectivo del organismo. Se ha de admitir que estos hechos experimentales ofrecen amplio comentario por las sugerencias que desprenden en el orden de la inmunología, o sea de la alergia y de la inmunidad, la cual, siendo completamente anespecifica en los comienzos de la reacción de contacto del organismo con la sustancia extraña, termina en el tiempo, y a través de un proceso más o menos largo y complejo de la sensibilización, en la alergia o en la misma inmunidad.

Por lo que concierne al tipo hematógeno de la reacción del foco inflamatorio, los fenómenos ofrecen menor complejidad. Como ya se ha dicho anteriormente, en el área inflamatoria tiene lugar la emigración de granulocitos y linfocitos de los capilares sanguíneos, sin participación aparente de los monocitos y las mastzellen, que posiblemente no emigran. En el orden cronológico la reacción de tipo hematógeno se verifica en tres fases, según nuestras investigaciones: primera o de granulocitos, segunda o de poliblastos y tercera o de histiocitos. El egreso de los corpúsculos sanguíneos, concretamente los granulocitos y los linfocitos, tiene lugar muy precozmente; el fenómeno puede ser seguido en los capilares del foco de inflamación y en el exudado inflamatorio. ERNST ha hecho a este propósito curiosas observaciones sobre el comportamiento de las modificaciones celulares acaecidas en el foco inflamatorio, precisamente en el tejido conectivo laxo de la rata después de invectar aceite de trementina con el objeto de producir una inflamación aséptica. A los cinco minutos, en el foco aparece mayor número de capilares que en los animales de control. A los quince minutos, aumento del número de los capilares visibles, los cuales aparecen dilatados y llenos de sangre, en la que puede apreciarse un aumento de los leucocitos, constituyendo la leucocitosis inicial de los vasos del territorio inflamado. A los treinta minutos, el número de los capilares está aumentado, viéndose 8-10 por campo microscópico; persiste, aumentada, la dilatación de los vasos sanguíneos; obsérvase también la leucocitosis en dichos vasos. A una hora, en los capilares, se manifiesta fuerte leucocitosis, con linfocitos y fuera de aquéllos se perciben ya granulocitos y linfocitos. A las dos horas existe ya leucocitosis en la proximidad de los vasos. A las cuatro horas, infiltrado de leucocitos en el área inflamada. Los fenómenos de diapédesis de leucocitos va en aumento, y a las quince horas tiene lugar la formación del absceso, limitado por una membrana de células estromáticas. Estando constituída la citología normal del tejido conjuntivo casi exclusivamente por los linfocitos pequeños, semejantes a los de la linfa del conducto torácico (MAS y MAGRO) e igualmente por linfocitos, el exudado normal de la serosa abdominal, una condición muy conveniente para conocer las primeras modificaciones acaecidas inmediatamente después de la inflamación, sin necesidad de hacer finas secciones o de observar finas películas del tejido conectivo laxo, la formación de los poliblastos del exudado inflamatorio puede observarse a partir del linfocito. De las fases celulares del exudado inflamatorio, por el momento, sólo interesan la primera, o de neutrófila, y la segunda, o de poliblastos, las que se modifican más o menos profundamente en la inyección desencadenante de la sustancia extraña.

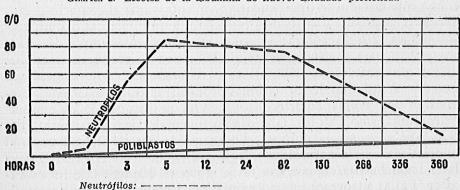
La inyección subcutánea o intraperitoneal de cloruro de sodio en solución isotónica, esterilizada, al 0,85 por 100, va seguida de la siguiente reacción granulocítica neutrófila: a los diez minutos, la cifra de los neutrófilos del exudado es de 5-8 neutrófilos por 100; a los ochenta y cinco minutos puede llegar al 40 por 100, y al 90 por 100 en algún experimento, si bien esto es muy poco frecuente; a las dos horas y treinta minutos llega ya al 66-78 por 100, y a las tres horas suele alcanzar el máximo, o sea 91-95 por 100, cuyas cifras persisten elevadas, sin modificarse, por espacio de tres o cuatro horas, y desde entonces se inicia el lento descenso de los valores de la neutrofilia del exudado inflamatorio durante un tiempo variable, según la sustancia química o el agente físico que produjo la inflamación, por ejemplo, con el colargol, la neutrofilia desciende antes que con la tinta china; en efecto, a los nueve días del tratamiento, mediante el colargol, la neutrofilia de la fórmula citológica del exudado fué de 23 por 100, mientras que la tinta china presentaba, a los catorce días, una neutrofilia semejante, exactamente 22 por 100. La citología del exudado inflamatorio, en primera invección de la sustancia extraña, es el mismo, como ya se manifestó, cualquiera que sea la naturaleza química de la misma y su constitución antígena. La albúmina de huevo en animal nuevo, el cavia, pese a su naturaleza antígena, determina la misma reacción citológica, y si existe alguna diferencia, reside en el retardo de aparecer la neutrofilia, cuya intensidad no se diferencia de la del cloruro de sodio, del colargol, de la tinta china, etc. La albúmina en inyección intraperitoneal en cobaya no sensibilizado, determina la siguiente reacción de neutrofilia en el exudado: a la hora, la cifra de los neutrófilos suele ser de 1-3 por 100; a las dos horas, de 38 por 100, y a las seis horas, de 86 por 100; el máximo de la neutrofilia, que puede verse en la gráfica 1, se retrasa tres horas con relación al máximo de otras sustancias extrañas; el mismo fenómeno producen los antígenos bacterianos muertos o atenuados, como la emulsión bacilar de KOCH.



No existe, pues, diferencia sensible en la reacción neutrófila del exudado inflamatorio entre sustancias antígenas y no antígenas. De consiguiente, la reacción neutrófila del primer contacto de la sustancia extraña, que constituye la respuesta a la misma, es siempre idéntica en las diversas especies animales, y sólo cambia, como se dirá en su lugar, en la reinyección desencadenante. Cuando se inyecta un colorante vital, el pyrrolblau o el trypanblau, la reacción neutrófila tampoco se modica en la intensidad; en ningún caso los neutrófilos toman el colorante vital. Si se emplea la tinta china o el colargol, entonces, sin modificarse la neutrofilia del exudado, los neutrófilos se cargan de partículas de carbón o de finos gránulos argentófilos, respectivamente. La segunda fase o de poliblastos, es menos característica. A fin de percibir en buenas condiciones de observación el comienzo de la fase de poliblastos, es de recomendar el empleo de colorantes vitales o de emulsiones o suspensiones de partículas. Mediante el uso de las soluciones de pyrrolblau, se logra ver cierto número de poliblastos pirrolófilos—almacenamiento granulopéxico y nefrofagocitario en células de aspecto de monocitos o de macrófagos—a las tres horas de la inyección intraperitoneal o en tejido laxo subcutáneo; dichos corpúsculos constituyen el 1,6-2 por 100 de la citología del exudado; a las seis horas la cifra es de 14-18 por 100; a las cincuenta y dos horas, de 50-55 por 100. Con la tinta china se obtienen las siguientes cifras de los poliblastos: a las ocho horas, el

45-49 por 100; a las doce horas, el 2 por 100; a las treinta horas, el 14-18 por 100; a las cuarenta y ocho horas, el 18-22 por 100; a las ochenta y dos horas, el 10-12 por 100; a las ciento cuatro horas, el 28-32 por 100; a las ciento treinta horas, el 20-24 por 100; a las doscientas sesenta y ocho horas, el 29-33 por 100; a las doscientas noventa y dos horas, el 22-24 por 100; a las trescientas dieciséis, el 30-32 por 100, y a las trescientas sesenta horas, el 10-12 por 100. El descenso de los poliblastos en la fórmula citológica es solamente relativo, ya que sus cifras absolutas aumentan de un modo progresivo y disminuyen luego desde las ciento treinta horas, en donde comienza el aumento de los histiocitos, que constituyen la tercera fase del exudado celular. Con el colargol, la cifra de los poliblastos (con gránulos y bloquecitos argentófilos) es de 7 por 100 a las siete horas; del 16 por 100 a las veinticuatro horas; del 36 por 100, a los tres días; del 20 por 100, a los cuatro días; del 32 por 100, a los cinco días; del 40 por 100, a los seis días; del 60 por 100, a los siete días; del 32 por 100, a los ocho días, y del 10 por 100, a los nueve días. La cifra centesimal de los poliblastos no indica la intensidad de la poliblastosis del exudado, como en los anteriores protocolos, sino sólo una relación; en efecto, los valores absolutos de estos corpúsculos van aumentando hasta ser los predominantes de la citología del exudado inflamatorio.

El comportamiento de la reacción hematógena del exudado frente a la inflamación producida por las sustancias antígenas, es variable en relación de su potencial de nocividad. La albúmina, entre los antígenos atóxicos, determina una reacción distinta de la causada por los antígenos tóxicos, como la emulsión bacilar de KOCH. En las gráficas 2 y 3 se incluyen los respectivos protocolos experimentales; en ellas hemos comprendido también los valores neutrófilos de la fórmula citológica, que han sido ya expuestos, para la albúmina, en la gráfica 1,

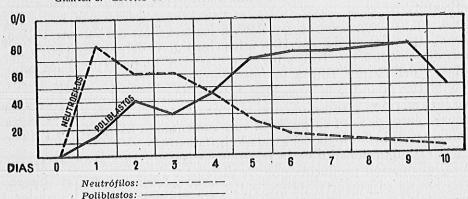


Poliblastos:

GRÁFICA 2.-Efectos de la albúmina de huevo. Exudado peritoneal.

a fin de comparar la totalidad reactiva hematógena en el foco inflamatorio.

La albúmina ofrece una citología sui géneris en el exudado inflamatorio, en donde la curva de los valores neutrófilos, como se indica también en la gráfica 1, es perfectamente comparable a las curvas producidas por otras sustancias extrañas; pero no ocurre lo mismo con la curva de los poliblastos, que dibuja una línea monótona, sin elevación alguna. Hemos de advertir que la albúmina empleada fué en todos los experimentos clara de huevo indiluída, con el objeto de eliminar todo efecto extraño.



GRÁFICA 3.—Efectos de la emulsión bacilar de Koch. Exudado peritoneal.

Antes de exponer los fenómenos celulares de la sensibilización, hemos de tratar de la cuestión previa concerniente al tipo de inflamación, según la terminología de ASCHOFF, que causan el primer contacto y la reinyección desencadenante de la sustancia extraña. La primera inyección o sensibilizante, practicada en los tejidos o en las cavidades serosas, no intravascular, determina, constante e invariablemente, una inflamación de tipo exudativo, mientras que el contacto desencadenante desarrolla una lesión productiva, granulomatosa o similigranulomatosa. En la coloración vital corrientemente empleada desde GOLDMANN para el estudio del tejido conectivo se producen reacciones similigranulomatosas (PEKELIS), cuya naturaleza alérgica es más que probable. A este tipo de formaciones productivas granulomatosas pertenece el nódulo reumático de ASCHOFF, la lesión histopatológica específica del reumatismo. Por los trabajos experimentales de KLINGE, VAUBEL, CLAWSON y SWIST, HITCHKOK, DERIC y M. EWANS se ha llegado al conocimiento de la naturaleza alérgica del nódulo de ASCHOFF, cuya elaboración ha pasado por tres fases, según se desprende de los trabajos de TALALAJEW: primera o exudativoedematosa; segunda o proli-

ferativa, esto es, el típico nódulo de ASCHOFF, y tercera o de esclerosis. Pero no es eso sólo, sino que el contacto local desencadenante puede realizar efectos de necrosis o una inflamación necróticohemorrágica (fenómeno específico de ARTHUS, fenómeno de SHWARTZMAN o necrosis hemorrágica, fenómeno inespecífico de AUER). Si el contacto desencadenante se efectúa con dosis mínimas de la sustancia extraña, singularmente en el caso de tratarse de antígenos verdaderos o proteínas, entonces los fenómenos inflamatorios adquieren el carácter exudativo, pero alterado, como se verá en su lugar, puesto que ahora el organismo responde con un modo nuevo o modificado en relación con el estado de hipersensibilidad o de alergia consecutiva a un solo contacto-sensibilización masiva, de la que es ejemplo la producida por una sola inyección de suero de caballo o de clara de huevo y, en general, de una proteína—o a reiterados contactos de la sustancia extraña -sensibilización fraccionada (MAS Y MAGRO), como es el caso de los parantígenos, como la quinina, la pilocarpina, etc.--, según el poder antigénico del cuerpo químico o del agente físico (luz, radiaciones, etcétera).

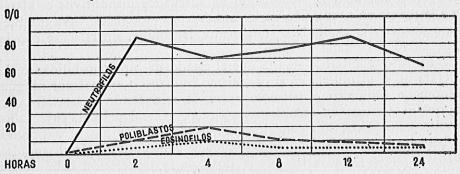
La sensibilización de un organismo frente a una sustancia extraña se realiza en virtud de un íntimo proceso celular lento, que comienza en el momento del primer contacto. En tanto se reitera el primer contacto de la sustancia extraña a intervalos de pocos días, en el caso de la sensibilización fraccionada por un parantígeno, no se establece el estado de hipersensibilidad óptima, la cual sólo se alcanza después de un período de latencia también óptimo, no inferior a diez días, durante el cual los mecanismos celulares de alergia y los anticuerpos experimentan una madurez determinada y una concentración óptima en la sangre, respectivamente. El proceso de madurez de aquellos mecanismos es criptogenético y fuera de la metodología de la investigación experimental; solamente el test cutáneo y, aun mejor, el shock anafiláctico hacen posible su investigación biopatológica. Después de la inyección masiva o reiterada, durante algunos días, es posible observar en las células del sistema mesenquimatoso un aumento de su granulopexia, una mayor capacidad cromopéxica de la misma o, según el concepto de SIEGMUND, ya indicado en la Introducción, un aumento de su superficie, en virtud del cual aumentan las granulaciones cromófilas del citoplasma, no por maduración de otras granulaciones preexistentes, como admitió ARNOLD, sino por efecto de la hiperactividad celular, puesta en marcha por la sustancia extraña. El fenómeno intimo de la sensibilización celular puede estudiarse en las células del sistema mesenquimatoso general y en los granulocitos de la medula ósea. El hecho descubierto independientemente por CHLOPIN y por MAS y MAGRO no tiene otra explicación, en nuestra opinión, que la de un fenómeno de sensibilización. El crinoma, como impropiamente denominó CHLOPIN al conjunto de granulaciones postvitales, cuando los animales son previamente teñidos vitalmente, no constituyen ningún organito intraplasmático, como el aparato reticular de GOLGI o el vacuoma de PARAT. Nosotros calificamos el fenómeno de sensibilización intra vitam, no del aparato mitocondrial y del vacuoma, sino de especiales granulaciones basófilas de las células reticulares fijas y semiliberadas (nuestras células polimorfas de la medula ósea por efecto del pyrrolblau); tales granulaciones tienen la propiedad de permanecer incoloras—finas secciones fijadas en formol-Zenker y teñidas en color contraste del azul de pirrol, como eosina o plata amoniacal de DEL Río HORTEGA—, pero que en preparados fijados y teñidos por Giemsa toman el color azul básico, como en el caso de CHLOPIN. Estos hechos revelan que los colorantes vitales en administración reiterada al modo de la sensibilización parantígena o fraccionada aumentan el número de las zónulas activas del citoplasma, preparan la alergia, pero no son la alergia misma, puesto que dando el intervalo óptimo para el contacto desencadenante las granulaciones vitales disminuyen de número, y no se produce el fenómeno de CHLOPIN-MAS Y MAGRO. En lo que concierne a la sensibilización de los granulocitos de la medula ósea, los hechos son aún más demostrativos. En este órgano hematopoyético, según nuestras investigaciones, sólo existen progenitores de los granulocitos inmaduros con granulaciones finas proneutrófilas; faltan, de consiguiente, los corpúsculos inmaduros de los eosinófilos, que se han descrito como mieloblastos eosinófilos. Ahora bien, si se sensibiliza un cobaya por una inyección única, intraperitoneal, de suero de caballo o de clara de huevo, no se observa ninguna modificación aparente en los progenitores granulocíticos; pero si a los diez o catorce días de la primera invección se realiza la reinyección desencadenante del antígeno específico, desde antes de la primera hora siguiente a la desencadenante comienzan a verse promielocitos eosinófilos, los cuales van aumentando en horas posteriores hasta igualar o sobrepasar a los promielocitos neutrófilos, como es fácil convencerse por el mielograma de la medula ósea del fémur. Que esto es así y no de otro modo se demuestra con el experimento siguiente: si después de la inyección desencadenante del antígeno proteína, dentro de la primera hora siguiente a la misma, se administra saponina, a la dosis de 3 mgs., por vía intraperitoneal, no se perciben promielocitos eosinófilos, o su número es muy escaso. La significación de este experimento, publicado por nosotros hará ya unos veinte años, es clara: el antígeno sensibiliza las granulaciones proneutrófilas finas de las células mesenquimatosas liberadas o incompletamente liberadas (nuestras células polimorfas) de la medula ósea; pero nada hay que revele en ellas las modificaciones citoplasmáticas de la sensibilización, que sólo se dejan percibir en pos de la desencadenante. De nuestras investigaciones citológicas del íntimo proceso celular de la sensibilización, cuyo término es la alergia, se desprenden dos hechos: el primero se refiere al comienzo del proceso, cuya duración es de pocos días, sin que pueda fijarse su número, y consiste en un aumento de la gránulo-pexia; y el segundo, que no se traduce por modificaciones citológicas, antes al contrario, la gránulopexia tiende a disminuir, llegando aproximadamente a los límites normales una vez logrado el óptimo de la alergia, concierne a la elaboración de adecuados dispositivos celulares y a la puesta en circulación de los anticuerpos específicos, cuya producción puede estar exaltada o sumamente deprimida, sin relación con la

intensidad del estado alérgico.

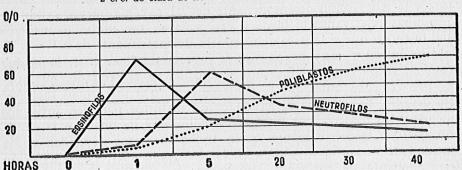
De lo que antecede resulta que el estado de hipersensibilidad o de alergia no se manifiesta en el organismo humano o animal por ningún fenómeno biológico o patológico; es la reinyección desencadenante la que exterioriza un complejo reaccional, general y local, cuyos síntomas patológicos son conocidos. A modo de ejemplo se expondrá solamente la reacción celular de exudado consecutivo a la desencadenante. Hemos de advertir que la dosis de la reinyección debe de ser la suficiente para producir una eosinofilia acusada, por ejemplo, de 50-70 por 100 de la fórmula citológica, con lo que se excluyen los efectos patológicos generales y locales, como el fenómeno de ARTHUS; ahora, que las dosis desencadenantes demasiado débiles, como en el caso de la reinvección desencadenante de 0,1 c. c. de huevo, producen eosinofilias relativamente tardías, casi siempre precedidas de neutrofilia, mientras que si se hace una primera desencadenante de 0,1 c. c. de clara de huevo y muy pocos días se inyecta 0,5-1 c. c. de la misma proteína, entonces se produce una eosinofilia en el exudado, que aparece precozmente, antes que la neutrofilia, y cuya intensidad suele ser considerable. Los efectos de exudado son distintos para los antígenos inocuos y los tóxicos, por ejemplo, la albúmina de huevo y la emulsión bacilar, respectivamente, y en todos los casos dependen de la cantidad de sustancia inyectada en la desencadenante. La reinyección desencadenante de antígenos atóxicos a dosis suficientes produce la muerte por shock anafiláctico; a dosis mínimas no se manifiesta ninguna sintomatología patológica y localmente se determina una inflamación exudativa alterada, como se manifiesta en la gráfica 4; ahora bien, si después de un intervalo relativamente, a partir de la reinyección desencadenante de 0,1 c. c. de clara de huevo, por ejemplo, cuarenta días después se inyectan 2 c. c. de clara de huevo en la cavidad peritoneal, no se presentan fenómenos patológicos, pero en el exudado se exhibe una eosinofilia alta, que se instala en lugar de la neutrofilia del exudado, mientras que los monocitoides o poliblastos aumentan muy por encima de los valores de la primera invección (gráfica 2); esta eosinofilia, como puede verse en la gráfica 5, constituye la única alteración

de la alergia, que, como ya hemos visto, no da la reacción anafiláctica de anticuerpos, seguramente por estar ausentes en la sangre, indicando que el test de la eosinofilia es de mayor sensibilidad que el anafiláctico general (shock) o local (fenómeno de ARTHUS, etc.).

GRÁFICA 4.—Reinyección desencadenante: 0,1 c. c. de clara de huevo. Cobaya sensibilizada por 1 c. c. de clara de huevo en la cavidad peritoneal.



GRÁFICA 5.—Desencadenante de 0,1 c. c. A los cuarenta días, reinyección intraperitoneal de 2 c. c. de clara de huevo. Sin fenómenos patológicos.



En la reinyección desencadenante de un antígeno atóxico—clara de huevo, suero heterólogo—el afecto local inflamatorio ofrece toda una gama transicional entre la inflamación exudativa alterada y la necrosis. La inflamación exudativa ofrece a su vez dos variantes: en la primera (gráfica 4) se produce aproximadamente un exudado con citología normal, en la que aparece como elemento extraño celular una discreta eosinofilia, siempre de valores muy bajos; en la segunda variante, que se produce en la segunda reinyección desencadenante a condición de emplear dosis altas del antígeno, la reacción inflamatoria del tejido conjuntivo y de la serosa peritoneal ofrécese fuertemente

alterada, singularmente en su cualidad; entonces en el exudado se manifiestan eosinofilia y poliblastosis de cierta intensidad, de la que

podrá formarse idea comparando las gráficas 4 y 5 con la 2.

El paradigma de la reacción celular del exudado inflamatorio, cuando el antígeno es tóxico, se realiza cumplidamente por la emulsión bacilar de KOCH en reinyección desencadenante en cavias sensibilizados para este antígeno. En estas condiciones la reacción exudativa, en su fase hematógena, ofrece una inversión muy significativa de la fórmula citológica. En el primer contacto de la sustancia exógena la relación de los neutrófilos a los poliblastos es la siguiente:

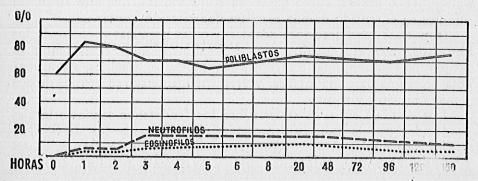
$$\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Poliblastos}} = \frac{80}{20} \text{ (gráfica 3)}.$$

En el contacto desencadenante de la sustancia exógena específica invierte los valores de la anterior relación, como se expresa a continuación:

$$\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Poliblastos}} = \frac{20}{80} \text{ (gráfica 6)}.$$

Bien entendido que los valores de la relación de los neutrófilos a los poliblastos suelen variar para cada sustancia, pero al invertirse en la desencadenante los poliblastos suelen tomar las mismas cifras que tenían los neutrófilos aproximadamente.

GRÁFICA 6.—Efectos de la reinyección de 0,2 c. c. de emulsión bacilar de Koch, indiluída, en inyección intraperitoneal.



La inyección desencadenante produce en el conectivo interesantes modificaciones, que fueron ya estudiadas por V. MÖLLENDORFF. En las investigaciones de PEKELIS se realizaron determinaciones horarias de las células del conectivo. A la primera hora de la desencadenante se observan escasas alteraciones citológicas; sólo los clasmatocitos, sin estar aumentados en número, exhiben un contenido de finísimas granulaciones desiguales, en violeta claro e irregularmente diseminadas en el citoplasma. Puede decirse que a las diez horas ha cesado ya la diapédesis de los granulocitos eosinófilos, los que aquí y allá, en largas cadenas, se sitúan a lo largo de los capilares sanguíneos; a las 12-16 horas, los eosinófilos son raros a lo largo de los vasos.

La precoz emigración por diapédesis de los eosinófilos es un hecho que nosotros hemos constatado también; estos corpúsculos, según nuestras observaciones, inician su salida de los capilares desde antes de los veinte minutos siguientes a la desencadenante, viéndose en las primeras horas largas filas de eosinófilos en torno a los capilares, formando contraste con la diapédesis de los neutrófilos, apenas perceptibles en el mis-

mo período de tiempo.

Hemos de llamar la atención que en un cavia en fase de eosinofilia por no importa qué sustancia, cuando se le produce una inflamación por una sustancia química cualquiera, en las primeras horas se observa en torno a los vasos una emigración casi exclusiva de eosinófilos, que a las 20 horas o algo antes es sustituída por otra emigración de neutrófilos casi exclusivamente; es decir, en el foco inflamatorio se fijan los eosinófilos de una manera inespecífica, como se fijan los colorantes y las partículas, según demostraron los estudios experimentales de LEWIS, RAMSDELL, OKUNEFF, KUSNETZOWSKY, MENKIN. A las 15-20 horas de la desencadenante, PEKELIS ha observado evidentes fenómenos plásticos en las células fijas del tejido conectivo, revelables por el aumento numérico de los clasmatocitos, cuyo tamaño es algo más reducido, presentando espacios violáceos en el citoplasma, ya descritos en los corpúsculos clasmatocitarios de los animales teñidos intra vitam. Muestran además tales corpúsculos, como describió PEKELIS, finísimas granulaciones, o gruesas como gotas, en color violeta, que este autor las significa en el sentido de una reacción de irritación celular.

Con estas modificaciones acontecen otras paralelas a cargo de los fibrocitos; estos corpúsculos acrecen sus dimensiones visiblemente; su citoplasma reacciona más o menos a los colorantes basófilos, adquiriendo a veces una basofilia intensa, y frecuentemente se ven grupos de dos

o más fibrocitos gigantes.

Los estudios experimentales sobre los fenómenos celulares locales producidos por la tuberculo-proteína, singularmente los de Smithburn y Sabin, Van Allen y Bickford, Sabin y Doan, Sabin, Doan y Forkner, Sabin, Miller, Doan y Wiseman, Miller, Doan y

FORKNER, han contribuído también al mejor conocimiento de las modificaciones citológicas acaecidas después de la reinyección desencadenante de la sustancia exógena. Con ser interesante, no obstante, hemos de prescindir de su exposición, dejando para otro lugar la ocasión de tratar algunos puntos sustentados por los autores citados. A nuestro objeto interesa, más que el complejo citoplástico puesto en marcha en el área de la desencadenante, cuando no se realiza por vía endovenosa, el estudio de ciertos corpúsculos celulares íntimamente ligados a la reacción alérgica local o general. Nos referimos a los que nosotros denominamos "células de alergia", las cuales serán tratadas en el capítulo siguiente.

Por salirse de los límites que nos hemos trazado en la presente obra, no trataremos del problema de la inflamación productiva granulomatosa o similigranulomatosa en relación con la alergia, y que tan de cerca se sitúa en la histopatología de los afectos infecciosos del hombre

y los animales.

CELULAS HISTIOCITARIAS DE ALERGIA

Con el nombre de células de alergia hemos agrupado ciertos corpúsculos celulares, más o menos diferenciados, a expensas de las células mesenquimatosas fijas—clasmatocitos, células reticulares y endoteliales y las llamadas células emigrantes en reposo o histiocitos de As-CHOFF—, cuya residencia normal es el tejido conjuntivo, las membranas serosas y los órganos hematopoyéticos. Constituyen las células de alergia un complejo citológico de células histioides, como las mastzellen y las plasmazellen, y de células sanguíneas como los eosinófilos, las mastzellen y las células irritativas de TÜRK, cuyas características principales pueden referirse a las siguientes proposiciones: primera, las células de alergia son elementos completa y definitivamente diferenciados, y cuando han alcanzado su definitiva madurez, pierden sus propiedades de segmentación; segunda, las células de alergia no proliferan en los cultivos: tercera, las células histioides de alergia no desempeñan una actividad útil en el fenómeno de la restitutio ad integrum en el proceso de la inflamación; cuarta, aun desconociéndose en realidad la función de los corpúsculos de alergia, si bien no puede afirmarse que desempeñan un papel determinado en la alergia, no obstante, entre ésta y aquellas células existen tan íntimas relaciones que su presencia indica con seguridad la existencia del estado de alergia y viceversa, esto es, que sin alergia no hay células de las condiciones indicadas, como se verá en el curso de este capítulo.

Las mastzellen y las plasmazellen, o células histiocitarias de alergia, son corpúsculos fijos (plasmazellen) o amiboides (mastzellen), no cromófilos intra vitam, como sus progenitores mesenquimatosos, y no ingresan en la sangre, sea en condiciones normales, sea al estado patológico, no obstante las aseveraciones de NAEGELI y otros. Los eosi-

nófilos son corpúsculos sanguíneos de alergia y a la vez histiocitarios accidentales, puesto que emigran por diapédesis en el área inflamatoria. No existe, pues, una eosinofilia local. Las células de alergia exhiben una intensa producción paraplástica en el citoplasma; en las plasmazellen y las células irritativas de TÜRK, el paraplasma se exhibe al estado difuso, que nosotros hemos designado con el nombre de "plastinización", mientras que en los eosinófilos y las mastzellen histioides y hematógenas el paraplasma adopta la disposición de gránulos, cuyas dimensiones, pero no su estructura, son aproximadamente las mismas en las dos especies celulares, con excepción de las mastzellen sanguíneas, en las que las granulaciones adoptan tallas muy diferentes en una célula misma. Los corpúsculos de RUSSELL, cuya génesis se realiza a expensas de las "células en espuma" ("Schaumzellen", de los autores alemanes), derivadas a su vez de los plasmazellen, como se admite hoy por una gran parte de los autores, son producciones o formaciones paraplásticas de los citados corpúsculos. Las células de alergia pueden ser producidas por la vía experimental, ya por efecto de una inflamación intensa o reiterada del tejido conectivo, ya por la reiteración de los contactos de antígenos y parantígenos, ya por la reinyección desencadenante única o seguida de ulteriores reinyecciones. El primer modo, el inflamatorio, consigue la producción local histioide de los corpúsculos de alergia (plasmazellen y mastzellen), y el segundo, o de reinyección desencadenante, logra una reacción general de eosinófilos y local, en la medula ósea, según nuestras investigaciones, de plasmazellen. He aquí esbozados los caracteres generales de las células de alergia.

Las reacciones paraplásticas exocelulares, concretamente la producción de sustancia fibrilar por las células laminares del tejido conectivo y la hiperqueratosis de las células del epitelio cutáneo, son de incluir entre los fenómenos de la alergia celular; ahora que la sustancia paraplástica se produce en las células normales del organismo, como las epiteliales y las laminares del tejido conectivo, y, por lo mismo, no pueden incluirse entre las células de alergia, aparte de que tienen encomendadas funciones específicas en el organismo normal, funciones, en fin de cuentas, que nada tienen que ver con las metabólicas y defensivas de las células mesenquimatosas y sus derivados citológicos. Las células epiteliales de los tegumentos y los fibrocitos del tejido conjuntivo reaccionan independientemente, si cabe, de las acciones defensivas y metabólicas del organismo; en este caso se trata exclusivamente de una defensa parcial de un tejido contra una agresión local que, en la mayoría de las veces, puede coordinarse con la reacción metabólicodefensiva general. No hay célula en el organismo que no reaccione al modo paraplástico contra acciones locales; la célula de mayor jerarquía del organismo, la neurona, ofrece también una reacción paraplástica frente a sustancias extrañas o afectos locales reiterados. Como formaciones paraplásticas de las neuronas pueden señalarse los granos osmiófilos o pigmentarios finos y gruesos de las células ganglionares (RAMÓN Y CAJAL), los granos morenos o melánicos de ciertas neuro-

nas del locus ceruleus, etc.

Las "células histioides de alergia" presentan una fuerte dispersión en el organismo, encontrándose siempre en los territorios del tejido conjuntivo, al menos por lo que se refiere a las mastzellen, que nunca llegan a constituir formaciones nodulares o granulomatosas. Por lo que concierne a las plasmazellen, las opiniones se hallan divididas, singularmente con respecto al plasmocitoma o mieloma de plasmazellen, puesto que unas admiten que son neoformaciones de plasmazellen de la medula ósea por metástasis linfática (URTUBEY), mientras que otras, como las de BERBLINGER, MAC CALLUM, SCHENNAN, SCHUTZ, SEX-SMITH y KLEIN, STUM, WEBER, WILLIAMS, EWANS Y GLYN, no se resuelven a decidir si los corpúsculos del mieloma plasmacelular son verdaderos mieloblastos o genuinas plasmazellen, ya que las diferencias entre las dos células serían más bien aparentes que objetivas (WILLIANS, SCHENNAN, EWANS y KLYN). WALLGREN no intenta decidir la polémica en un sentido o en otro, sino que considera a los corpúsculos del citado tumor como "células de mielemia". En nuestra opinión, los mielomas de plasmazellen están constituídos por corpúsculos, semejantes por su morfología aparente a las plasmazellen de CA-JAL, pero no son plasmazellen verdaderas. A lo sumo, estas células forman granulomas aislados, como admite URTUBEY, en donde las plasmazellen son abundantes y cuyo origen inflamatorio ha quedado establecido. Hemos de hacer notar en este lugar la facilidad con que se resuelve la discriminación de las plasmazellen por las simples apariencias morfológicas. NAEGELI y colaboradores y otros hematólogos admiten una variedad sorprendente de plasmazellen, a saber: linfoblásticas, linfocitarias y mieloblásticas. La reacción de las peroxidasas mediante nuestro método permite identificar las plasmazellen mieloblásticas con los promielocitos muy inmaduros de la medula ósea; la presencia de gránulos azurófilos en el citoplasma de las formas linfocitarias, hecho raro, según NAEGELI, habla en contra de su naturaleza de plasmazellen, y, finalmente, la forma linfoblástica no tiene una existencia real, ya que una observación atenta permite resolver que en unos casos se trata de una "célula irritativa" de TÜRK y otras de un linfocito grande, de citoplasma francamente basófilo y de núcleo linfocítico excéntrico, cuya semejanza fué ya observada por ROSENOW, que admitió también la opinión de NAEGELI, pues dice a este propósito dicho autor: "Las células plasmáticas (plasmazellen), que se encuentran raramente en la sangre, se confunden con facilidad con las formas de irritativas (de TÜRK)." Según nuestras investigaciones, es muy dudosa la presencia de las plasmazellen auténticas en la sangre

patológica.

Por lo que concierne a la dispersión de las "células sanguíneas de alergia", pueden admitirse dos grupos celulares: uno, constituído exclusivamente por los eosinófilos, y el otro por las mastzellen hematógenas y las células de TÜRK, según que su área de distribución sea intravascular y extravascular o solamente intravascular, respectivamente.

Los eosinófilos en la sangre constituyen eosinofilia general, y en los tejidos eosinofilia local. Las mastzellen no pasan al foco inflamatorio, no emigran por diapédesis de los capilares sanguíneos. De las células de TÜRK no se ha citado su presencia extravascular. De las "células histioides de alergia", las mastzellen presentan movimientos amiboides y las plasmazellen carecen de movimientos. Entre las "células sanguíneas de alergia", sólo los eosinófilos gozan de movilidad amiboide; las mastzellen y las células de TÜRK carecen de movimientos, o en todo caso son muy lentos y limitados. Una clasificación biológica de las "células de alergia", especialmente fundada en la actividad peculiar de cada una de ellas, no es posible en el momento presente. De un modo provisional ofrecemos la siguiente:

Células de alergia	Histioides	Amiboides No amiboides	Mastzellen. Plasmazellen.
	Sanguíneas	Amiboides	Eosinófilos. Mastzellen.
		No amiboides	Células de Türk.

En el capítulo precedente quedó expuesto lo referente a las relaciones entre los procesos inflamatorio y alérgico o de hipersensibilidad y lo referente a las reacciones celulares de la alergia en sus aspectos citoplástico y paraplástico, bien entendido que la hiperactividad citoplástica se manifiesta en los corpúsculos celulares fijos del género mesenquimatoso y en los clasmatocitos y los histiocitos del tejido conjuntivo, las células mesenquimatosas polimorfas del epiplón, las adventiciales de los vasos, las reticulares de los órganos hematopoyéticos en actividad normal postfetal y las endoteliales de los órganos hematopoyéticos y del hígado, mientras que las elaboraciones paraplásticas de secreción extracelular se fraguan en las células ya diferenciadas, como los epitelios cutáneos, los fibroblastos laminares del tejido conectivo, etc.

El primer contacto focal de la sustancia extraña, como ya se indicó también, determinaba una inflamación, caracterizada por la presencia de intensos fenómenos de citoplastia, polarizados, de una parte, en las células hematógenas inmigradas en el área inflamada, los linfocitos, cuya potencia prospectiva es realmente muy considerable, dado que dan en primera genealogía los poliblastos en el sentido de MAXI-MOW, a partir de los cuales se desenvuelven diferentes células patológicas, como los macrófagos, las células epitelioides y las células gigantes de LANGHANS, y, de otra parte, las células fijas mesenquimatosas producen derivados del mismo género, fibroblastos laminares y "células histioides de alergia", como las mastzellen y las plasmazellen, teniendo los dos grupos celulares primero la función reparadora del foco inflamatorio, esto es, la restitutio ad integrum, y el último grupo una

función probable en relación con la alergia.

Por último, se expuso la relación entre la cromopexia de las células fijas del tejido conectivo y, en general, de las células mesenquimatosas de todo el organismo, y el proceso activo de la sensibilización en vías de progresión revelable por el fenómeno descrito independientemente por CHLOPIN y por MAS Y MAGRO, dejando sentado que el óptimo de la hipersensibilidad o de la alergia se presenta cuando las células han podido desprenderse del almacenamiento péxico, porque entonces es cuando se puede provocar la prueba general de la anafilaxia con respuesta de "shock" mortal, o la local por la producción de una inflamación necrótica hemorrágica, cuyo paradigma es el fenó-

meno de ARTHUS.

Las "células histioides de alergia" no son todas igualmente sensibles a los estímulos del material exógeno. Desde luego, según nuestras investigaciones, nunca se acusa su presencia en pleno período de actividad de la primoinflamación en animal nuevo. Las mastzellen se presentan más precozmente, por ejemplo, a los pocos días de haberse terminado el proceso celular de reparación o de restitutio ad integrum. No obstante, la reiteración del ingreso de la sustancia exógena o la inflamación bacteriana subcrónica determinan ventajosamente las condiciones óptimas para la producción de similigranulomas o de verdaderos granulomas infecciosos, respectivamente, donde las mastzellen, más o menos numerosas, se sitúan en las proximidades de los vasos sanguíneos; ahora que cuando la esclerosis penetra en los territorios afectos, dichos corpúsculos quedan aprisionados entre los haces colágenos densos, si bien exhibiendo una viva movilidad amiboide. En los granulomas, las mastzellen se alojan entre las formaciones nodulares. En el linfogranuloma, la lesión específica carece de mastzellen, como es la regla en los granulomas, pero se sitúan en la región de la robusta cápsula de estas formaciones histopatológicas, insinuándose entre los densos haces colágenos. Las plasmazellen aparecen relativamente tarde, desde luego cuando la reacción de las mastzellen ha adquirido su mayor intensidad; esto no quiere decir que las manifestaciones de los dos corpúsculos sea un hecho simultáneo en una misma región para un estímulo determinado, porque sus procesos formativos son dispares y sus topografías distintas en numerosos casos. En los granulomas infecciosos, las plasmazellen se presentan en la misma formación célulogranulosa, a veces en cordones, como en la salpingitis gonocócica (CEELEN),

mientras que las mastzellen moran en los espacios intergranulomatosos o en el tejido escleroso perigranulomatoso, en donde nunca se observan las plasmazellen. Son frecuentes en el tejido conjuntivo laxo subcutáneo irritado por el ácido arsénico las mastzellen; precisamente es allí donde son raras las plasmazellen. En fin, las primeras faltan en la medula ósea normal y patológica, y las segundas a veces pueden constituir un grupo celular cuya cifra, en las condiciones de nuestras experiencias, ha podido alcanzar cerca del 3 por 100 de su citología. En la inflamación aguda suelen faltar las plasmazellen (CEELEN), pero no en la productiva crónica o subcrónica; tal es el caso de los granulomas infecciosos de la sífilis, la tuberculosis, la actinomicosis, la lepra, el escleroma, etc., del llamado tejido de granulación y de las neoplasias malignas, como el carcinoma, el sarcoma, etc. (BENNEY, FROMME).

Distintas, pues, deben de ser las condiciones de la alergia histioide cuando en unos casos, son las mastzellen y en otros las plasmazellen las células de la respuesta a los alérgenos. En los injertos de tejidos o de órganos normales, según las constataciones de MITSUDA, se produce una reacción de plasmazellen en el área de su implantación en el organismo, asociada a la diapédesis de eosinófilos a través de las paredes de los capilares sanguíneos, mientras que en torno a las digitaciones epiteliales del cáncer experimental del ratón se exhibe, según BIE-RICH, una reacción discreta de mastzellen, los que, con la sobreelaboración de fibras elásticas, constituyen la respuesta de la alergia tisular.

Finalmente, antes de terminar estas noticias previas, diremos que las condiciones especiales de las plasmazellen y las mastzellen, de una parte, en la inflamación producida por las sustancias exógenas o por los agentes de índole física, como la luz, el calor, etc., y de otra los efectos locales y generales de las proteínas, nos han inducido a considerar a aquellos corpúsculos no como células histioides de la reacción inflamatoria sencillamente, sino como corpúsculos con función biológica específica en relación con la sensibilización local y general que, como se ha expuesto anteriormente, sobreviene a consecuencia de la inflamación. Ni las plasmazellen ni las mastzellen intervienen en el proceso citoplástico de la inflamación; tampoco presentan una actividad determinada en la reparación del tejido afecto, ya que, como hemos constatado nosotros, estos corpúsculos se presentan cuando han mejorado las manifestaciones agudas de la inflamación experimental, surgiendo a modo de reacción tardía, cuando ya está en marcha la restitutio ad integrum y la citología del exudado está en la proximidad de la linfocitosis.

En fin de cuentas, las mastzellen y las plasmazellen, cuyo potencial prospectivo es negativo o desconocido, no participan de las fases activas del proceso inflamatorio, y su presencia en el área inflamada se

relaciona, con toda probabilidad, con una reacción hiperérgica simple, esto es, sin participación de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo, como acontece en los infiltrados hiperérgicos de eosinófilos, o sea células sanguíneas de alergia. Tan atenuada es la reacción hiperérgica histioide de mastzellen o de plasmazellen que, más que infiltrado, constituye un sembrado discreto de estos corpúsculos. No obstante, las plasmazellen pueden llegar a formar agrupaciones semejantes a los verdaderos infiltrados hiperérgicos de eosinófilos en los granulomas infecciosos de la sífilis, la tuberculosis, la actinomicosis, la lepra, el escleroma (CEELEN), o inflamatorios simplemente, en donde, según URTUBEY, dominan las plasmazellen, ya de un modo difuso, ya bajo la forma de nódulos bastante compactos. De esto resulta que las mastzellen se presentan distribuídas en las lesiones histopatológicas de un modo difuso, y las plasmazellen ofrecen una distribución más compleja, ya que unas veces es difusa, como las mastzellen, y otras nodular, existiendo transiciones entre ellas con vagas semejanzas con los infiltrados hiperérgicos de eosinófilos. Las plasmazellen, como hemos demostrado, experimentan modificaciones cualitativas (plasmazellen --- "schaumzellen" células espumosas --- corpúsculos de Rus-SELL) y cuantitativas por efecto de las proteínas; en efecto, el cavia sensibilizado por la albúmina (clara de huevo) y sometido después a desencadenantes parciales reiteradas a intervalos de 6-8 días, presenta una reacción de plasmazellen en la medula ósea, asociada siempre a eosinofilia medular y sanguínea. Es este el hecho fundamental de nuestra hipótesis, confirmada por MILLER, VAN ALLEN y BICKFORD, del Instituto de Rockefeller, de Nueva York, según la cual las plasmazellen de los órganos hematopoyéticos y del tejido conectivo son células de alergia. En lo que concierne a las mastzellen, existen sendas sugerencias en favor de sus relaciones con el estado de alergia; en efecto, BIERICH ha constatado una mayor resistencia al cáncer experimental del ratón, cuando los animales eran tratados simultáneamente por el ácido arsénico y el alquitrán, puesto que en este caso en torno a los cordones epiteliales neoplásicos de la profundidad existían numerosas mastzellen, de gran tamaño y de aspecto emigrante o amiboide. De los hechos y las sugerencias expuestas llegamos a deducir que la función de las mastzellen y las plasmazellen se relaciona directamente con la alergia; son, pues, células de alergia desde el punto de vista biológico.

1.—MASTZELLEN.

Las mastzellen histioides se encuentran en todos los mamíferos; al estado normal su número es verdaderamente reducido y su presencia tiene la misma significación que la reducida eosinofilia de la sangre normal; esto es, se relaciona con estados de subalergia provocados por la alimentación, por defectos de elaboración digestiva o de la absorción intestinal, por alteraciones mínimas del metabolismo y por la penetración de sustancias extrañas en el organismo por no importa la vía de ingreso. Son células polimorfas amiboides, de forma variable, según la actividad de las mismas: en las fases de descanso adoptan la forma redondeada y en las de actividad toman el aspecto polimorfo con expansiones citoplasmáticas amiboides. Entre las mastzellen histioides o corpúsculos del tejido conectivo y las mastzellen de la sangre, que, según nuestras observaciones, son granulocitos que han sufrido el proceso de la metacromasia, no existe relación de parentesco; son verdaderamente morfologías distintas por su génesis, su función y su localización. Esta discriminación fundamental fué iniciada por MAXIMOW. SCHREIBER y NEUMANN han identificado—sin fundamentos objetivos (MAS Y MAGRO)—las mastzellen histioides con los clasmatocitos de RANVIAR, basando su opinión en meros aspectos morfológicos deducidos de las granulaciones específicas y del polimorfismo citoplasmático. Las mastzellen se encuentran ya en el embrión (MAXIMOW). La localidad de las mastzellen es el tejido conjuntivo; se encuentran en todos los mamíferos, distribuídas de un modo ubicuo en el organismo (MAXIMOW); son numerosas en el perro y casi excepcionales en el conejo; entre estos extremos pueden situarse la rata, el hombre y el cavia en orden de más a menos (JOLLY). Las observaciones de ZIMMERMANN concernientes a la distribución de las mastzellen en los diversos tejidos y órganos del cavia han puesto de manifiesto que estos corpúsculos no se hallan en el tejido nervioso y faltan también, de acuerdo con nuestras investigaciones, en la medula ósea. Merece citarse el hecho observado por SSOLOWJEW concerniente a la presencia de las mastzellen en la intima de la aorta del hombre, que sólo es constante a partir de la edad de treinta años, estando relacionada con determinadas alteraciones, generalmente asociadas con el aumento de la sustancia fundamental conectiva; además, este autor identifica la reacción colorante de las mastzellen con la de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo.

La metacromasia especial de las mastzellen es debida, según SCHULTZ, a la presencia del ácido condroitinosulfúrico de MÖRNER y KRAWKOW, opinión profesada también por SSOLOWJEW; SCHAFFER es más explícito: en su opinión las mastzellen serían las portadoras de dicho ácido; SCHULTZ aceptó que la cromotropia se identifica con

la metacromasia-color rojo con el violeta de cresilo (Kressylviolet); puede ser revelada por los colorantes derivados del trifenilmetano, las tiazinas y la oxazina (violeta de genciana, violeta de metilo, tionina y el azul de toluidina, el azul de metileno, etc.) —, y se halla también en relación probable, según el citado autor, con la sustancia fundamental del tejido conjuntivo embrionario del feto o gelatinoso; la cromotropía es más intensa en las proximidades de los vasos sanguíneos de la placenta, en donde abundan los fascículos elásticos. SCHULTZ ha encontrado una reacción francamente metacromática en el estrato profundo de la piel de fetos humanos de 22 cm., que, en realidad constituye un "tejido conectivo embrionario", precursor del tejido adiposo. Las propiedades de metacromasia se observan también en la mucina y en la sustancia amiloide, y de ello deduce este autor que la metacromasia es debida a una sustancia de naturaleza mucoide, la cual han creído revelar en el conectivo fibrilar CHITTENDEN y GIES. Dejamos de lado esta compleja cuestión de la metacromasia, cuya relación con la función de las mastzellen, si no demostrada, al menos probable en el sentido de aceptar como secreción paraplástica la cromotropia, como parece deducirse de los trabajos de ASCHOFF, SALTI-KOFF, HUECK, STUMPF, los cuales estiman la "degeneración mucosa" como reacción metacromática de los vasos sanguíneos de la arterioesclerosis.

HIGUCHI ha hallado un importante aumento del número de las mastzellen en el carcinoma de la mama, en las mastitis y en los estados funcionales secretorios, contrariamente a las tumoraciones benig-

nas y las esclerosis de la mama.

GREGGIO ha investigado el comportamiento de las mastzellen en las contusiones, las heridas y las quemaduras mediante el empleo del método experimental. En general, desaparecen del sitio de la necrosis traumática. En las contusiones sólo acusan su presencia de un modo tardío en la zona cicatrizal, y faltan en el foco necrótico traumático. En las heridas asépticas, cuando no existe separación de sus labios, no se encuentran en la zona de reacción inflamatoria, pero el número de las mastzellen está algo aumentado en la vecindad de los vasos sanguíneos; si existe separación de los labios de la herida, faltan los citados corpúsculos, que aparecen tardíamente en los alrededores de la cicatriz. En general, el comportamiento de las mastzellen no ofrece ninguna complejidad: desaparecen de la zona de reacción en las heridas asépticas e infectadas, suelen faltar en la misma cicatriz y aumentan en torno a los vasos sanguíneos. Las investigaciones de BIERICH, mediante la administración parenteral de pequeñas dosis de ácido arsénico en el conejo y el ratón blanco, parecen demostrativas. En este animal, la administración diaria de 0,1 mg., en tratamiento crónico o subcrónico, produce en el sitio de la inyección la hiperplasia de la piel, con

aumento de los estratos de células epiteliales desde dos, que es lo normal, a cinco o diez; el conectivo subepitelial reacciona también, esto es, se produce un aumento de la sustancia fundamental, con tumefacción de sus fibrillas e incremento del número de las mastzellen y de las fibrillas elásticas. La reacción conjuntiva, determinada por el ácido arsénico, tiene efectos inhibitorios o retardatarios con relación al cancer inoculado. También los rayos X a dosis excitantes causan un aumento local de las mastzellen (BIERICH). Cuando en el ratón blanco se combinan los efectos del alquitrán, el arsénico y los rayos X, se produce con gran frecuencia la cancerización experimental en dos estadios, según BIE-RICH: en el primero, aumenta el número de los estratos epiteliales, de las mastzellen y de las fibrillas elásticas, y en el segundo, las digitaciones epiteliales se propagan en profundidad hacia el conectivo, en el que ocurren importantes alteraciones, siendo las más importantes la destrucción de las fibrillas elásticas y la desaparición de las mastzellen. En estos experimentos las mastzellen tienen la significación de células de defensa o de inmunidad.

Los trabajos de PEKELIS pusieron de manifiesto evidentes modificaciones de las células del tejido conectivo después de la desencadenante, que von MÖLLENDORFF calificó de simples alteraciones de grado, ya se trate de colorantes vitales, ya de proteínas. Aquel autor estudió las variaciones horarias de la reacción conectiva determinada por la inyección desencadenante. A las diez horas casi ha cesado la diapédesis de los eosinófilos, de tal modo que a las doce-dieciséis horas ya no se encuentran acúmulos de tales corpúsculos junto a los vasos sanguíneos. A las quince-veinte horas hay un evidente aumento de los clasmatocitos, los cuales experimentan determinadas modificaciones, como el aumento numérico de los mismos y la presencia de una discreta modificación de sus granulaciones azurófilas, un sencillo aumento de las mismas, al que el autor concede importancia, en los efectos de irritación del tejido conjuntivo. No obstante, la minuciosa descripción de las modificaciones de las células del tejido conjuntivo, PEKELIS no menciona el comportamiento de las mastzellen, lo cual ha sido objeto de estudios experimentales e histocitológicos por nuestra parte. En el cobaya, en coloración vital óptima por el azul de pirrol, el epiplón muestra un retículo de mallas irregulares, formado por el cuerpo y las expansiones de las células polimorfas mesenquimatosas en hiperactividad péxica, siendo a veces tan denso que, más que retículo, parece un sincicio, cuyas células dejan entre sí espacios claros. En general estas células adoptan un dispositivo similiar al descrito por MARCHARD en el epiplón de fetos de vaca de 13 centâmetros. Entre las células mesenquimatosas se observan, más o menos abundantes, ciertas células de tipo histioide, redondas, como las células emigrantes en reposo, de MAXIMOW. Tanto las células polimorfas como los histiocitos muestran

un fuerte y denso almacenamiento granulopéxico que oculta el núcleo y se extiende a las más finas expansiones citoplasmáticas. Aquí y allá se ve alguna mastzellen, siempre en número escaso, que exhibe las características granulaciones metacromáticas teñidas en lila por el Giemsa, mientras que las granulaciones vitales exhíbense en color azul. Ahora bien: si el cobaya teñido intravitalmente, como se ha expuesto, recibe una invección desencadenante de albúmina (clara de huevo), a la dosis de 0,1 c. c. y a los seis-diez días se reitera, pero en cantidad de 2 c. c. de clara de huevo, sacrificando el animal por el cloroformo a las veinticuatro-cuarenta y ocho horas, y sometiendo finas películas de epiplón al método de coloración de PAPPENHEIM-GIEMSA y diferenciación breve en ácido pícrico, se observa idéntica imagen descrita anteriormente por lo que concierne a las células polimorfas y los hitiocitos pirrolófilos y aumento del número de las mastzellen, cuyos tamaños son diferentes, puesto que hay elementos grandes y pequeños, siendo más abundantes los primeros. Existen transiciones entre las células mesenquimatosas pirrolófilas y las mastzellen grandes y polimorfas, con expansiones citoplasmáticas. Las mastzellen predominan en la proximidad de los vasos sanguíneos. En lo que concierne al número y variedades de las células emigrantes en reposo, de MAXI-MOW, no se nota una variación sensible. Junto al aumento de las mastzellen se percibe también la presencia de eosinófilos, unas veces, las más, dispersos aquí y allí y otras, las menos, constituyendo infiltraciones o infiltrados. Ahora bien: la coexistencia de la reacción histioide de mastzellen y la sanguínea de eosinófilos tiene una significación alérgica evidente; por tanto, la presencia de los eosinófilos en el área inflamada (la serosa peritoneal) sirve para calificar la reacción de las mastzellen, del mismo modo que nos sirvió para determinar el papel biológico de las plasmazellen como células de alergia. La reacción infiltrativa o dispersiva de los eosinófilos en los tejidos indica una alergia local, como se verá en su lugar. Ahora bien, si coinciden la eosinofilia local y la reacción también local de mastzellen, su significación debe ser-y, en efecto, es-la misma. De aquí se desprende que un aumento numérico de las mastzellen en el área inflamada se relaciona con una manifestación de la alergia local.

2. — PLASMAZELLEN.

Si en 1903, según VERATTI, no se sabía el papel que las plasmazellen tenían en la inflamación, este desconocimiento persistió largo tiempo. En un trabajo publicado por nosotros en 1928, y luego, en trabajos posteriores, singularmente la monografía que publicamos en Virchow's Archiv, en 1929, expusimos amplia aportación al estudio de la morfología, la génesis y la función de las plasmazellen. Desde entonces la significación de estos corpúsculos en los fenómenos tisulares de la alergia quedó demostrada. Las investigaciones de MILLER (1931) y de VAN ALLEN y BICKFORD, del Instituto Rockefeller, de Nueva York, confirmaron las nuestras, según las cuales las plasmazellen son células de la alergia histioide. Además, MILLER, en 1931, llegó a las mismas conclusiones que nosotros publicamos en 1928, esto es, que las plasmazellen no derivan de los linfocitos, como se ha venido diciendo por una gran mayoría de los autores, sino de las células mesenquimatosas.

Queremos recordar sumariamente las opiniones de algunos autores acerca de la función o el papel biológico de las plasmazellen: ENDER-LEN y JUSTI, FOÁ, DUVAL, se abstienen de emitir una opinión sobre el particular, ya que, según ellos, es totalmente desconocida la función de estos corpúsculos. Para BUCK, desempeñan una función secretoria; RAMÓN Y CAJAL, MARSCHALKÓ y BÖKMANS admitieron que eran corpúsculos destinados a transformarse en fibroblastos, hecho no demostrado. Las plasmazellen son células completamente diferenciadas, y, por lo mismo, no pueden ser progenitoras de otras células. Las plasmazellen, según las observaciones de GREGGIO y las nuestras, faltan en el feto y el recién nacido; son corpúsculos que surgen después del nacimiento y en los tejidos adultos; en opinión de GREGGIO, acusan su presencia a consecuencia de procesos inflamatorios o simplemente irritativos. En el feto pueden aparecer las plasmazellen por efecto de infecciones variadas, principalmente las granulomatosas o similigranulomatosas (MAS Y MAGRO). En la medula ósea es constante la presencia de las plasmazellen, aceptándose por los autores que estas células forman parte de su estructura normal; solamente DANTSCHAKOFF refiere hallazgos de plasmazellen en la medula ósea del pollo en incubación. A este asunto hemos dedicado nosotros varios trabajos a partir de 1928; de ellos expondremos una noticia sumaria en su lugar.

Hemos de consignar que las condiciones que determinan la reacción de mastzellen son distintas de las que causan la de plasmazellen, como ya quedó expuesto en otro lugar. Los ganglios linfáticos entre los órganos hematopoyéticos constituyen el punto crucial de ambas reacciones celulares; en los ganglios linfáticos normales se encuentran mastzellen, predominantemente en su anmazón conjuntivo, y plasmazellen, ciertamente en número insignificante, en los cordones medulares; en la medula ósea faltan las mastzellen y son constantes las plasmazellen. Esta circunstancia nos presta las condiciones más favorables para la investigación de la reacción pura de plasmazellen (MAS Y MAGRO). Si se provoca una inflamación aséptica de la medula ósea por inyección de colargol a través de una punción ósea, realizada a la altura de la parte media del fémur, el examen histopatológico, llevado a cabo

algunos días después de haber cesado los fenómenos agudos, demuestra una hiperactividad en las células del retículo y en los endotelios de los sinusoides, sin que se haga presente ninguna mastzellen histioide.

MARTINOTTI clasificó las plasmazellen por su aspecto y sus dimensiones: 1. Plasmazellen pequeñas, que comprenden las pl. de PAP-PENHEIM, las pl. jóvenes de UNNA y las formas incompletas de las pl. de ENDERLEN y JUSTI. 2. Plasmazellen típicas, de tamaño mediano, del tipo JADASSOHN-MARSCHALKÓ. 3. Plasmazellen grandes linfocitarias, entre las que pueden incluirse las pl. linfoblásticas de SCHRID-DE y NAEGELI, las pl. linfadenoides y linfoleucocitoides de PAPPENHEIM, cuyas dimensiones son mayores que las de las plasmazellen típicas (células cianófilas de RAMÓN y CAJAL) y cuya estructura nuclear es linfocitaria. 4. Plasmazellen grandes mononucleares, en las que se incluyen las formas esplenoides de PAPPENHEIM, con estructura nuclear monocitaria.

Existe un lamentable confusionismo en lo que se refiere a las plasmazellen; autores como MARTINETTI, NAEGELI, por no citar otros, incurren en el error de considerar como plasmazellen a todos los corpúsculos con citoplasma basófilo y núcleo excéntrico; NAEGELI, por ejemplo, confunde las plasmazellen con las células de TÜRK cuando dice: "Tales células (las plasmazellen), fueron encontradas primeramente en la sangre por TÜRK en las enfermedades infecciosas y las designó como formas de irritación." Nuestras observaciones, realizadas en las más variadas condiciones, normales, experimentales y patológicas, son enteramente contrarias a la existencia de grupos y tipos de plasmazellen, deduciendo que sólo hay una especie celular a la que se pueda aplicar la descripción que dió su descubridor, RAMÓN Y CAJAL, en 1890, completada por las aportaciones de UNNA, WALDEYER y MARSCHALKÓ. Todas las morfologías celulares que no cumplan exactamente los caracteres descriptivos de los citados autores deben de rechazarse como no plasmazellen.

Las plasmazellen se ofrecen a la observación bajo dos formas: redonda y espumosa, vagamente polimorfa. Representan dos aspectos funcionales; la forma redonda corresponde al estado quiescente de reposo y de actividad restringida, y la forma espumosa, vagamente polimorfa, traduce la hiperfunción, la hiperactividad de los citados corpúsculos, que termina en una especie de dehiscencia, cuyo resultado es la liberación de los corpúsculos de RUSSELL. Entre la forma redonda y la espumosa existen numerosas transiciones morfológicas. Las plasmazellen quiescentes son densamente hiperbasófilas, con halo claro perinuclear y con núcleo en rueda, constituído por tres o cuatro gruesas masas de cromatina en la periferia nuclear y una masa redondeada cromatínica central. La aparición de pequeñas vacuolas, profundamente excavadas, correctamente redondas y limpiamente incoloras, se relacio-

na con la actividad de estos corpúsculos, tanto mayor cuanto más abundante sea el número de las vacuolas y mayor su tamaño. La máxima vacuolización, conformada por vacuolas grandes, está representada en las llamadas "células espumosas", o "schaumzellen" de los autores alemanes, que constituyen los precursores inmediatos de los corpúsculos de RUSSELL. La actividad celular puede limitarse simplemente a la producción de algunas vacuolas en el seno del citoplasma hiperbasófilo (fenómeno de la "plastinización" de MAS Y MAGRO) o, por el contrario, aumentar progresivamente y terminar en los corpúsculos de RUSSELL, que representan la máxima hiperactividad.

Hasta nuestras investigaciones, realizadas en 1928, no existían pruebas objetivas de la génesis de las plasmazellen. CAJAL las derivó de las células embrionarias de las proximidades de los vasos sanguíneos. RIBBERT FOÁ, de los linfocitos del conectivo y en general del linfocito, que es la opinión más aceptada, pero cuyos fundamentos residen en meras apariencias producidas por los métodos de la hematoxilina y de la plata, que frecuentemente manifiestan estructuras nucleares vagamente radiadas; y si a esto se agrega una mayor o menor

excentricidad del núcleo en la célula, el parecido es mayor.

Creemos nosotros que el método de Giemsa es el más fiel para revelar la naturaleza total de las plasmazellen; lo utilizamos corrientemente con éxito y lo recomendamos por la pureza de sus imágenes celulares. Es en la medula ósea donde mejor se pueden realizar las investigaciones más fructuosas y fecundas sobre la génesis de las plasmazellen, a condición de emplear pequeños animales, como el cavia, en óptima coloración vital por el azul de pirrol. En 1928 dimos el siguiente esquema genético:

CÉLULAS DEL RETÍCULO o mesenquimatosas, con finos gránulos pirrolófilos.

CÉLULAS MONOCITOIDES o redondas, con gránulos finos y gruesos pirrolófilos.

Y CÉLULAS HIPERBASÓFILAS sin gránulos pirrolófilos.

Fases de maduración.

- I. Formas hiperbasófilas homogéneas.
- II. Formación de vacuolas.
- Formas espumosas o dehiscentes y liberación de los corpúsculos de Russell.

En 1937 reemprendimos la cuestión de la génesis de las plasmazellen, utilizando para ello cobayas en coloración vital óptima, y post

mortem, la coloración por el Giemsa. Pudimos observar la célula precursora inmediata de estos corpúsculos; era un elemento del tamaño de las plasmazellen maduras, cuyo citoplasma era débilmente basófilo y contenía numerosas granulaciones pirrolófilas vitales. Por pérdida de las granulaciones vitales y aumento de la basofilia citoplasmática devenía plasmazellen en primera fase de maduración, como queda expuesto en el anterior esquema genético. En el epiplón, la génesis se verifica del mismo modo. Ahora bien, entre la célula redonda pequeña y la célula mesenquimatosa polimorfa pirrolófila hay suaves transiciones, lo mismo que entre ésta y la célula mesenquimatosa fija también pirrófila. MILLER, del Instituto Rockefeller, en 1931, publicó sus observaciones favorables a la génesis de las plasmazellen a expensas de las células mesenquimatosas, confirmando esencialmente nuestras aportaciones al tema, si bien este autor no demuestra de un modo objetivo su opinión; por lo demás, con la excepción de los ganglios linfáticos, MILLER hizo sus exploraciones en la medula ósea y en el omento, como

Dadas las singulares condiciones que ofrece la medula ósea para el estudio citológico de las plasmazellen, pensamos utilizar el método experimental, empleando cobayas teñidos intra vitam y animales normales, con el objeto de investigar la función específica de estos corpúsculos, máxime teniendo en cuenta los fracasos hasta entonces habidos por el empleo de la inflamación del tejido conjuntivo y las serosas, como en los experimentos de GREGGIO. Según este autor, en las contusiones las plasmazellen se localizan en el tejido normal limitante con la zona traumatizada, y su aparición empieza al cuarto día del trauma; el máximo ocurre el día octavo y desaparecen a las dos semanas. Lo mismo ocurre en las heridas de bordes o labios no separados; en efecto, las plasmazellen revelan su presencia hacia el cuarto día (piel y córnea) o el quinto día (riñón) en torno al foco traumático; nunca en su interior. Se alcanza el máximo de la reacción entre siete y diez días. En todos los casos se sitúan las plasmazellen en la vencidad de los vasos sanguíneos. Si los labios de la herida se separan, la reacción ocurre del mismo modo, alojándose las plasmazellen en los límites del tejido sano, precisamente en el tejido de reacción. Su presencia se manifiesta a los cuatro días y aumenta su número entre el décimo y el duodécimo días, situándose también en la proximidad de los vasos sanguíneos, cuyas ramificaciones siguen. Estos corpúsculos faltan en la . cicatriz. En las quemaduras se observan análogos fenómenos reactivos de plasmazellen. Era preciso, pues, adoptar unas condiciones y un método distinto de experimentación, con el fin de resolver el papel biológico de las plasmazellen. La medula ósea nos dió la oportunidad experimental, y los métodos de coloración intra vitam y de teñido postvital por el Giemsa las vías de acceso, las cuales nos condujeron a los

resultados que sumariamente vamos a exponer, no sin advertir antes que los hechos publicados en 1928 fueron confirmados por MILLER (1931) y por VAN ALLEN y BICKFORD (1932), del Instituto Rockefeller, de Nueva York. En nuestros experimentos utilizamos cobayas de 300-450 gramos, los cuales, una vez sensibilizados por inyección intraperitoneal de 1-2 c. c. de clara de huevo, fueron teñidos intra vitam por inyecciones intraperitoneales reiteradas de azul de pirrol hasta alcanzar una coloración vital óptima; sólo entonces se sometía a los cobayas a la reinyección de clara de huevo (inyección desencadenante). En veces, la sensibilización se realizaba alternando con la coloración vital.

Primera serie experimental (1).—Inyección desencadenante a los dieciséis días de la sensibilizante. Animales no teñidos vitalmente. Dosis de la desencadenante: 0,1 c. c. Resultados: ningún fenómeno patológico. Cavias muertos por el cloroformo a diversas horas. A las cuatro horas de la desencadenante: en sangre, hasta 9 eosinófilos por 100, y en medula ósea, aumento proporcional de eosinófilos y plasmazellen, cuya relación deviene 2:1; raras células espumosas y muy raros corpúsculos de RUSSELL. A las veintidos horas: en sangre, 39 eosinófilos por 100, y en medula ósea los eosinófilos son casi los granulocitos predominantes, mientras que la cantidad absoluta de las plasmazellen continúa en incremento; la relación de eosinófilos a plasmazellen suele ser de 5:2 ó de 8:1, según los casos; son más numerosas las células en espuma y los corpúsculos de RUSSELL, cuyo número, claro es, es considerablemente menor que el de las plasmazellen. A las treinta horas: en sangre, 31 eosinófilos por 100, y en medula ósea también muy numerosos; la cantidad absoluta de las plasmazellen está también aumentada y la relación de eosinófilos a plasmazellen varía entre 5:2,5 y 9:2; presencia de células espumosas más acusada y lo mismo de los corpúsculos de Russell; algunas plasmazellen, desde luego en proporción muy reducida, muestran dos o tres núcleos típicos radiados.

Segunda serie experimental.—Inyección desencadenante a los dieciséis días de la sensibilización. Cobayas teñidos intra vitam por el azul de pirrol. Inyección simultánea de 0,1 c. c. de clara de huevo y 2 ctgs. de sulfato de atropina. Sin fenómenos patológicos. Muerte por cloroformo, a diversos intervalos de tiempo, de los animales de experiencia. A las cuatro horas: en sangre, 20 por 100 de eosinófilos,

io

lo

la

ca

se

ia

1-

n

ıs

e

⁽¹⁾ Mielograma normal. Para determinar la relación entre eosinófilos y plasmazellem se tienen en cuenta las cifras de los últimos en 100 cosinófilos contados o se investiga su proporción por campos microscópicos; esto último es menos exacto, pero da una idea aproximada de aquella relación. Normalmente, aquella relación es de 1: 1. Por campo microscópico pueden hallarse 0,2-0,5 eosinófilos y plasmazellen. No obstante sus defectos, puede aceptarse aquella relación como módula que nos informa de las modificaciones cuantitativas de los mismos en la reacción alérgica.

y en medula aumento absoluto de eosinófilos y plasmazellen, cuya relación es de 3:1; ausencia de corpúsculos de RUSSELL; aumento del número de progenitores de plasmazellen, especialmente las formas redondas con granulaciones vitales; no aparecen células espumosas ni corpúsculos de RUSSELL; además, mitosis en los progenitores de las plasmazellen. A las veinticuatro horas: en sangre, 50 eosinófilos por 100, y en medula ósea numerosos eosinófilos y evidente aumento de plasmazellen; la reacción de eosinófilos a plasmazellen, es de 5,2 2-8:2; algunas células espumosas y corpúsculos de RUSSELL. A los nueve días: en sangre, 12 eosinófilos por 100, y en medula ósea disminuída la cantidad de éstos y de las plasmazellen, cuya relación es de 5:2,5; además, mitosis en los progenitores de las plasmazellen, células espumosas y corpúsculos de RUSSELL.

Tercera serie experimental.—Inyección desencadenante a los catorce días de la sensibilización. Intraperitoneal: 0,5 c. c. de clara de huevo, 3 ctgs. de sulfato de atropina y una mezcla de 3 mgrs. de saponina y de 4,5 mgrs. de colesterina purísima—según nuestra experiencia, esta mezcla no hemoliza como la saponina, aisladamente—. Resultado: "shock" mortal. En sangre, ausencia de eosinófilos y lo mismo en medula ósea, en donde las plasmazellen no muestran tampoco un au-

mento sensible.

Cuarta serie experimental.—A los dieciséis días de la sensibilización, reinyección desencadenante de 0,1 c. c. de clara de huevo. Tres días más tarde, inyección intraperitoneal, como la desencadenante, de 2 c. c. de clara de huevo. Sin fenómenos patológicos. Cobayas sacrificados por cloroformo tres días después. En sangre, 52 eosinófilos por 100, y en medula ósea numerosos eosinófilos y plasmazellen, cuya relación es de 12:2,8. Las células en espumas y los corpúsculos de RUSSELL son abundantes.

En las series experimentales anteriores, ya publicadas hace unos

veinte años, se demuestran los siguientes hechos:

Primero. La inyección desencadenante de albúmina de huevo determina simultáneamente una eosinofilia en medula ósea y sangre y un aumento numérico de las plasmazellen de la medula ósea, siendo el aumento de la cifra de los eosinófilos mayor que la de las plasmazellen, como era de prever; por lo tanto, la razón de la relación de eosinófilos a plasmazellen aumenta.

Segundo. Con el aumento de las plasmazellen se verifica también

el de las células espumosas y de los corpúsculos de Russell.

. Tercero. Si se impide la eosinofilia de la medula ósea por la saponina, no obstante la inyección desencadenante de 0,5 c. c. de clara de huevo, dosis alta relativamente, no se produce ni eosinofilia ni aumento de las plasmazellen en la medula ósea; en estas condiciones faltan las células espumosas y los corpúsculos de RUSSELL.

Cuarto. La condición óptima de la eosinofilia y del aumento de las plasmazellen, incluídas las células espumosas y los corpúsculos de RUSSELL, es la reinyección de alta dosis de albúmina después de la des-

encadenante, es decir, practicada en período de antianafilaxia.

De estas experiencias se deduce que existe un perfecto paralelismo entre las modificaciones alérgicas de los eosinófilos y las plasmazellen. Ahora bien, si los eosinófilos tienen la jerarquía de células de alergia, precisa concederla también a las plasmazellen de la medula ósea y en general a las plasmazellen del organismo. Estos hechos tuvieron ulterior confirmación en los trabajos de MILLER (1931) y de VAN ALLEN y BICKFORD (1932), del Instituto Rockefeller, de Nueva York. En efecto: MILLER, sirviéndose de la tuberculoproteína, obtuvo en el conejo un aumento de plasmazellen en el omento, ganglios linfáticos y medula ósea, y VAN ALLEN y BICKFORD lograron análogos efectos por la inyección de tuberculoproteína en los espacios subaracnoideos.

En los experimentos de los citados autores, la presencia de las plasmazellen puede referirse a los efectos de la inflamación regional, puesto que la tuberculoproteína actúa también de un modo local o regional. En los nuestros no, porque la inyección se hizo por vía intraperitoneal en todos los experimentos y el efecto del aumento de las plasmazellen se presentó en la medula ósea, en la que no pudieron manifestarse los fenómenos directos inflamatorios. De consiguiente, si en los experimentos de MILLER y de VAN ALLEN y BICKFORD la presencia de los citados corpúsculos puede referirse, en parte, a la inflamación, en los nuestros los hechos del aumento de las plasmazellen sólo se pueden relacionar con la alergia. Puede afirmarse, pues, que las plasmazellen son "células histioides de alergia", porque su aparición sólo depende de un fenómeno de alergia.

Las mastzellen y las plasmazellen no pertenecen a la misma jerarquía de la alergia celular histioide. Las mastzellen ofrecen aún evidentes vestigios de células mesenquimatosas movilizadas, puesto que su mismo aspecto morfológico indica sus propiedades amiboides activas, mientras que las plasmazellen, verdaderaa células leucocitarias, extrasanguíneas, especialmente por el hecho de constituir células intrínsecas de la medula ósea, son corpúsculos de mayor categoría jerárquica en la alergia, como lo demuestra la pérdida de la movilidad amiboide, la ausencia de granulaciones paraplásticas clasmacitoides y la presencia del citoplasma en hiperplastinización, un fenómeno citoplasmático que sólo se observa en las células progenitoras de los eritrocitos y los granulocitos, y al estado patológico, en las células irritativas de Türk de

la sangre.

CELULAS SANGUINEAS DE ALERGIA

La administración parenteral de clara de huevo, suero de caballo y, en general, de proteínas, cuando se realiza según el modo anafiláctico, o sea en dos fases, una de sensibilización y otra de reinyección desencadenante o de anafilaxia, determina la aparición de eosinófilos, a veces mastzellen y células irritativas de TÜRK. Tales corpúsculos, que no representan una actividad especial en la sangre normal y patológica (infecciones, parasitosis, enfermedades por virus, intoxicaciones), son los representantes del fenómeno alérgico en marcha; son, en una palabra, "células sanguíneas de alergia". Unos corpúsculos, como las "células irritativas" de TÜRK, constituyen la manifestación primordial y precoz de una alergia sanguínea en fase inicial, y los eosinófilos y las mastzellen (mastleucocitos) tienen la significación de una alergia lograda, definitiva, con significación unas veces de infiltrado regional inflamatorio hiperérgico y otras de fase preliminar de la inmunidad, cuyos paradigmas respectivos se ofrecen en el infiltrado hiperérgico de la tuberculosis pulmonar y la eosinofilia de las enfermedades eruptivas.

1.—CÉLULAS IRRITATIVAS DE TÜRK.

Las células irritativas ("Reizungsformen") de TÜRK son corpúsculos de aspecto linfoide y de citoplasma hiperbasófilo (hiperplastinización, de MAS Y MAGRO), frecuentemente con algunas vacuolas. La densidad de su citoplasma revela su actividad paraplástica. Por parte de HANAU, FERRATA y SABRAZÉS, las plasmazellen y las células de TÜRK se ha admitido que son corpúsculos diferentes. A este propósito ha expuesto PAPPENHEIM que, así como de los linfocitos y las células linfoides del tejido conjuntivo producen genéticamente plasmazellen,

las células linfáticas de la sangre generan células de TÜRK. Como queda ya indicado, las plasmazellen no derivan de los linfocitos, sino de las células mesenquimatosas (MAS Y MAGRO, MILLER, VAN DER ALLEN y BICKFORD); la hipótesis de PAPPENHEIM y otras semejantes, fundadas en el mismo hecho, quedan, pues, excluídas. No se tienen noticias ciertas acerca del origen de las células de TÜRK; se sabe que aparecen en la sangre con motivo de diversos procesos infecciosos. FERRATA ha observado que estos corpúsculos se presentan en la sangre frecuentemente asociados a los mielocitos. En nuestra opinión, son promielocitos patológicos que han perdido sus granulaciones específicas y las características reacciones granulosas de oxidasas y peroxidasas, y cuyo citoplasma ha aumentado de densidad en virtud de una reacción paraplástica similar a la de las plasmazellen, por lo que no es de extrañar que en ciertos estados patológicos, como sarampión, rubeola, escarlatina, viruela, etc., ofrezcan cierto aspecto vago de plasmazellen, en fin de cuentas, de corpúsculos, que NAEGELI ha identificado como verdaderas plasmazellen de la sangre, sin que nada justifique esta opinión.

La sustancia paraplástica de las células de TÜRK ofrece ciertas analogías con la de las granulaciones eosinófilas de reacción hiperbasófila. En el sarampión y en la viruela, en veces, pueden observarse verdaderas células de TÜRK, cuyo citoplasma dibuja vagamente el mosaico hiperbasófilo de los promielocitos eosinófilos muy inmaduros. No nos atrevemos por el momento a comprender las células de TÜRK como promielocitos patológicos desprovistos totalmente de oxidasas y peroxidasas, pero podemos afirmar que son células de origen mieloide en

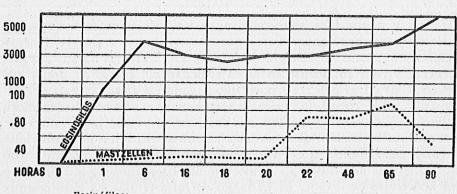
relación con la progenie de los granulocitos.

La investigación hematológica en las enfermedades infecciosas ha podido fijar la aparición de las células de TÜRK. Cuando las enfermedades han llegado a la fase de iniciación de la monocitosis, entonces o un poco antes aparecen las células de TÜRK, como ya ha quedado indicado en una obra precedente. La cifra de la fórmula leucocitaria, por lo que se refiere a las células de TÜRK, es siempre pequeña y oscila entre 0,1 y 6 por 100, que constituyen los valores extremos centesimales de estos corpúsculos. Estos pueden significarse como verdaderas "células sanguíneas" de alergia; en efecto, DUPERIÉ las ha encontrado frecuente y constantemente en la enfermedad del suero, en donde no son raras las cifras del 5-10 por 100, llegando a alcanzar hasta el 14 por 100. En el cobaya no existen corpúsculos exactamente identificables con las células de TÜRK; no obstante, nosotros hemos logrado provocar la aparición de grandes elementos linfoides hiperbasófilos de citoplasma grande, que en principio reputamos como megalolinfocitos, pero que una observación ulterior nos ha permitido identificarlos con las células de TÜRK. El hallazgo de tales células ha sido constatado también por JIMÉNEZ ASÚA en un trabajo acerca de la sangre

en la tuberculosis. El megalolinfocito se presenta en el cobaya cuando, por repetidas inyecciones de emulsión bacilar o de tuberculina, se alcanza una alergia determinada. Por esta circunstancia y por la consideración arriba expresada, según la cual las células de TÜRK son promielocitos patológicos, posiblemente eosinófilos, hemos deducido que existe una relación estrecha entre dichos corpúsculos y la alergia consecutiva a las infecciones, en la que, si no tienen el valor demostrativo de la eosinofilia, constituyen la iniciación de la alergia como proceso biológico, cuyos comienzos se sitúan en los repetidos contactos de las bacterias patógenas con el organismo.

2.—Mastzellen hematógenas.

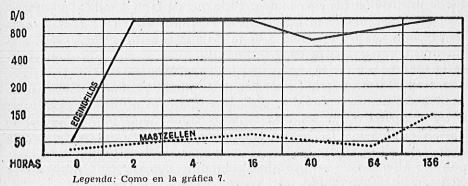
La significación de las mastzellen de la sangre constituye uno de los problemas de la hematología. Dejando de lado a todas las cuestiones relativas a las mismas, vamos a exponer, siquiera de una forma breve, algo relacionado a su génesis y su significación, de acuerdo con nuestras investigaciones. En la medula ósea del hombre y de los mamíferos no existen verdaderos progenitores inmaduros de las mastzellen. Todas las células granulocíticas, maduras e inmaduras, de la medula ósea toman granulaciones de oxidasas y de peroxidasas frente a los reactivos de las mismas; nunca hemos observado en el tejido mieloide mastzellen inmaduras con mayor o menor abundancia de tales granulaciones. En la sangre normal, y más especialmente en la patológica, pueden verse granulocitos neutrófilos en vías de convertirse en mastzellen, de un modo singular en las mielosis crónicas después de la radioterapia. Las mastzellen no tienen fisionomía biológica especial;



GRÁFICA 7.—Clara de huevo. Reinyección de 0,1 c. c.

 no existen, como dijo LEVADITI, leucocitosis de mastzellen. Por último, estas células aparecen en las convalecencias de las infecciones, juntamente con los eosinófilos, si bien su presencia no conserva ritmo ni constancia. Experimentalmente las mastzellen guardan cierta relación con las células eosinófilas y su presencia en la sangre se relaciona de un modo constante con el estado de alergia, significándose en la fase de antianafilaxia. En el cobaya, donde constantemente hemos realizado nuestros experimentos, las mastzellen se presentan en la sangre después de la desencadenante, ya se trate de antígenos atóxicos, como la albúmina de huevo (clara de huevo), como se manifiesta en la gráfica 7, ya se refiera a antígenos tóxicos, como la emulsión bacilar de KOCH, según se indica en la gráfica.

GRÁFICA 8.—Emulsión bacilar de Koch Intraperitoneal, 0,5 c. c. de la dilución a 1:10 (desencadenante).



3.—Eosinófilos.

En las condiciones fisiológicas la cifra de los eosinófilos varía extraordinariamente; en veces se requiere contar 2.000 leucocitos para hallar un eosinófilo, y en veces se encuentran cifras altas, por ejemplo, 6-8 por 100 de los leucotitos de la fónmula, sin contar los hallazgos de eosinofilias verdaderamente elevadas, como la familiar y la constitucional, a las que pueden referirse los casos de TERAKADO y KIRUCHI (padre e hijo con 30,5 y 37,5 eosinófilos por 100, respectivamente), de GAUGAIN (madre y tres hijos con 9, 10, 14 y 15 eosinófilos por 100, respectivamente), de CATTANEO (abuela, madre y cuatro hijos con eosinofilia de 11,5-42 por 100), de ARMAND-DELILLE, HURST y SORAPURE (padre, madre y cuatro hijos, de siete, con eosinofilia entre 25 y 52 por 100) y otros. Las eosinofilias familiares y constitucionales

ofrecen el carácter común de ser hereditarias con frecuencia y de existir en plena salud; son, en suma, eosinofilias criptogenéticas, de apariencia fisiológica, en contraste con la neutrofilia, que es siempre patológica, cuando es persistente, mientras que la persistencia de la eosinofilia en los casos familiares y constitucionales no se considera patológica. Si la neutrofilia persistente es un síntoma sanguíneo patológico, la eosinofilia persistente, como en los casos citados, debe de comprenderse en el mismo concepto; no obstante, entre la fisiología de los neutrófilos y los eosinófilos existen hondas diferencias: al estado normal la cifra de los neutrófilos se modifica en relación de determinadas condiciones fisiológicas, desde luego transitorias, como el reposo y la actividad, el ortostatismo, la digestión, etc., mientras que la cifra de los eosinófilos no parece modificarse por esas influencias. Ahora bien, una vez producida la eosinofilia en el organismo, ésta sigue aproximadamente, según nuestras investigaciones, las mismas oscilaciones numéricas que la neutrofilia. De esto se desprende que en la normalidad biológica los eosinófilos no tienen una función especial, carecen de actividad en los procesos del metabolismo y de la defensa orgánica; por lo tanto, si tan normal es una cifra de 0,1 por 100 como 6 por 100 eosinófilos en la sangre, porque el organismo no experimenta por ello perturbaciones aparentes; si tan fisiológica es la aneosinofilia absoluta como la cifra normal de eosinófilos, se deduce que éstos no desempeñan actividades especiales en las más estrictas condiciones biológicas. Estas consideraciones nos llevaron a la sugerencia de que la presencia de los eosinófilos en la sangre podría interpretarse en el sentido de un metabolismo alterado de los prótidos, aceptando que al estado normal está estrictamente intervenido por los neutrófilos.

Los hechos aparecen más claros a partir de los trabajos de SCHLECHT, que, en 1912, pudo formular que en toda reacción anafiláctica se producía eosinofilia general y local. En una serie de investigaciones realizadas por SCHLECHT y su colaborador SCHWENKER se demostró la significación de las proteínas extrañas en la producción de la eosinofilia. Ahora bien, si la eosinofilia se produce en la reacción anafiláctica, conforme ha propugnado SCHLECHT en sus primeros trabajos, no quiere decir que es un fenómeno anafiláctico, puesto que la eosinofilia, como demostramos en 1921, es, sencillamente, un hecho de alergia, independientemente de la anafilaxia; nuestras observaciones y deducciones fueron constatadas en los trabajos de REINKEL, SCHLECHT (1931), PEIPERS (1931), LEITNER (1937) y otros. De otra parte, EHRLICH y LAZARUS atribuyeron ciertas eosinofilias locales a la destrucción del tejido epitelial; se producen también allí donde se necrosan las células y tejidos (KAPPIS), como en la eosinofilia que se presenta en torno a los tumores (SCHLECHT), en donde se producen albuminoides anormales (ABDERHALDEN), como en los casos de FRIZZONI, EBELL,

etcétera. Existen, pues, eosinofilias producidas por las proteínas heterólogas y eosinofilias endógenas, determinadas por las propias albúminas, pero más o menos degradadas o alteradas, como admitió ABDERHALDEN. Las condiciones biológicas de estas dos eosinofilias, que pudiéramos llamar exógena y endógena, fueron estudiadas por nosotros, desde el punto de vista experimental, en 1918, 1921 y 1923. Aquí vamos a reproducir algunos de los experimentos más demostra-

tivos que realizamos con motivo de aquellos trabajos.

stir

en-

1ó-

La gráfica 9 concierne a una alergia producida por albúmina (clara fresca de huevo). Fué sensibilizado un cavia, de 130 gramos, mediante una invección intraperitoneal de 1 c. c. de clara de huevo; desde entonces se hicieron tomas de sangre, una vez al día por lo menos, durante unos trescientos días (la gráfica sólo comprende doscientos cincuenta y cuatro días). A intervalos de diecisiete días se practicaron reinvecciones de pequeñas cantidades del citado prótido con el objeto de producir reacciones alérgicas sin fenómenos patológicos de anafilaxia. Hemos de consignar que esto se logra fácilmente, a condición de dar una primera dosis de 0,1 c. c. de clara de huevo; de este modo en las reinyecciones siguientes se pueden administrar cantidades superiores, esto es, 0,5 a 1 c. c. y más, teniendo en cuenta que la magnitud de la dosis a inyectar debe ofrecer cierta proporcionalidad directa con la cantidad de tiempo transcurrido desde la sensibilización. Como puede verse en la gráfica 9, a cada reinyección corresponde una onda de eosinofilia, asociada a otra de leucocitosis, que, en veces, puede preceder a la onda de eosinofilia. En el experimento a que se refiere la gráfica 9 la cifra máxima de los eosinófilos fué del 65 por 100 en la primera onda; en las ondas restantes la eosinofilia fué menos elevada (entre 30 y 50 eosinófilos por 100). La eosinofilia alérgica, por lo que concierne a la de la gráfica 9, dibuja, en los intervalos de las ondas, una curva en meseta, cuyos valores suelen situarse cerca del 10 por 100 de la cifra de la eosinofilia; presenta de vez en vez algunas elevaciones, rara vez superiores al 15 por 100, y varias depresiones, cuya cifra puede llegar a la normal o, en veces, descender a franca hipoeosinofilia, si bien esto es muy raro y al mismo tiempo muy efímero. La inyección de 1 c. c. de suero de cobaya, extraído dos horas después de una reinyección desencadenante de anafilaxia, no produjo fenómenos patológicos ciertamente, pero tampoco elevó la cifra de los eosinófilos, como se demuestra en la gráfica citada; es decir, que no sólo no hubo eclosión de shock, sino que en la sangre del cobaya dador del suero no existían sustancias eosinotácticas; más bien las había inhibidoras de la eosinofilia. De esta experiencia se deduce que la alergia se caracteriza por la presencia de eosinofilia sanguínea persistente y que esta eosinofilia se acrece en función de la administración parenteral (en el

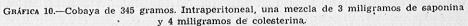
experimento intraperitoneal) del prótido que determinó la sensibilización, siendo seguido cada ingreso del prótido por una onda de eosinofilia. Se ha de insistir en el hecho de la leucocitosis que acompaña a la reacción alérgica y, por lo tanto, a la onda de la eosinofilia; constituye un hecho constante la coincidencia de las ondas de leucocitosis y de eosinofilia. En la clínica se observa también la coincidencia de

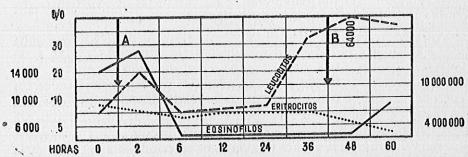
las dos ondas, como se dirá en su lugar (gráfica 9).

Entre la reacción de anafilaxia y la reacción de alergia no existen diferencias esenciales en cuanto se refiere al comportamiento de las células de la sangre, dado que en ambas reacciones se pueden individualizar las mismas fases reactivas: 1.ª, de biperglobulia; 2.ª, de leucocitosis, y 3.ª, de eosinofilia. Estas fases fueron individualizadas por nosotros en 1921; sus caracteres permiten reconocerlas no sólo en el terreno experimental, sino en el clínico. En la primera fase o de hiperglobulia existen constantemente leucopenia y aneosinofilia o hipoeosinofilia y suele coincidir con los fenómenos patológicos del shock en su mayor intensidad. La fase segunda o de leucocitosis va constantemente asociada a ligera hipoglobulia; es en esta fase cuando la cifra de los eosinófilos ofrece una tendencia franca a subir, para alcanzar sus máximos valores cuando la cifra de los leucocitos viene en declinación. En la fase tercera se acusa la máxima elevación de la eosinofilia. La reacción de alergia ofrece las mismas fases, aunque las modificaciones reactivas sanguíneas se manifiestan con menos precisión, singularmente la hiperglobulia, que, en veces, puede faltar. En la remisión de la reacción de alergia los leucocitos y los eritrocitos recuperan su ritmo normal y la eosinofilia presenta sus valores mínimos, no siendo infrecuente la existencia de episodios de hipoeosinofilia o de valores normales de eosinófilos; ahora bien, cuando sucede que la cifra de estos corpúsculos es normal o subnormal, si el animal se encuentra en estado de alergia, pueden ponerse en práctica las reacciones del alérgeno específico, a condición de que sea conocido, o, por no serlo, se puede recurrir al empleo de fármacos o drogas con efectos de leucocitosis, hecho esencial sin el cual no se puede producir eosinofilia sanguínea no específica en los animales alérgicos.

Antes de entrar en la explicación de estas pruebas de eosinofilia hemos de explicar su mecanismo y condiciones. En el terreno de la eosinofilia experimental se ha creído por ciertos autores en la posibilidad de obtener eosinofilias no proteínicas. Así, BARNEJI cree haber obtenido un aumento de eosinófilos en el conejo por el simple aumento de tensión de CO² en la sangre, ya por inyección intravenosa de soluciones de CO², ya exponiendo el animal de experiencia a atmósferas con dosis crecientes de CO²; del mismo modo, PESCATORI ha intentado producir eosinofilias de este género y sus experiencias le condujeron a admitir una eosinofilia de la asfixia, en la que los eosinófilos se acu-

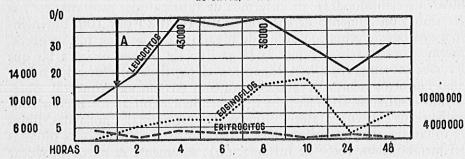
mulan en los tejidos más afectos por la misma. CHILLINGWORTH, HEALY y HASKINE admitieron que la acidosis era un factor de eosinofilia, la cual era debida al retardo de la espiración en sus experimentos, cuando se asociaba a una dilatación excesiva de los alvéolos pulmonares. En otros experimentos determinados autores han creído obtener verdaderas eosinofilias experimentales mediante el empleo de sustancias diversas: PESCATORI logró producir eosinofilias de 12-30 por 100 por inyecciones intratraqueales de aceite de olivas en el cobaya y el conejo, apareciendo el aumento de eosinófilos local y general a la hora de la inyección del aceite de olivas; ENGELBRETH-HOLM, por inyección intravenosa de antileprol (mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos de claulmoogra) en enfermos de tuberculosis, psoriasis, etc., se determinó un aumento de eosinófilos del 10 al 25 por 100, obteniéndose análogos efectos con aceite de hígado y de parafina intravenosos. Creemos innecesario exponer la larga lista de las sustancias a las que diversos investigadores han concedido el papel de producir la eosinofilia. Nosotros hemos llevado el asunto al terreno experimental, obteniendo resultados satisfactorios que permiten explicar los hechos contradictorios experimentales y clínicos. En los animales normales, libres de toda tara alérgica (infecciones y parasitosis, perturbaciones intensas del metabolismo, focos de inflamación), solamente se puede provocar una eosinofilia de tipo alérgico mediante la administración de proteínas (por inhalación, por absorción intestinal, por inyección); de consiguiente, no existe posibilidad alguna de causar una eosinofilia por la administración parenteral de sustancias no albuminoideas. He aquí dos ejemplos demostrativos en las adjuntas gráficas 10 y 11. La pri? mera concierne a un cobaya con eosinofilia por parasitosis intestinal, con 18 a 25 eosinófilos por 100 antes de la administración intraperitoneal de 3 mgrs. de saponina purísima de MERK, la cual no sólo no





causa eosinofilia, sino que, como hemos demostrado hace ya algunos años, tiene efectos de inhibición sobre los eosinófilos en el cobaya normal. La gráfica 11 reproduce parte de un protocolo experimental de un cavia tratado por inyecciones intraperitoneales de una mezcla de aceite de olivas y benzol (marca "Poulenc", fr.) a partes iguales; este cavia presentaba una alergia evidente producida por sensibilización por albúmina de huevo; en animales nuevos de control, tres cavias y dos conejos, la inyección nunca determinó una elevación sensible de la cifra de los eosinófilos.

GRÁFICA 11.—Cobaya de 750 gramos. Alergia por albúmina de huevo. Benzol, 1 c. c., y aceite de olivas, 1 c. c.



Existen, pues, hechos de eosinofilia producida directamente y en primera invección por sustancias no albuminoideas; no obstante, un análisis de las condiciones de los animales de experiencia permite resolver en cada caso acerca del origen probable de cada eosinofilia. En general, los casos experimentales pueden comprenderse en dos grupos. En un primer grupo existe una eosinofilia más o menos acusada, y entonces la administración parenteral de las sustancias de experiencia determina una elevación transitoria, en las primeras horas, de la cifra de los eosinófilos, para iniciarse su descenso rápido desde las diez o doce horas siguientes a la inyección de aquéllas; la eosinofilia vuelve a reaparecer a los dos o tres días, cuando se han disipado los efectos de la sustancia inyectada. En un segundo grupo se pueden incluir todos los experimentos que se realizan en animales sensibilizados a las proteínas, aun cuando en el momento del experimento la cifra de los eosinófilos sea baja. En los animales de este grupo se puede producir una eosinofilia, cuya curva dibuje en la gráfica una onda de reacción semejante a la de la alergia. Ahora bien, haciendo el análisis cuidadoso de estas eosinofilias, por ejemplo, determinando la cifra sanguínea de los eosinófilos cada

dos horas, como en la citada gráfica 10, se observa que la reacción, si bien se acompaña de hiperleucocitosis, no va precedida de leucopenia e hiperglobulia, como es el caso si fuera verdaderamente alérgica. En el caso del tratamiento experimental por el benzol y el aceite de olivas (gráfica 11) sólo se produce eosinofilia en conejos y cavias alérgicos por proteínas, mientras que en los animales de control, también el conejo y el cavia, la cifra de los eosinófilos no acusa ninguna variación. De consiguiente, las eosinofilias experimentales por una sola inyección de una sustancia, cualquiera que sea su naturaleza y con tal que no sea proteína, son todas ellas falsas; es de advertir que las proteínas, en primera inyección, nunca causan aumento de la cifra de los eosinófilos (MAS Y MAGRO).

Las eosinofilias experimentales, e igualmente las que se presentan en la clínica, se dividen en exógenas o antígenas y endógenas o parantígenas. Las eosinofilias exógenas son originadas siempre por el ingreso de prótidos heterólogos en el medio orgánico; son bien conocidas desde los trabajos experimentales de SCHLECH y SCHWENKER. Las endógenas son también originarias de los prótidos, pero no heterólogos, sino homólogos, los cuales, habiendo alcanzado cierto grado de desnaturalización, se hacen extraños en cierto modo al propio organismo y, por lo mismo, devienen heterólogos, capaces de determinar alergia e incluso anticuerpos anafilácticos, transmisibles pasivamente. La mayor parte de las llamadas reacciones de idiosincrasia pertenecen a este segundo grupo, en el que DOERR incluyó las alteraciones producidas por los no antigenos, en parte sustancias definidas desde el punto de vista químico: son conocidos a este respecto los estados de hipersensibilidad determinados por inyecciones reiteradas de salvarsán (IWAS-CHENZOW, MEJROESKY, HOFFMANN y JAFFÉ, WECHSELMANN, BRUC-KLER), atoxil v estricnina (MORO v STHEEMANN), vitamina B1 (LAWS, SCHIFF, LEITNER), sulfotiazol (LEDERER y ROSENBLATT, MER-KEL y CRAWFORD) y otros; en veces, se observa un shock anafiláctico, seguido de eosinofilia del 35 por 100, según las observaciones de LEITNER. En 1918, en investigaciones acerca de los efectos de la pilocarpina sobre los eosinófilos, constatamos el hecho de que por invecciones reiteradas de este fármaco a dosis progresivamente ascendentes hasta llegar a 0,025 gramos, siempre en inyección intravenosa, se llegó a sensibilizar al conejo y producir la transmisión pasiva de la anafilaxia al cobaya, sin producir en ningún caso eosinofilia en los conejos tratados, contrariamente a lo que se observa frecuentemente en este animal, en el que con facilidad se produce eosinofilia por la administración parenteral de pilocarpina; a este respecto, hemos de exponer que ya en 1918 pudimos constatar este hecho: "Es de tener

en cuenta-decíamos entonces-también la facilidad con la que en el cobava se obtiene eosinofilia por sustancias diversas y semejantes desde el punto de vista de sus acciones fisiológicas." Como se ha manifestado antes, las llamadas eosinofilias no proteínicas son simples efectos de la movilización de los eosinófilos preexistentes en la medula ósea, y cuyo origen hay que atribuirlo en todos los casos a una previa sensibilización proteínica, por proteína exógena o endógena, en este caso por degradación de una homoproteína. En 1923, por una serie de experimentos, constatamos que los estromas de los eritrocitos originados por efectos de los tóxicos hemolíticos in vivo, por degradación de sus albúminas, devienen albúminas heterólogas y, por lo tanto, tienen efectos de sensibilización; la reinyección de tóxicos hemolíticos en los animales sensibilizados de este modo produce eosinofilias más o menos considerables. En las anemias crónicas o subagudas de la patología humana es muy frecuente el hallazgo de eosinofilias a veces acusadas. como en un caso de anemia perniciosa, iniciado por un síndrome agudo hemolítico de anemia febril aguda de LEDERER-BRILL, en donde la eosinofilia alcanzó el 52 por 100, descendiendo pronto al instalarse una anemia de BIERMER consecutiva, en la que la cifra de los eosinófilos se mantuvo entre 4 y 8 por 100 durante algunos meses, para desaparecer en el estadio biermeriano final.

En los experimentos de SCHLECHT, en 1912, se constató que las proteínas producen una eosinofilia sanguínea y al mismo tiempo una eosinofilia local, determinada precisamente en el sitio de la inyección de aquélla. En opinión de MAXIMOW, SCHRIDDE, WEINBERG y SÉ-GUIN, NAEGELI, PEKELIS, MAS Y MAGRO, etc., toda eosinofilia tiene el mismo origen, la medula ósea, y la eosinofilia local es de origen sanguíneo. Otros autores profesan una opinión según la cual en la eosinofilia local los eosinófilos tendrían un origen histioide; es el eosinófilo mononuclear local el argumento principal de los que sustentan aquella opinión (MANDYBUR, HOWARD, DU BOIS, ZIETSCHMANN, SABRAZÉS. FOLGER, JOEST y FELBER, CHOSROIEFF, WEIDENREICH, DOWNEY, WEIL. CATTANEO. SCHWARZ): MIGLIAVACCA admitió una opinión ecléctica, concediendo un origen sanguíneo al polinuclear eosinófilo de los tejidos y un origen histioide al mononuclear de los tejidos. Nuestras investigaciones experimentales son completamente favorables al origen sanguíneo de la eosinofilia local; según esto, no se concibe una eosinofilia local que antes no haya sido precedida por otra sanguínea. Si en el cavia se provoca una eosinofilia por invección sensibilizante y reinvección desencadenante de una proteína cualquiera, se produce, como ya había demostrado SCHLECHT, en 1912, eosinofilia general o sanguinea y local, precisamente en el tejido en que se practicó la administración parenteral desencadenante de la proteína. Ahora bien, la

observación microscópica del foco histioide de la desencadenante patentiza que la eosinofilia del mismo es precedida de una intensa diapédesis de eosinófilos a través de las paredes de los capilares sanguíneos, al que forman como un manguito (ERNST, MAS Y MAGRO); estos hechos se observan igualmente en el tejido conjuntivo laxo y en las serosas. Ahora bien, si se determina la cifra de los eosinófilos segmentados en la sangre y en el foco histioide, se obtiene el siguiente resultado (MAS Y MAGRO, 1934):

EOSINOFILOS	EN SANG.	EN EXUD.	
cambing the control of the confictions of	Por 100	Por 100	
Segmentados.	69	75	
Insegmentados	31	25	

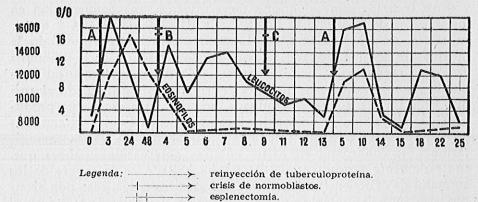
Otro argumento se deduce de la comparación de la neutrofilia del exudado con la eosinofilia del mismo, según se haya obtenido por inflamación local de sustancias no proteínicas y proteínicas, respectivamente. La curva de las cifras horarias de los neutrófilos del exudado ofrece los mismos caracteres que la de los eosinófilos del mismo, viniendo a ser, como entonces manifestamos, una "eosinofilia por sustitución". Si en el cavia se realiza la sensibilización y la desencadenante de la proteína por vía endocardíaca, evitando la penetración del líquido en la cavidad pericardíaca, se produce una eosinofilia sanguínea característica, pero sin eosinofilia local; si en estas condiciones de eosinofilia ya producida se inyecta en la cavidad peritoneal o en el tejido conjuntivo laxo una sustancia cualquiera, soluble o insoluble, pero no proteínica, en el lugar de la inyección aparece una eosinofilia casi siempre intensa en el exudado.

MAYR y MONCORPS (1925-1927), en sus investigaciones acerca de los efectos de la ablación del bazo sobre la cifra de los eosinófilos de la sangre, observaron en los animales de experiencia que la esplenectomía causa el efecto precoz de la disminución de aquélla, seguido de eosinofilia de meses y años de duración y que la administración de extractos de bazo a los animales con eosinofilia por esplenectomía producía una acción de inhibición. De estos hechos dedujeron MAYR y MONCORPS que entre la eosinofilia y el bazo existiría una relación íntima, de tal modo que en la hipofunción de este órgano o asplenia existiría eosinofilia y lo contrario en la hiperfunción o esplenia. Conforme a estas ideas, la terapéutica de la eosinofilia sería la administración de los extractos esplénicos. Existen hechos clínicos que, aparentemente, justifican las previsiones de estos autores, particularmente las eosinofilias asociadas a esplenomegalias intensas, a las que corresponden los casos de GIFFIN, AUBERTIN y GIRAUX, BASTAI, BASS, SHAPIRO, MAC DONALD, BRUGSCH, CHALIER y LEVRAT, HARRISON, etc.; existe,

no obstante, una casuística algo copiosa de eosinofilias altas sin aumento sensible del bazo, a la que corresponden los casos de SCHMIDT WEY-LAND, DE BENEDETTI, AUBERTIN y GIRAUX y otros. Mucho antes que MAYR y MONCORPS ya había sido observado un aumento de los eosinófilos sanguíneos por efecto de la esplenectomía; en efecto, EHR-LICH ya había mencionado la persistencia de la eosinofilia durante años después de la extirpación del bazo. PEARCE, contrariamente, en sus experimentos de esplenectomía en el perro observó que la esplenectomía no siempre va seguida de eosinofilia y en casos se manifiesta por hipoeosinofilia. Los efectos de freno del bazo sobre la eosinofilia sanguínea fueron demostrados por MAS Y MAGRO (1921-1923) en los extractos de ganglios linfáticos. Concretamente, en 1923, demostramos la existencia de una hormona mielofrenadora en los ganglios linfáticos, cuyos extractos actúan inhibiendo la hematopoyesis de la medula ósea; en efecto, su administración reiterada llega a producir en el cobaya anemia hipocroma aplástica, leucopenia, aneosinofilia, neutropenia y trombopenia, un síndrome mieloide total, que termina en la muerte al cabo de dos o tres meses. La sustancia activa (linfoganglina de MARFORI) sería una colina, según nuestras observaciones, identificable con la acetilcolina hallada por TREMONTI, en 1930, en los extractos de bazo. El bazo actúa con efectos de freno sobre la hematopoyesis de la medula ósea, aunque con menos intensidad que los extractos de ganglios linfáticos. En nuestras investigaciones sobre la acción de los extractos de ganglios linfáticos sobre la eosinofilia de las proteínas exógenas o heterólogas constatamos, en 1923, que ejercían acciones de freno sobre los eosinófilos; la eosinofilia, pues, era inhibida por dichos extractos, lo mismo que las restantes hematopoyesis de la medula ósea. Por lo tanto, el bazo no ejerce sobre los eosinófilos una acción específica y privativa, sino en virtud de la hormona de sus folículos linfoides, como nosotros habíamos demostrado en los ganglios linfáticos.

Prosiguiendo el tema de los efectos del bazo sobre los eosinófilos, hemos de recordar que en los experimentos realizados por nosotros, en 1923, no obtuvimos resultados favorables ni desfavorables a aquella relación: en los cobayas esplenectomizados no sólo no se manifiesta un aumento persistente de la cifra de los eosinófilos, sino que en la reinyección desencadenante, practicada en animales privados de bazo, determina una curva de eosinofilia, ni más ni menos que en el animal normal. A continuación se exponen en la gráfica 12 los resultados obtenidos por nosotros, en 1923.

GRÁFICA 12.—Cavia de 230 gramos de peso. Alergia por sensibilización fraccionada con emulsión bacilar de Koch. Terminada la sensibilización, a los catorce días se hace inyección desencadenante intraperitoneal, y después de cuarenta y ocho horas se practica la esplenectomía total, comprobada la muerte del animal.



La esplenectomía no influyó sobre la eosinofilia producida por la invección desencadenante de tuberculoproteína; la cifra de los eosinófilos describió una onda, la onda característica de la alergia, y luego los valores eosinófilos, oscilantes, quedaron próximos al normal. La reinyección segunda de tuberculoproteína causó otra vez la onda de alergia eosinófila y después la cifra de los eosinófilos quedó como antes. De parte de los leucocitos, aparte de las ondas correspondientes a los eosinófilos, hubo constantemente aumento de sus valores. De consiguiente, la eosinofilia que MAYR y MONCORPS atribuyen a la ablación del bazo no es un hecho constante, como ya lo había manifestado PEARCE; por lo tanto, el bazo actúa sobre los eosinófilos del mismo modo que los extractos linfáticos, siendo lógico suponer que la hormona de los ganglios linfáticos y la del bazo sean una misma cosa, probablemente una colina, con efectos de freno sobre la hematopovesis de la medula ósea, y que este efecto se ejerza a expensas de una secreción frenomieloide de los folículos linfoides de los ganglios linfáticos y del bazo. Según nuestras observaciones, la acción terapéutica de los extractos esplénicos sobre la eosinofilia no difiere cualitativamente de la de los extractos de ganglios linfáticos.

En 1919, con motivo de nuestras investigaciones acerca de los efectos de la tuberculina sobre la morfología de la sangre, pudimos constatar que una inyección única no produce eosinofilia, hecho que confirmó posteriormente JIMÉNEZ ASÚA. En 1923 comprobamos este mismo fenómeno en nuestros estudios sobre eosinofilia; en efecto, una sola inyección de proteína nunca determina eosinofilia, a condición de que el animal no presente una alergia endógena o exógena. También pudimos ver entonces que no existe posibilidad de transmitir una

eosinofilia pasiva en animal nuevo, esto es, de producir una eosinofilia por la inyección de suero de animal en fase de alta eosinofilia. No existe, pues, ninguna sustancia de acción eosinotáctica directa. Estos y otros trabajos sobre el mismo tema tuvieron una confirmación en los trabajos de CAMPBELL, DRENNAN y RETTIE, ISHIHARA y otros; en efecto, en 1935, CAMBELL, DRENNAN y RETTIE, estudiando la inflamación local alérgica del cavia, en donde se produce eosinofilia general o sanguínea y local, llegaron a la conclusión de que tal eosinofilia no se presenta sino después de haber sido sensibilizado el animal previamente a una determinada proteína, que es la que produciría en reinyección la eosinofilia local y general. En los interesantes experimentos de ISHIHARA, en 1939, englobados en varias comunicaciones, se confirman, en parte, nuestras observaciones; ahora que. contrariamente a nosotros, Ishihara ha hallado en la sangre de los animales de experiencia sustancias de efectos eosinotácticos; por ejemplo, este autor ha obtenido una eosinofilia en el cobaya de 100 gramos mediante la inyección de una emulsión de anquilostoma duodenal, observando además que la sección infradiafragmática del nervio vago o la sección de la medula espinal a la altura de la sexta vértebra cervical ejerce efectos de inhibición sobre la eosinofilia. Ya hemos citado el hecho de la relativa labilidad de la medula ósea del cobaya para la eosinofilia; en estos animales son muy frecuentes las eosinofilias, por parasitosis principalmente, y por otras causas. El cobaya normal, libre de todas las influencias extrañas, con un régimen alimenticio apropiado, no presenta eosinofilia; a lo sumo, la cifra de los eosinófilos es de 1 por 100. No parece verosímil que ISHIHARA obtenga un aumento de estos corpúsculos después de una sola inyección de suero de caballo, contrariamente a nuestras experiencias, en las que la eosinofilia no se manifestó hasta que no se produjo el estado alérgico. La eosinofilia, cuando se sensibiliza por la albúmina, aparece cuando se reinyecta a los cinco días de la primera inyección; en fin de cuentas, el hecho es que la producción de una eosinofilia sanguínea, siquiera sea pequeña, se requiere el concurso de una segunda invección del antígeno En el caso de los parantígenos, la aparición de la eosinofilia, si se realiza la sensibilización fraccionada, esto es, por sucesivas invecciones, separadas por intervalos de dos o tres días, puede presentarse un insignificante aumento de los eosinófilos al final de la sensibilización. No obstante, estos hechos no invalidan los resultados experimentales de SCHLECHT y SCHŒENKER y nosotros, según los cuales la invección desencadenante, y según nuestras observaciones experimentales, las sucesivas reinvecciones son las que determinan las verdaderas eosinofilias. Por lo que concierne a la intervención del sistema nervioso en la producción de los eosinóllos, admitida por ISHIHARA, nuestras investigaciones son francamente contrarias a este modo de

ver; el sistema nervioso, a lo sumo, moviliza los eosinófilos ya formados en la medula ósea, regula su ingreso en la sangre, del mismo modo que moviliza los neutrófilos, regulando su penetración en la corriente sanguínea. Las recientes investigaciones realizadas por nosotros confirman plenamente los resultados que obtuvimos en 1919, según los cuales una inyección única de tuberculina o emulsión bacilar, verdaderos antígenos, no modifican la cifra de los eosinófilos.

En investigaciones histológicas y experimentales realizadas por nosotros en 1925, pusimos de manifiesto que hasta el segundo contacto parenteral de las proteínas heterólogas no se producen progenitores eosinófilos en la medula ósea, de una parte, y si juntamente con la proteína desencadenante se inyecta en el peritoneo de un cobaya sensibilizado para la misma proteína una substancia inhibidora de los granulocitos, por ejemplo, la saponina a dosis hipertóxica, mortal a veces, y después de transcurrir de cuatro a seis horas se mata al animal por cloroformo, en la sangre hay aneosinofilia, y lo mismo en la medula, con la particularidad de que en ésta faltan completamente los progenitores de los eosinófilos. Los animales de control, sacrificados en el mismo plazo, presentan eosinofilia sanguínea y medular, existiendo en la medula ósea numerosos progenitores eosinófilos. Esto prueba que la sensibilización no produjo en la medula ósea ninguna actividad específica con relación a los eosinófilos, los cuales se manifiestan solamente después de la reinyección desencadenante de la proteína específica, en virtud de la cual se pone en marcha el proceso de la génesis de los eosinófilos con extraordinaria rapidez, ya que a los treinta minutos de la desencadenante ya se manifiesta un aumento de la cifra de los eosinófilos de la sangre. No existen, por lo tanto, substancias eosinotácticas, como ha admitido Ishihara, ni en el suero de los cobayas en eosinofilia alta, ni los extractos de vermes (MAS Y MAGRO). Siendo, como es, la eosinofilia un fenómeno de sensibilización del citoplasma de los progenitores granulocíticos, es extraño que esté intervenida su producción por los mecanismos nerviosos o simplemente endocrinos. En los investigadores han hecho gran impresión las observaciones de MUYR y MONCORPS acerca de la intervención del bazo en la producción de la eosinofilia. ISHIHARA también ha observado un aumento de la cifra de los eosinófilos por efecto de la ablación del bazo, anotando, además, que la fuerte eosinofilia, consecutiva a la esplenectomía experimental, no se modifica—como era de esperar-por el autoinjerto del bazo extirpado, ni, contrariamente a MUYR y MON-CORPS, por las inyecciones de extracto de bazo, el suero de un animal esplenectomizado determina eosinofilia en otro nuevo, con la aparición de substancias eosinotácticas en la sangre. Estos experimentos son muy dudosos por lo que se refiere a los hechos obtenidos. Nosotros no hemos logrado la producción de eosinofilia, siquiera sea en cifra moderada, por la simple ablación del bazo en el cavia; ocurre en este caso que si el animal contenía antes 2-3 eosinófilos por 100, después de la extirpación del bazo, cuando el animal ha recuperado su nivel biológico normal, lo que suele suceder a los tres o cuatro días, aquellas cifras pueden eventualmente experimentar un ligero acrecentamiento de pocos días, volviendo después a la cifra habitual. Por lo demás, el mismo aumento numérico experimentan los neutrófilos por efecto de la ablación esplénica. Se trata evidentemente de una eosinofilia virtual, de aumento del ingreso sanguíneo de los eosinófilos preexistentes en la medula, o sea en la circulación. Prosiguiendo nuestras investigaciones, hemos constatado que el cobaya esplenectomizado puede ser sensibilizado a las proteínas y a las bacterias, y la reinyección puede también desencadenar el shock anafiláctico y la eosinofilia, lo mismo que acontece en el animal normal. Lo que pasa es que el bazo, según nuestras constataciones de 1923, ejerce un papel de freno sobre la hematopoyesis, lo mismo que los tejidos linfoides, por lo que dedujimos que la hormona frenomedular se genera en los folículos linfoides del tejido

linfático y del bazo.

La eosinofilia, en cuanto es una reacción de alergia, como habíamos demostrado en 1919, representa, en última instancia, un mero fenómeno de hiperactividad del sistema granulocítico; ahora que ésta es netamente específica por lo que concierne a los granulocitos eosinófilos, que constituyen una reacción de antígeno o parantígeno. Estos corpúsculos se comportan en la inflamación alérgica o anafiláctica del mismo modo que los neutrófilos en la inflamación del primer contacto del material exógeno. De consiguiente, la eosinofilia general y local indican, cuando menos, la existencia de una inflamación alérgica o anafiláctica, aun en el caso de ser introducido el antígeno o el parantígeno directamente en la circulación de la sangre, sólo que en estas condiciones no existe área o foco de inflamación. Ahora bien; la inflamación alérgica o anafiláctica sólo puede realizarse en los organismos en estado de hipersensibilidad o de alergia. La consecuencia es 1ógica: la inflamación alérgica es una reacción reveladora de la alergia, y por lo mismo la eosinofilia se ha de estimar como un exponente celular de la misma alergia. He aquí, pues, cómo el fenómeno alérgico está ligado a la inflamación, de la que esencialmente representa un caso particular. La inflamación de la serosa peritoneal por un antige-·no bacteriano en primer contacto con el organismo, que, como ya se ha expuesto, no difiere de la producida por el colargol, se desenvuelve en tres fases, como se ha dicho en otro lugar: primera o de neutrofilia; segunda o de poliblastos, y tercera o de histiocitos (MAS Y MA-GRO). Nos interesa solamente examinar los acontecimientos de la primera fase. Esta primera fase concierne casi exclusivamente a la reacción vásculosanguínea, en la que la neutrofilia es el fenómeno más

aparente; se produce por diapédesis de los granulocitos a través de las paredes de los capilares sanguíneos dilatados. El destino de los neutrófilos emigrados de la circulación es el exudado, en donde constituyen la casi totalidad de su citología. La invección del mismo antígeno, realizada catorce-veinte días después, determina en la cavidad peritoneal la formación de exudado celular, en el que la aparición de los neutrófilos se retarda algo con relación a la primera inyección; en la citología de este exudado la cifra centesimal de los neutrófilos es mucho menor; a veces no pasa del 20 por 100, en vez del 95 por 100, en primera inflamación, notándose, además, una eosinofilia moderada, asociada a eosinofilia sanguínea, por ejemplo, de un 15-25 por 100. Ahora bien, observada la diapédesis en los capilares de la serosa, ofrece las siguientes cualidades: primero se verifica la diapédesis de los eosinófilos, la cual empieza a los pocos minutos de la desencadenante y termina a las dos o tres horas, y después, acaso a la hora siguiente de la desencadenante, se instala la diapédesis de los neutrófilos, que termina entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas. En conjunto, los hechos son los mismos; esto es, diapédesis de granulocitos, sólo que en la inflamación del primer contacto son los neutrófilos, y en la desencadenante, los eosinófilos primero y los neutrófilos después. Cuando se sensibiliza intensamente y se reinyecta una dosis fuerte, óptima, de antígeno bacteriano, la diapédesis casi se suspende, y se produce una inflamación hemorrágica con focos necróticos en el peritoneo. Esto último es lo que acontece en el fenómeno de ARTHUS, que es tanto más intenso cuanto más fuerte ha sido la alergia y la dosis desencadenante. De estos hechos ya se había dado cuenta en capítulo anterior; ahora, al ampliarlos, hemos querido darle todo el valor que tiene la relación biológica entre la inflamación del primero y del segundo contacto o desencadenante, a fin de presentar el fenómeno alérgico en su verdadera significación biopatológica. Fundamentalmente, la inflamación anafiláctica o alergia y la del primer contacto del material extraño ofrece la misma reacción en su primera fase, que en los dos casos es del género granulocítico.

En otro lugar se expondrán con detalle las reacciones totales de los elementos morfológicos de la sangre; fueron investigadas por BIELD y KRAUS, WEISS y TSURU, ACHARD y AYNAUD, etc., en el shoch anafiláctico (hiperglobulia, leucopenia, neutropenia). Nuestras observaciones, realizadas desde 1920, nos han conducido a admitir dos fases en la reacción de los corpúsculos sanguíneos en el shoch anafiláctico. Inmediatamente después de la inyección desencadenante se presenta lo que hemos designado con el nombre de "disociación globular directa" (hiperglobulia y leucopenia) y los de la segunda fase que hemos llamado de "disociación globular inversa" (hipoglobulia y leucocitosis). Cuando faltan los fenómenos patológicos de la reinyección

desencadenante no se observa la primera fase o de "disociación globular directa"; tal vez porque se presenta muy precozmente, acaso antes de los diez minutos después de la desencadenante, su duración no pasa de treinta minutos; así es que es difícil sorprender esta fase primera o de "disociación globular directa", y menos aún en la clínica. Por lo que concierne a la neutropenia, los hechos varían en relación a la intensidad de la reacción anafiláctica; en el shock anafiláctico existe neutropenia, que en los experimentos puede llegar a cifras muy bajas; por ejemplo, 6-12 neutrófilos por 100, y, además, el coeficiente de insegmentados (relación entre los neutrófilos segmentados o insegmentados) es siempre superior a la unidad, como en las septicemias. Cuando faltan los fenómenos patológicos de la desencadenante, la cifra centesimal de los neutrófilos puede ser normal en unos casos o ligeramente subnormal en otros, pero siempre existe neutrofilia absoluta.

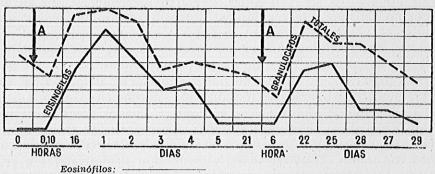
En los animales de experimentación, especialmente en el cavia, se pueden estudiar dos grupos de eosinofilia: de alergia y de movilización. Al primer grupo pertenece la que se produce por la reinyección desencadenante del antígeno o del parantígeno (alergeno o paralergeno), y al segunlo grupo corresponde la eosinofilia, producida por el aceite de oliva, el benzol, etc. ENGELBRETH y HOLM han obtenido eosinofilias de 10 y 25 por 100 por el antileprol (mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos de chaulmoogra, en inyección intravenosa, en la tuberculosis, la psoriasis y otras afecciones; no obstante, obtuvo resultados negativos en el conejo cuando el fármaco se inyectó intramuscular, y positivos, cuando se hizo endovenosa, ya que entonces se produjeron infartos en pulmón, a los que el citado autor concede un

papel en esta eosinofilia.

La mayoría de las eosinofilias, que aparentemente no son alérgicas por no hallarsee intervenidas por la sensibilización antigénica, son parantígenas y, de consiguiente, alérgicas, puesto que el material extraño se reitera en las condiciones mismas de una desencadenante; existe, no obstante, un reducido grupo de eosinofilias, producidas por una sola invección, en las que no puede hablarse de alergia; estas son las que nosotros llamamos de movilización, porque en la medula ósea existían eosinófilos preformados; es decir, formados antes de la inyección única de la substancia extraña, cuyos efectos se reduçen modestamente a movilizar las reservas medulares preexistentes de granulocitos eosinófilos. Nuestras investigaciones son demostrativas a este respecto. En cobaya alérgico, ya desencadenada la eosinofilia por la reinvección del antígeno (albúmina, globulina), cuando la cifra de los eosinófilos desciende por bajo del 2-5 por 100, la inyección de benzol disuelto en aceite de oliva ha llegado a producir en nuestros experimentos eosinofilias algo elevadas; por ejemplo, de 20-40 por 100, mientras que en el conejo o cobaya nuevo, no alérgico, la citada mezcla no modifica la cifra normal de su eosinofilia. La saponina, como hemos demostrado nosotros, inhibe completamente la eosinofilia consecutiva a la inyección desencadenante del antígeno. Ahora bien; en el cobaya con eosinofilia por parasitosis, la inyección de esta substancia química produce eosinofilia sanguínea y local en el sitio de su inyección (en el peritoneo). Queda, pues, perfectamente aclarado que no hay más que un grupo de eosinofilia, esto es, por alergia.

La eosinofilia no se transmite pasivamente. Tampoco se transmite por herencia (MAS Y MAGRO). La anafilaxia puede pasar de la madre al hijo por la vía placentaria. Ahora bien; si la eosinofilia es el resultado de una reacción celular de la inflamación anafiláctica o alérgica, es lógico que no se transmita por herencia. En cobayas nacidos de hembras sensibilizadas antes o durante la gestación por la albúmina de huevo, y en fase de eosinofilia por reinvección desencadenante por el citado prótido, la inyección única de la citada proteína causa leves aumentos de la cifra centesimal de los eosinófilos; el hecho, sin embargo, no se presenta cuando la invección se practica dos meses después del nacimiento; además, estos cobayas no presentan ningún aumento de eosinófilos hasta tanto no se les inyecta la albúmina. Este y otros hechos nos permiten afirmar que nunca la eosinofilia es hereditaria, sino puramente individual; acaso exista una cierta predisposición en el sentido de mayor labilidad de la medula ósea frente a los alergenos o los paralergenos, la cual explicaría las llamadas eosinofilias constitucionales y familiares.

GRÁFICA 13.—Cobaya. Sensibilización por albúmina de huevo y reinyecciones desencadenantes por la misma proteína. Relación entre los granulocitos totales y los granulocitos eosinófilos.

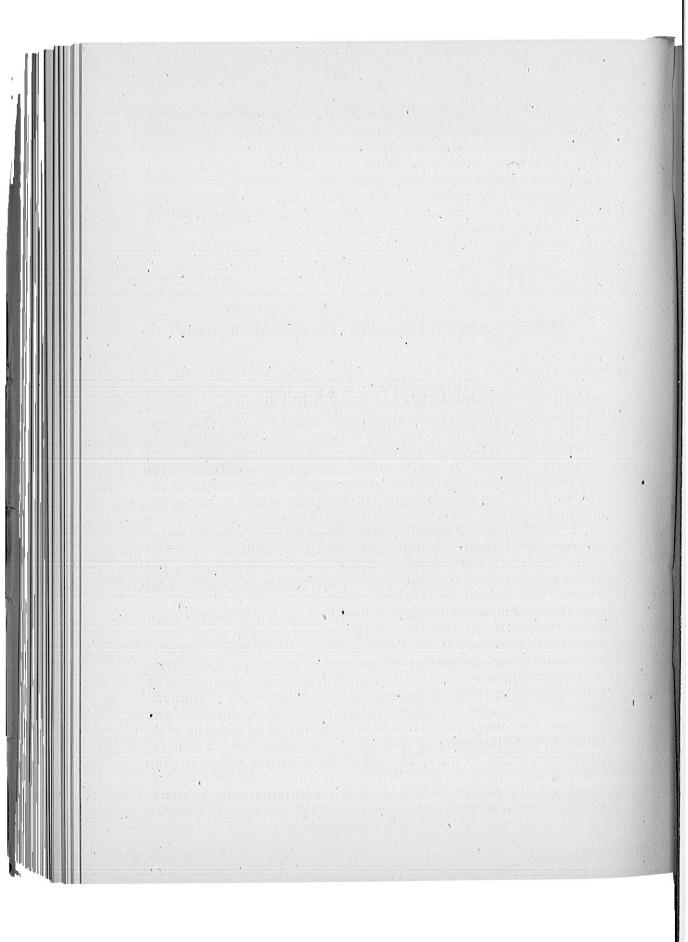


La relación entre los granulocitos totales a los eosinófilos en la reacción alérgica se dibuja en la gráfica 13 bajo la forma de ondas, cuyo comienzo se instala poco después de las reinyecciones desenca-

denantes. La morfología de los granulocitos totales en la curva es idéntica a la morfología de la reacción granulocítica de la inflamación simple, no alérgica; lo que quiere decir que por lo que concierne a la morfología, la curva de los valores de la reacción granulocítica es la misma en la inflamación local simple que en la inflamación alérgica, constituyendo otro carácter de analogía entre ambos fenómenos biopatológicos.

SEGUNDA PARTE

Alergiosis



CONCEPTO BIOPATOLOGICO DE LAS ALERGIOSIS

Los estados de alergia o alergiosis comprenden las alteraciones cualitativas y cuantitativas de las reacciones del organismo frente a las substancias exógenas o extrañas. En la alergia por proteínas (antígenos) la alteración de la reacción orgánica está intervenida por la presencia de los anticuerpos específicos, los cuales también existen en la alergía no antígena-hipersensibilidad, idiosincrasia-. Discurriendo DOERR acerca de la naturaleza del grupo singular de las alergias no antígenas, llegó a la inferencia, según la cual los fenómenos de hipersensibilidad, observados por IWASCHENZOW, MEJROWSKY, HOFFMANN y JAFÉ, WECHSELMAN y BRUCLER por efecto de la reiteración de las inyecciones de salvarsán; por STEIN con respecto al sublimado; por PE-REIRA CABRERA a consecuencia de la administración de quinina, y por MORO y STHEEMANN con motivo de las invecciones de atoxil y la estricnina, y, en general, las reacciones tóxicas anormales producidas por substancias químicas definidas, eran de origen celular. De hecho, pues, quedó establecida por DOERR la alergia antígena, como simple fenómeno de anticuerpo, y la no alergia antígena, de naturaleza estrictamente celular, una discriminación inaceptable, puesto que toda alergia es de origen celular y en toda alergia se puede demostrar la existencia de anticuerpos, cuya cantidad depende de las condiciones de la sensibilización, la que, cuando es óptima, constantemente se acompaña de anticuerpos. De consiguiente, la división de la alergia en antígena y no antígena, según los conceptos relativamente antiguos, hoy no tiene razón de ser. Y por lo que a los anticuerpos se refiere, tampoco tiene razón de ser la división de la alergia en reagínica y en no reagínica, ya que aquéllos pueden encontrarse en la idiosincrasia, como constataron hace tiempo Bruk y Cruvelhier. Obermeyer y Pick, Freund,

WOLFF-EISNER, FIEDBERGER e ITA, SCHITTENHELM y STROEBEL, que incluyeron los fenómenos de la idiosincracia en el grupo de las reacciones de antígeno-anticuerpo, en donde el antígeno es siempre cono-

cido, mientras que el anticuerpo es criptogenético.

Desde nuestro trabajo de 1918, en que logramos la sensibilización del conejo mediante reiteradas inyecciones de nitrato de pilocarpina y la transmisión pasiva de la anafilaxia pilocarpínica al cobaya, que en todos los casos sufrió el shock mortal, pensamos que la producción de anticuerpos anafilácticos constituía un hecho constante para toda substancia extraña, cualquiera que fuese su naturaleza química, fuera o no antígeno perfecto; todo se reducía a reiterar su administración hasta alcanzar las condiciones de una transmisión pasiva en el cobaya, el animal de elección para este caso particular. La inyección subcutánea única de pilocarpina, a dosis de 1 centigramo en el conejo, aun reiterada una sola vez a los dos días de la primera, no determina una producción sensible de anticuerpos, y por eso la transmisión pasiva al cobaya va seguida de fracaso; ahora bien: si durante unos dieciocho días se reitera la administración subcutánea cada dos o tres días, empezando por 1 centigramo de nitrato de pilocarpina, y subiendo gradualmente hasta alcanzar 2,5 centigramos, entonces se logra producir con seguridad la transmisión pasiva de la alergia al cobaya, el cual experimenta fenómenos muy graves y casi siempre mortales. He aquí un caso de alergia no antígena, cuya transmisión pasiva pudo realizarse precisamente por contener verdaderos anticuerpos anafilácticos; todo se redujo a ejercer una sensibilización eficiente por el fármaco no antígeno. MANOILOFF, antes que nosotros, obtuvo resultados de transmisión pasiva por la sensibilización de substancias químicas no antígenas. Fué en 1920, prosiguiendo nuestros experimentos acerca de las condiciones de la anafilaxia no antígena, cuando emitimos la hipótesis, según la cual la sensibilización a la pilocarpina se producía en virtud de un proceso bioquímico entre este fármaco y la albúmina del organismo, del que resultaba una combinación lábil de aquél con la proteína, que, en fin de cuentas, era la que producía la sensibilización. En 1922 pudimos precisar, aunque sin aportar las pruebas objetivas acerca del íntimo mecanismo de aquella unión, el hecho de que la pilocarpina, base monoácida, según SCHMIDT, se unía con un aminoácido de la proteína; el compuesto resultante era el que determinaba la sensibilización, como si fuera un antígeno perfecto. Creímos entonces que la substancia que producía la sensibilización era la albúmina, alterada por efecto del desdoblamiento de la combinación de la pilocarpina con la proteína. SCHONTHOL-ZER, en 1940, llegó a análogas conclusiones; admite este autor que el prontosil rubrum, lo mismo que otras substancias químicas, se une a las proteínas de la sangre, se transporta a los tejidos, y de este modo

produce el estado de hipersensibilidad o de alergia. Después de publicar nuestros experimentos acerca de la sensibilización del conejo mediante la pilocarpina, LANDSTEINER, en 1919, realizó investigaciones acerca de las condiciones de sensibilización alérgica de diversas substancias, y de sus experimentos dedujo la existencia de dos clases de antígenos: antígenos completos, todos ellos proteínas, capaces de sensibilizar y de desencadenar los accesos anafilácticos y semiantígenos o "haptenos", que son no aptos para sensibilizar por sí solos; no obstante, pueden producir la sensibilización alérgica cuando van unidos a los antígenos completos y desencadenar los accesos anafilácticos. Actúan como tales haptenos los lipoides, el piramidón, los medicamentos y otras substancias químicas. Los términos de parantígeno (MAS y MAGRO) y de hapteno (LANDSTEINER) expresan la misma cosa.

En 1922 admitimos nosotros dos géneros de anafilaxia, antígena y parantígena o no antígena-decíamos a este propósito en "Virchow's Archiv": "Es gibt eine nicht antigene oder parantigene Anaphylaxie"—. Este concepto nuestro fué exhumado pocos años después, en 1925, por SCHILLING, que no sólo expuso cabalmente nuestras ideas sobre el asunto, sino que admitió la palabra parantígena, que la expuso como propia. Desarrolló la hipótesis de los parantígenos, expuesta por nosotros, como queda indicado, en 1922, en un trabajo que se publicó en la edición española (Berlín-Buenos Aires) de la revista "La Medicina" (1925, año II, número 11): "Los numerosos hechos — decía SCHILLING — observados en las idiosincrasias y en las enfermedades constitucionales, sin que haya tenido lugar la introducción de un material exógeno, y, de un modo claro, la doctrina de los "parantígenos", es decir, las substancias exentas de albúmina, pueden provocar la anafilaxia, abogan en favor de la idea de que en el organismo pueden formarse, a expensas de la propia albúmina, substancias heterogeneizadas o adecuadas por degeneración -degradación, decíamos nosotros-, dotadas de igual acción, que más tarde obran como substancias eosinotácticas" Hemos de creer que el profesor Viktor SCHILLING desconocía el trabajo que en 1922 publicamos en "Virchows's Archiv" (Bd. 243), porque de otro modo no comprendemos cómo pudo formular su hipótesis empleando con cierta frecuencia nuestras propias palabras, como las subrayadas por nosotros. Nuestra hipótesis de los parantígenos fué explicada por el profesor NÓVOA SANTOS en su libro de "Patología general", acaso en la primera edición solamente. No tenemos noticias de otras citas nacionales, no obstante la trascendencia enorme del asunto, puesto que nuestros parantígenos son, en fin de cuentas, los haptenos de LANDSTEINER (1919), habiendo dado fecundas inferencias experimenmentales e ideológicas, entre las que podemos citar, a guisa de ejemplo, las ideas de ZINSSER acerca de la constitución de los antígenos

bacterianos, con su "nucleoproteído", que produce anticuerpos o antinucleínas, y la "sustancia residual" (material soluble de DOCHEZ y AVERY, de ÁVERY y HEILDELBERGER) o haptóforo, del que depende la especificidad. Permítasenos, siquiera sea por una vez, expresar, no la extrañeza, sino el asombro que el vacío bibliográfico nacional sobre el asunto nos sugiere el presente momento. Experimentando TOMC-SIK con carbohidratos aislados del bacillus lactis aerógenes, y posteriormente TOMCSIK y KUROTCHKIN con carbohidratos de este bacilo, del neumobacilo y de un fermento, lograron producir el shock anafiláctico en el cobaya, sensibilizado pasivamente con suero homólogo inmune. Los mismos efectos obtuvo LANCEFIELD con carbohidratos del estreptococo en cobaya pasivamente sensibilizado con suero antiestreptococo; sin embargo, estos experimentos fueron impugnados por TILLETT, AVERY y GOEBEL, fundándose en que el material contenía nitrógeno. Posteriormente, AVERY y TILLETT, trabajando con carbohidratos muy purificados, del tipo específico del neumococo, produjeron shock anafiláctico en cavia sensibilizado pasivamente con suero homólogo antineumocócico específico del conejo, pero fracasaron en sus intentos de sensibilizar al cobaya simplemente con el carbohidrato purificado, con lo cual quedó establecida la posibilidad de determinar el shock anafiláctico mediante los polisacáridos en cobayas pasivamente sensibilizados con antisuero bacteriano. Por estos métodos, de resultados demostrativos, TILLETT, AVERY y GOEBEL llegaron a sensibilizar activa y pasivamente a los animales de experiencia. A este efecto emplearon los siguientes complejos: glucoglobulina (fenol-b-glucósido-azo-globulina), glucoalbúmina (fenol-b-glucósido-azo-albúmina), galactoglobulina (fenol-b-galactfisido-azo-globulina) y galactoalbúmina (fenol-b-galactósido-azo-albúmina). La sensibilización se hizo en el conejo y la transmisión pasiva en el cobaya. La sensibilización pasiva con suero de conejo anti-glucoglobulina y la inyección desencadenante de glucoalbúmina, realizada a las veinticuatro horas en el cobaya, producen shock o fenómenos anafilácticos graves; si en vez de glucoalbúmina se inyecta galactoalbúmina, no se manifiesta ningún fenómeno patológico; ahora que si el cobaya tratado de este modo, a las cuatro horas recibe una inyección de glucoalbúmina, muere de shock. Del mismo modo, la sensibilización pasiva con suero de conejo antigalactoalbúmina y la inyección de galactoalbúmina, hecha a las veinticuatro horas, van seguidas de shock anafiláctico mortal o grave. Ahora bien, el cobaya sensibilizado pasivamente con suero anti-glucoproteína o anti-galactoproteína, tratado a las veinticuatro horas por el glucósido o el galactósido, respectivamente, no muestra ninguna reacción patológica, pero tampoco inhibe el shock anafiláctico, cuando, después de un intervalo de dos horas, recibe una invección de glucoproteína o de

galactoproteina, puesto que en estas condiciones se produce shock ana-

láctico mortal o grave.

En nuestros experimentos y en los posteriores de TOMCSIK y KU-ROTCHKIN, TOMCSIK, TILLETT, AVERY y GOEBEL, entre otros, la sustancia no antígena, una vez introducida en el organismo, se combina con las proteínas y de este modo penetra en las células, que eo ipso se sensibilizan de un modo específico contra los efectos de la sustancia química no antígena, como se demuestra por la prueba de la reinyección, practicada en período óptimo, variable para cada uno de los no antígenos, que desencadena típicos fenómenos patológicos anafilácticos. Según nuestra hipótesis de los parantígenos, emitida en 1918, la albúmina del organismo se combina con la sustancia química (quinina, pilocarpina, hidroxilamina) y de este modo se constituye un antígeno perfecto, puesto que el complejo proteína-sustancia química es igualmente antígeno perfecto como el complejo polisacárido específiconeumococo, por ejemplo. El parantígeno de nuestra hipótesis es ni más ni menos que el hapteno o el semiantígeno de LANDSTEINER, es decir, la sustancia específica, cuya incorporación a las células del organismo sólo puede tener lugar por intermedio de la albúmina: en los verdaderos antígenos la proteína y el hapteno-equivalente al "material soluble", de DOCHEZ y AVERY y de AVERY y HEILDELBERGER o a la "sustancia residual" o haptóforo de ZINSSER—y en los no antígenos el parantígeno (hapteno de LANDSTEINER), cuando ingresa en el organismo y se combina con sus proteínas, forma también un antigeno perfecto. Los lipoides son parantigenos, como demostraron SACHS y KLOPSTOCK (1925); cuando se unen a la albúmina, pueden sensibilizar al conejo; aquí la albúmina tiene el papel de introductora en la célula. El atoxil solo, inyectado por vía subcutánea o intramuscular, puede asimismo sensibilizar, como ha constatado KLOPSTOCK. En 1923 afirmamos nuestra hipótesis con nuevos hechos; decíamos entonces: con el nombre de anafilaxia no antígena o parantigena "he-"mos designado nosotros la reacción especial de hipersensibilidad o "alérgica causada por diversas sustancias no antígenas (pilocarpina, "quinina, arsénico), con la producción de manifestaciones identifica-"bles con los fenómenos anafilácticos, y que eran comprendidos—an-"tes de nuestros trabajos-como síntomas de idiosincrasia medica-"mentosa. La anafilaxia parantígena, según ha sido establecida por "nosotros, ofrece grandes analogías con la anafilaxia proteínica o antígena, tanto por el cuadro patológico como por la morfología sanquinea; esta última particularidad y la identidad de la sintomatología de las respectivas anafilaxias pasivas fueron las causas que nos "llevaron a IDENTIFICAR LOS FENÓMENOS IDIOSINCRÁSICOS CON LOS "ANAFILÁCTICOS y a establecer la anafilaxia parantigena, que, como la 'proteínica, puede ser natural y adquirida". "Para esto se requiere—aña"díamos nosotros en el citado trabajo—"que el CUERPO PARANTÍGENO "no proteínico, como la hidroxilamina y otras sustancias, contraiga "combinación débil con una albúmina del organismo; la combinación "del parantígeno y la proteína intraorgánica ofrece dos cualidades, a "saber: está dotada de cierta labilidad y altera parcialmente la estruc-"tura molecular de alguna cadena lateral de la proteína. La alteración "molecular debe de ser poco acusada, porque, de lo contrario, sería "rápidamente desintegrada por el proceso metabólico"; "nosotros decía-"mos en 1920: que experimenta un proceso de HETEROGENEIZA-"CIÓN, en virtud del cual la proteína se transforma en heteróloga, sus-

"ceptible para la sensibilización anafiláctica."

También constatamos, en 1923, la posibilidad de obtener un antigeno perfecto mediante la combinación in vitro de un parantigeno con la proteína. He aquí el método seguido: extracción, por punción del corazón de un cobaya nuevo, de dos o más c. c. de sangre y, después de desfibrinación inmediata con perlas de cristal, adición de 8 miligramos de cloruro de hidroxilamina disuelto en 0,5 c. c. de la solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,85 por 100 y, previa agitación para facilitar la mezcla, se ha dejado tres horas en la estufa a 45°. Se lava el sedimento de los estromas de los eritrocitos en la citada solución fisiológica de cloruro de sodio por tres veces seguidas, hasta separar por completo la metahemolglobina y la hidroxilamina no combinada del líquido que sobrenada. Finalmente, se hace una suspensión de estromas en la solución fisiológica de cloruro de sodio. Ahora bien, la invección intraperitoneal de toda la suspensión de estromas en cavia sensibilizado catorce días antes a la hidroxilamina determina ligeros fenómenos patológicos y la reacción anafiláctica característica de la sangre, especialmente la disociación globular directa primero y la inversa a las pocas horas después; por parte de los eosinófilos no se observó ninguna modificación, porque las observaciones de los animales no se extendieron más allá de doce horas. Después de publicadas nuestras investigaciones con los hechos expuestos antes, aparecieron diversos hechos experimentales confirmativos, como los de SACHS y KLOPSTOCK (1925), ya referidos anteriormente, referentes a la combinación de los lipoides y la albúmina y los de KOPSTOCK concernientes a la unión del atoxil a la albúmina, los de GOEBEL y AVERY (1929), TOMCSIK (1927), AVERY y GOEBEL (1929), TOMCSIK y KUROTCH-KIN (1928), TILLETT, AVERY y GOEBEL (1929), LANDSTEINER (1924), LANDSTEINER y VAN DER SCHEER (1928-1929), NISHIMURA (1929), HEILDERBERGER y AVRY (1923-1924), ZINSSERY PARKER (1925) y otros. En los trabajos de KLOPSTOCK y SELTER se sensibiliza al cavia por una mezcla neutralizada del cuerpo químico o parantígeno (ácido-arsanílico diazotizado) (2 vol.) con suero reciente de cavia (1 vol.); estos autores inyectaron por vía subcutánea 1 c. c. de la

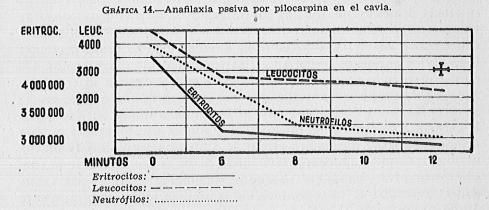
citada mezcla y, pasados treinta y tres días, practicaron la reinyección desencadenante, cuyos resultados fueron fenómenos patológios graves o de shock mortal. De aquí deducen estos autores que no es necesaria la combinación de la proteína con la sustancia química, ya que es también activa, como se desprende del experimento citado, la simple mezcla neutralizada. En todo caso, dicen LANDSTEINER y LEVINE, HEILDELBERGER y KENDLL, LANDSTEINER, la combinación se realizaría en la intimidad de los tejidos del organismo, cuando la proteína y el parantígeno diazoico están en solución neutra. También SAMSON y GOETZ (1926) han logrado sensibilizar al cavia con la simple mezcla de piramidón y sangre; el piramidón solo—dicen estos autores—no sensibiliza, lo que no es exacto, ya que con piramidón intraperitoneal

se llega a sensibilizar al citado animal.

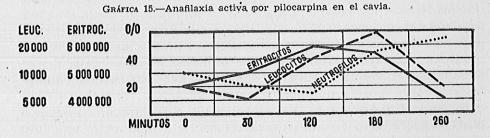
La consecuencia de los hechos aportados al problema de los antígenos (alérgenos) y de los parantígenos (paralérgenos) nos lleva a considerar que, si unos y otros sensibilizan y desencadenan fenómenos anafilácticos, entre los cuales no se percibe un carácter diferencial de definitiva trascendencia biológica, con las dos especies de antígenos se pueden provocar idénticos fenómenos de shock mortal. La transmisión pasiva al cobaya, determinada por la inyección intraperitoneal de suero de conejo anti-pilocarpina o anti-albúmina, produce shock mortal o fenómenos patológicos graves. Por el camino de estos mismos hechos hemos llegado a la deducción de la identidad entre el fenómeno anafiláctico y el idiosincrásico y, por lo tanto, entre la alergia y la idiosincrasia. Podrán admitirse modos de manifestarse la alergia, pero no tipos de alergia, como, entre otros, admitieron ZINSSER y colaboradores, según los cuales existirían dos tipos de alergia, aun dentro de la antígena, esto es, la alergia bacteriana, cuyo paradigma es la reacción tuberculínica y la anafilaxia proteínica, como la producida por la albúmina. La alergia bacteriana la causan las bacterias. cuyos somas contienen escasa cantidad de proteínas coagulables, por lo que producen una cantidad muy limitada de anticuerpos anafilácticos, determinantes de la reacción anafiláctica, mientras que la anafilaxia por las proteínas se debe a la presencia de gran cantidad de anticuerpos anafilácticos engendrados por las proteínas. Evidentemente, la discriminación de ZINSSER no tiene razón de ser; en efecto, según los conocimientos actuales, todas las sustancias pueden dar origen a fenómenos de simple alergia bacteriana, según el concepto de ZINSSER, y también a verdaderos hechos de anafilaxia, incluso el shock mortal, puesto que todo se reduce a cuestión de dosis de antígeno y, de un modo fundamental, de método de sensibilización. Nosotros encontramos otros indicios diferenciales, que permitirían distinguir los dos tipos de alergia de ZINSSER; citaremos uno solamente: en la alergia bacteriana la eosinofilia es de cifra centesimal modesta, mientras que en la anafilaxia de la albúmina de huevo, puede llegar a cifras cercanas al 85 por 100 de la fórmula leucocitaria. Esto no es más que aparente, ya que, en determinadas condiciones experimentales, con las bacterias se pueden obtener eosinofilias altas y con las proteínas, en veces, eosinofilias moderadas. Podrá admitirse con ZINSSER que la reacción de la tuberculina es "diferida" y la de las proteínas "inmediata", aparte de que la reacción tuberculínica, de acuerdo con BALDWIN, no representa un modo reactivo típico de la anafilaxia, si bien esto es demasiado ambiguo, lo mismo que la reacción cutánea de la alergia medicamentosa, que DAMESHEK ha utilizado como test y que los estudios posteriores de FITZ han precisado en su aspecto práctico, especialmente en lo que se refiere a su nocividad con respecto a la aminopirina, novaldina, dinitrofenol y causalina o a su inocuidad con respecto a los antisifilíticos, la quinina y las sulfamidas. Tampoco tiene razón de ser la discriminación de COCA entre la atopía y la anafilaxia, fundándose en el hecho de que el polen puede actuar como alérgeno o atópeno, pero no produce anafilaxia, contrariamente a HUBER y KOESLER, PARKER, LOEB y otros, según los cuales el polen puede. causar verdadera anafilaxia. Y, para terminar, podemos decir con BLOCH que, en definitiva, toda alergia es de naturaleza química o una alergia química, sea producida por antígenos o parantígenos.

La similitud de los efectos entre los antígenos y los parantígenos no se circunscribe a las reacciones patológicas generales de la anafilaxia, sino que se extiende, ya localizados entonces, a otras provincias del organismo, singularmente a la piel y a la sangre, determinándose reacciones características. TILLETT y FRANCIS han obtenido reacciones cutáneas específicas con los polisacáridos del neumococo I, II, III y IV en inyección intradérmica; la reacción es positiva para uno de los tipos del neumococo; esta reacción de polisacárido difiere de la determinada por la proteína específica de tipo, entre otras cualidades, por ser una reacción del tipo tuberculina. Al grupo de las reacciones de este género corresponde el test de DEMESHEK. Hemos de citar también a este respecto las investigaciones de FREI, concernientes a los efectos locales de hipersensibilidad frente à los arsenicales; este autor diluye los arsenicales, equivalentes al 914 de EHRLICH, en la proporción de 0,15 por 100 de la solución fisiológica de cloruro de sodio: primero inyecta 0,1 c. c. por vía intradérmica en un costado, y a los cuatro o nueve días aparece un ligero enrojecimiento fugaz; si, transcurridos veintiún días, se reitera la inyección intradérmica de 0,1 centímetro cúbico en el costado opuesto, veinticuatro horas después se produce un infiltrado intenso en la zona inyectada, con extenso halo rojo, cuya duración total es de ocho a diez días. En lo que concierne a la reacción de los elementos de la sangre, nuestras investigaciones han constatado su identidad con las que provocan los llamados antígenos perfectos (proteínas). He aquí algunos ejemplos:

Exp. 1.ª Cobaya de 500 grs. Inyección subcutánea de la mezcla de 0,5 centigramos de nitrato de pilocarpina y 0,5 c. c. de suero de conejo fuertemente sensibilizado por pilocarpina. Resultado: shock anafiláctico mortal.



Exp. 2.ª Cobaya de 325 grs. Sensibilización por inyección subcutánea de 3,00 centigramos de nitrato de pilocarpina. A los doce días, reinyección intraperitoneal de 0,5 centigramos de nitrato de pilocarpina. Sobrevive.



En los anteriores ejemplos de la reacción globular sanguínea en la anafilaxia de la pilocarpina, pasiva (gráfica 14) y activa (gráfica 15), se demuestra: primero, que una dosis de 0,5 cg. de nitrato de pilocarpina, cuyos efectos son tóxicos, pero no mortales, produjo la muerte del cavia, no con las manifestaciones de la intoxicación por la pilocarpina, sino por una sintomatología semejante a la del shock anafiláctico, predominando el síntoma disnea y la alteración histopatológica edema pulmonar. Segundo, la reacción de los eritrocitos, leucocitos y neutrófilos es la propia del shock anafiláctico mortal; no

obstante, la hiperglobulia es también frecuente en el shock mortal de la anafilaxia pasiva. Tercero, en la anafilaxia activa con moderados síntomas patológicos (gráfica 15), se produjo la reacción sanguínea característica de la anafilaxia antígena. Por lo tanto, no existen diferencias fundamentales entre los fenómenos reactivos de la anafilaxia antígena y la parantígena; acaso, como se ha expuesto antes, la eosinofilia es más intensa con los antígenos proteínas, en las que la intensidad parece depender, en cierto modo, del contenido del antígeno en sustancia proteica, que con los parantígenos, si bien esto no constituye un carácter sólido, puesto que, en orden a producir eosinofilia, pueden situarse en escala decreciente la albúmina atóxica, las proteínas tóxicas, los antígenos bacterianos, las toxinas y los parantígenos. De esto se desprende que toda sustancia exógena o endógena heterogeneizada puede producir alergia y que no existe más que un género de alergia, siempre idéntica a sí misma. La producción de anticuerpos o la existencia de reaginas es función del modo de sensibilización o de la sustancia exógena misma; en efecto, la albúmina sensibiliza fácilmente, mientras que la pilocarpina requiere en veces el método de la sensibilización fraccionada, alcanzándose cuando la suma de las cantidades inyectadas es considerable. La sensibilización llegada al límite óptimo prepara al animal para el shock anafiláctico, frecuentemente mortal, por efecto de la desencadenante.

No existe, pues, razón biológica ni patológica que permita hacer una discriminación a fondo de la alergia y la idiosincrasia, que pueden ser igualmente antígenas y parantígenas. La idiosincrasia para los mariscos es una alergia antígena, y la idiosincrasia medicamentosa o alergia medicamentosa es una alergia parantígena. Hemos podido estudiar algunos casos de idiosincrasia medicamentosa, en los que pudimos realizar experimentos de transmisión pasiva al cavia.

OBSERVACIÓN 1.ª—Mujer de cincuenta años. Frecuentes paludismos tratados por la quinina, y en los últimos accesos se presentaron evidentes fenómenos de idiosincrasia a la quinina. Estando sana, y con motivo de una crisis de cefalea, se le administró una dosis de valerianato quínico (un sello de 15 centigramos), advirtiéndole previamente que no era quinina, como lo podía comprobar por el olor del fármaco. Poco antes de los quince minutos de la ingestión, surgió un violento cuadro clínico, constituído por palidez, vómitos, sudores fríos, desfallecimiento, cediendo en pocas horas y dejando en pos un estado de moderada astenia y laxitud, cuya duración fué extremadamente corta. A los cinco días, extracción de sangre de una vena del pliegue del codo. Con el suero se hicieron experimentos de transmisión pasiva al cobaya, inyectando en la cavidad peritoneal una mezcla de este suero y de quinina (a dosis subtóxica). Resultado: shock

anafiláctico mortal entre unos minutos y dos doras, con los síntomas característicos.

OBSERVACIÓN 2.ª—Hombre de cuarenta y ocho años. Antiguo palúdico, reiteradamente tratado por las sales de quinina. En los últimos diez años, varios accidentes de idiosincrasia a la quinina. Con motivo de una infección gripal, se le practicó una inyección intramuscular de una sal de quinina; fulminantemente, apareció una sintomatología aguda (intensa palidez, disnea, hipotensión, pulso muy débil y vértigos), que terminó en colapso, del que se repuso lentamente en algunos días. Con el suero del enfermo se logró la transmisión pasiva al cobaya, en donde la quinina desencadenó un shock mortal

anafiláctico en quince a veinticinco minutos.

La sensiblización por los alérgenos se realiza con mayor facilidad que con los paralérgenos. Entre los alérgenos se ha de distinguir entre las proteínas coagulables, como la albúmina de huevo, el suero de caballo, etc., y las no coagulables, como la tuberculina y algunas toxinas, ya que las coagulables realizan fácilmente la sensibilización, puesto que puede lograrse con una sola inyección a pequeña dosis, mientras que las no coagulables requieren el empleo de las invecciones reiteradas (nuestro método de la sensibilización fraccionada) durante cierto tiempo, semejándose en esto a los parantígenos, cuya sensibilización ha de hacerse por el método fraccionado. Inversamente, la desensibilización, en general, parece obtenerse con mayor facilidad en la sensibilización con proteínas que con parantígenos. Del mismo modo, la producción de eosinofilia se consigue de manera brillante en la sensibilización por las proteínas coagulables, algo menos con las bacterias y bastante menos con los parantígenos; según nuestras investigaciones, el fenómeno parece estar en relación con la especie de la actividad del citoplasma: las bacterias y los parantígenos excitan las funciones péxicas, mientras que las proteínas coagulables actúan sobre la actividad paraplástica (producción de eosinofilos y plasmazellen en la medula ósea y de mastzellen en los tejidos conjuntivos). No obstante el interés biológico de este aspecto singular de la acción de las sustancias oxógenas, las pruebas experimentales e histológicas son extremadamente vagas.

Hemos evidenciado la gradación entre los fenómenos inflamatorios y los de la sensibilización, y entre la sustancia exógena de primer contacto con el organismo y su papel antigénico hasta producir la alergia completa y general. Todo ello, en último término, propende a la inmunidad. En 1912, WEIL, empleando antígenos bacterianos, llegó a la conclusión, según la cual la anafilaxia puede estimarse como la fase preliminar de la inmunidad, siendo de retener que el anticuerpo celular ejerce una protección inadecuada entre el antígeno y el anticuerpo circulante. BORDET piensa que la anafilaxia puede con-

cebirse como un fenómeno concomitante de la inmunidad, sin relación esencial entre los dos hechos; acaso la anafilaxia sería una complicación de la inmunidad; por lo demás, la coexistencia entre la anafilaxia y la inmunidad fué ya aceptada antes por ARTHUS. MACKENSIE, en 1925, constató que el cobaya inmunizado por cultivos vivos y muertos de neumococos presenta un alto grado de inmunidad; puede presentarse la ocurrencia de fenómenos de alergia o puede faltar en el curso de esta inmunización, sin relación alguna con la resistencia del animal a la bacteria específica; en estos casos, por lo demás, cuando se logra la inmunidad, no se producen fenómenos cutáneos de alergia. La alergia, en nuestra opinión, es un estado potencial reactivo frente al material extraño al organismo; la anafilaxia es la reacción en marcha; en esto ofrecen evidentes diferencias con la inmunidad, que es la falta de reacción frente a determinado material exógeno. No obstante, existe una relación evidente entre alergia e inmunidad. Las enfermedades que dejan tras sí una fuerte inmunidad ofrecen una fuerte eosinofilia, como acontece en la viruela, el sarampión, la rubeola, la tos ferina y otras enfermedades; la eosinofilia, como hemos demostrado nosotros, es una reacción celular de alergia, cuya intensidad es, en

cierto modo, paralela a la de la alergia.

En toda alergia experimental, antígena o parantígena, la eosinofilia aparece de un modo constante, por efecto de un contacto desencadenante con el material extraño específico que produjo la sensibilización. Nunca hemos dicho que en la anafilaxía parantigena deje de presentarse la eosinofilia, como nos atribuyó NÓVOA SANTOS en su interesante obra de "Patología General" (tomo I, pág. 264). "Según este autor-Nóvoa Santos se refiere a nosotros-, en la anafilaxia que él designa como anafilaxia parantígena, es decir, en las reacciones anafilácticas provocadas por sustancias que no gozan de cualidad antígena (pilocarpina, compuestos arsenicales, de iodo, de bromo, etc.), no se produce reacción eosinófila, al contrario de lo que ocurre en la anafilaxia debida a la inyección de sustancias antígenas." En la edición de 1930 de la citada obra no se mencionan nuestros trabajos ni las fundamentales investigaciones de LANDSTEINER, ZINSSER, TILLET, AVERY y GOEBEL, etc., acerca de la constitución del antígeno, tan importante para el conocimiento de la anafilaxia y la alergia, llegando a decir que "las sustancias de molécula sencilla, tales como las grasas y los hidratos de carbono, son incapaces de sensibilizar a los animales-hemos subrayado nosotros-, y lo mismo cabe decir de multitud de sustancias de composición definida extrañas al organismo (iodoformo, salvarsán y otros numerosos medicamentos). Sin embargo, puede ocurrir que estas sustancias adquieran carácter antigeno al combinarse con las albúminas del cuerpo animal." Precisamente lo últimamente subrayado constituye nuestra hipótesis de los parantige-

nos, pero sin citar nuestro nombre, como lo hacía en una edición anterior de su obra el malogrado profesor NÓVOA SANTOS, al que se deben indudables aportaciones en el terreno de la Patología y la Clínica. Repetimos, pues, que en toda alergia la eosinofilia es el exponente de la reacción celular específica de los tejidos granulocíticos de la medula ósea. Durante la sensibilización, la cifra sanguinea de los eosinófilos se mantiene en sus límites normales; después de la reinyección desencadenante, puede ocurrir, o que se presenten fenómenos de shock anafiláctico o que falte completamente la sintomatología clínica de la anafilaxia. En el caso de producirse fenómenos patológicos, si el shock es mortal, la eosinofilia falta en absoluto; cuando aparecen fenómenos patológicos más o menos graves, la eosinofilia suele manifestarse en el curso avanzado de la remisión y persistir una vez que aquéllos han desaparecido. Brevemente, la eosinofilia falta en la fase que sigue inmediatamente a la desencadenante, y que nosotros designamos con el nombre de "disociación globular directa", constituída por hiperglobulia y leucopenia, y surge en la fase inmediata a la anterior, que nosotros hemos llamado con el término de "disociación globular inversa", esto es, la inversión de los valores de la primera fase y, por lo tanto, hipoglobulia y leucocitosis.

Entre la alergia y la eosinofilia existe una relación íntima tal que no pueden existir separadamente: si hay alergia, existe eosinofilia; si hay eosinofilia, existe alergia (MAS Y MAGRO). Esta relación fué constatada por nosotros. Desde 1920, venimos considerando la eosinofilia como una reacción celular exquisita, sumamente sensible, de la alergia, lo que equivale a decir que los eosinófilos son células de alergia, como hemos manifestado desde 1920 en numerosos trabajos, llegando a la consecuencia extrema, según la cual, el eosinófilo no es una célula de la sangre normal, como queda ya expuesto en otro capítulo. Por lo demás, nuestro concepto de los eosinófilos y la eosinofilia, incluso los hechos que la fundamentan, han sido confirmados por diversos autores (Uffenhemier, Schlecht, Becking, Leitner, Cambell, DRENNAN y RETTIE, PEIPERS). Para UFFENHEMIER (1928), la eosinofilia puede considerarse como la expresión de la reacción alérgica, si bien este autor expone sus reservas respecto a la idiosincrasia, aunque inútilmente, ya que, según nuestras investigaciones, la idiosincrasia es una hipersensibilidad genérica y específicamente identificable con la alergia. SCHLECH (1931), más explícito, manifestó que los eosinófilos no son sencillamente células a se, sino células de alergia. En opinión de PEIPERS (1930), la eosinofilia es una manifestación de alergia. CAMP-BELL, DRENNAN y RETTIE (1935) demostraron varios hechos, ya constatados en nuestros trabajos, en favor de la relación estrecha que existe entre la eosinofilia y la alergia: la eosinofilia local—dicen—no se presenta después de inyectar proteínas extrañas, si previamente el animal de experiencia no ha sido sensibilizado, esto es, si previamente no existe alergia general. BECKING (1936) explicó la eosinofilia en el sentido de una constitución particular de alergia. LEITNER (1930), estudiando las condiciones de la eosinofilia en los infiltrados pulmonares hiperérgicos, dedujo que es la manifestación del estado de alergia. En 1934, CHILLINGWORTH, HEALY y HASKINS, si verdaderamente no negaron la relación directa entre alergia y eosinofilia, admitieron que la eosinofilia, por sí misma, no era patognomómica de la alergia; por lo demás, estos autores no han aportado hechos experimentales en favor de su particular punto de vista, que, ciertamente, está

en desacuerdo con los mismos hechos experimentales.

¿Qué relación existe entre eosinofilia y anafilaxia? Hemos de dejar sentado que la anafilaxia es una reacción genuinamente patológica, y la eosinofilia representa la expresión de una reacción celular biológica de organismo normal frente al material extraño; he aquí, pues, los términos precisos que permiten definir aquella relación. De consiguiente, existe eosinofilia sin anafilaxia, en el sentido de reacción patológica, pero toda anafilaxia se acompaña, más tarde o más pronto, de eosinofilia. En efecto, si se realiza una sensibilización fraccionada mediante una proteína atóxica, como clara de huevo, suero heterólogo, practicando una inyección subcutánea o intraperitoneal cada dos o tres días, al cabo de catorce a dieciséis días, aparece un aumento moderado de la cifra de los eosinófilos, los que rara vez pasan del 10 por 100; si en lugar de un antígeno tóxico, como en el caso anterior, se emplea un parantígeno, la pilocarpina, por ejemplo, inyectada cada tres o cuatro días por vía subcutánea o en la cavidad peritoneal, durante un período mayor que el antígeno atóxico y a dosis progresivamente ascendentes, sin pasar de la tolerancia del animal de experiencia, al cabo de treinta o cuarenta días de experiencia, se produce también una eosinofilia, que en estas condiciones no suele pasar del 6 por 100. En las dos condiciones experimentales no ha podido desencadenarse ningún fenómeno patológico de anafilaxia, es decir, ésta no se ha producido. En el shock mortal de la anafilaxia falta constantemente la eosinofilia; también falta cuando, juntamente con la sustancia desencadenante, o pocas horas después de la misma, se inyecta un tóxico a dosis mortal, por ejemplo: la saponina (MAS Y MA-GRO); en este último caso, no sólo faltan los eosinófilos en la sangre, sino en la medula ósea, en donde están ausentes las formas inmaduras y las maduras de los eosinófilos (MAS Y MAGRO). Si remiten los fenómenos de shock o de intoxicación, aparece la eosinofilia, comenzando a presentarse los eosinófilos en la sangre en el inicio de la remisión. En las enfermedades infecciosas agudas, por ejemplo, la eosinofilia es una manifestación relativamente precoz; en el sarampión, la viruela, la rubeola, etc., se manifiesta frecuentemente al principio del

período febril. Por lo general, aparece la eosinofilia poco después de iniciar la fase de monocitosis, o sea durante el período febril de la infección. No es cierto, como afirmó UFFENHEMIER, que la eosinofilia testifique la ausencia de una infección actual. La eosinofilia expresa estrictamente la presencia de la alergia, pero su ausencia no habla en contra de la misma.

De la revisión que hemos realizado de los antígenos o alérgenos, y de los parantígenos o haptemos de LANDSTEINER, o paralérgenos, se deduce que el concepto de alergia es amplio. No todas las alergias son demostrables por las reacciones de tejidos o de órganos, las cuales, en fin de cuentas, constituyen una respuesta que en realidad nunca falta, pero que, en veces, es muy débil en relación del estado de hipersensibilidad de los substratos tisulares u orgánicos. La cantidad de anticuerpos circulantes y locales, por ejemplo, erginas de ZINSSER, es variable de unos antígenos a otros, de unos individuos a otros; así es que la investigación de la alergia por reacciones cutáneas es incierta. Como dice UFFENHEMIER, la exploración de las afecciones alérgicas en el adulto y, sobre todo, en el niño por la inoculación del antígeno (intracutánea, epidérmica, etc.) da resultados extremadamente inconstantes, cuyos fracasos pueden subsanarse por la investigación de la eosinofilia sanguinea a título de test de alergia, puesto que, según nuestras experiencias, no existe alergia sin sensibilización eficiente de los tejidos granulocíticos de la medula ósea, que dan una respuesta constante de eosinofilia sanguínea y local. La sensibilización de las células regionales ofrece especiales condiciones; por lo que unas veces el antígeno determina reacción y otras no. Según OPIE, la reinyección desencadenante de albúmina en el dermis, por producirse su fijación en el sitio de la inyección, va seguida de una inflamación necrótica por efecto de la reacción antígeno-anticuerpo, como sucede en el fenómeno de ARTHUS. Posteriormente MENKIN demostró que la albúmina, invectada en la circulación de la sangre, se fija en el área de inflamación local; probablemente es por este mecanismo por el que se produce el fenómeno local descrito por AUER. El fenómeno reactivo local depende de los anticuerpos circulantes o de erginas locales, como admitió ZIMSSER, mientras que la eosinofilia es una reacción exquisitamente celular, sin interdependencia alguna; por lo tanto, en la alergia la reacción local puede faltar, pero no la eosinofilia, que es una respuesta celular directa. De consiguiente, los estados alérgicos o alergiosis, una vez desencadenada la reacción alérgica se produce la eosinofilia sanguínea y local, tanto en la experimentación como en la clínica, y se puede afirmar que todo contacto desencadenante en el organismo afecto de alergiosis, produce un aumento de la cifra sanguínea de los eosinófilos, háyanse producido o no fenómenos patológicos anafilácticos.

La eosinofilia en los animales sensibilizados por la albúmina (clara de huevo) aparece en la que nosotros hemos designado la segunda fase sanguínea de la anafilaxia o simplemente de la reacción alérgica. Después de la inyección desencadenante se presentan dos fases sucesivas y de corta duración: la primera, o de "disociación globular directa", se caracteriza por presentar hiperglobulia, leucopenia y aneosinofilia, y la segunda, o de "disociación globular inversa", se manifiesta inmediatamente a continuación de la primera, y consiste en hipoglobulia, leucocitosis y eosinofilia. Si en el cobaya sensibilizado con albúmina de huevo se practica una desencadenante de un c. c. en inyección intraperitoneal, se produce shock muy grave, pero no mortal. Primera fase: eritrocitos, 12.240.000-7.040.000; leucocitos, 5.200-6.000, y eosinófilos, cero; cuatro horas de duración. Segunda fase o de remisión de los fenómenos de shock: eritrocitos, 4.000.000-4.800.000; leucocitos, 12.600-21.000, y eosinófilos, 1.700-4.800; unas quince horas de duración. Las incidencias de la alergia durante largo tiempo -- más de doscientos cincuenta y cuatro días duró un experimentoquedan expresadas en la gráfica 9, concerniente a un cavia sensibilizado con clara de huevo y sometido a reiteradas reinyecciones a partir de los catorce días de la sensibilización, en que se practicó la desencadenante. Durante el tiempo de experiencia la curva de los eosinófilos ofrece importantes modificaciones en relación con las reinyecciones, que se practicaron a intervalos desiguales y no menores de dieciséis días. He aquí la exposición de los hechos: Primero, cada reinyección determina un aumento de la cifra centesimal — y absoluta — de los eosinófilos de la sangre, y a medida que se reitera el número de las reinyecciones, las ondas de la eosinofilia van decreciendo en altura, hasta llegar a un término, calculado por nosotros en catorce meses, en que ya no se eleva la cifra de los eosinófilos a una dosis dada de albúmina de huevo, 0,5 c. c. de clara de huevo, por ejemplo; entonces puede reaparecer la eosinofilia reiterando las inyecciones de la citada proteína a dosis dobles aproximadamente. Aquí también existe un límite, que puede estimarse en algunos meses, en que ya no es posible excitar la producción de eosinófilos en la medula ósea: los granulocitos devienen refractarios para la albúmina heteróloga específica, por efecto de una insensibilidad especial, identificable con la inmunidad celular, pero no para otras proteínas y los parantígenos. Segundo, en los intervalos de las ondas de eosinofilia, cuya duración suele ser de tres a seis días, la cifra de los eosinófilos se sitúa en torno al 10 por 100, y frecuentemente más bajo, como se puede ver en la gráfica 9. A este respecto puede decirse que los valores de los eosinófilos dibujan una curva de hipoeosinofilia, interrumpida por frecuentes descensos, hasta 0,5 por 100. Tercero, el suero sanguíneo de un cobaya en shock anafiláctico, invectado en cobaya en eosinofilia en fase de hipoeosinofilia, determina un aumento de granulocitos neutrófilos, cuya curva en altura, morfología y duración semeja a la de los eosinófilos después de la reinyección; la cifra de estos corpúsculos permanece siempre baja; es decir, el suero de los animales en estado de shock anafiláctico no sólo no contiene substancias eosinotácticas, sino que inhibe la eosinofilia del estado alérgico. Y quinto, después de la reinyección de suero de cobaya en estado de shock en animal alérgico, si transcurridos unos treinta y ocho días se reinyecta una proteína específica (por sensibilización), se produce la conocida curva de hipereosinofilia de la citada gráfica, aunque de menor elevación.

Los hechos experimentales antecedentes tienen exacta aplicación a las alergiosis de la clínica humana, y en ellas la investigación hematológica realizada en el curso del tiempo permite obtener valores cuya curva dibuja una morfología comparable a la de la gráfica 9, tanto por las ondas de hipereosinofilia como por los intervalos de hipoeosinofilia, a veces interrumpidos por descensos de aneosinofilia. La interferencia de crisis anafilácticas, por ejemplo, un acceso de asma bronquial o una crisis de urticaria, por no citar otros aspectos agudos de las alergiosis, van asociadas a una inhibición total o parcial de la eosinofilia sanguínea. Por sus relaciones con los eosinófilos, las alergiosis, pues, pueden definirse como estados de hipersensibilidad antígena o parantígena, revelables por la eosinofilia sanguínea, sin exceptuar o de hacer reservas mentales, como Uffenhemier, de la llamada idiosincrasia, que, como hemos visto, no es otra cosa que una alergia, antígena en unos casos, y antígena en otros. Las alergiosis, unidas por el carácter común de la eosinofilia, una reacción celular específica, ofrece por lo demás un gran polimorfismo clínico, manifestándose por neurodistonías vegetativas, por accesos de asma bronquial, crisis espásticas de fibras lisas, etc., como se indicará en otro lugar. El polimorfismo clínico de las alergiosis es tal, que no hay posibilidad de hacer una sistematización de la tan variada sintomatología de estos estados. La curación de las alergiosis sólo se logra por la desensibilización específica, realizable, no siempre, cuando se conoce el antígneo, aunque en casos existe la posibilidad de desensibilizar de un modo anespecífico; por ejemplo, por la histamina. Las alergiosis experimentales, provocadas por antígenos o parantígenos, ofrecen cierta resistencia; en veces, imposibilidad de ser desensibilizadas; sirva de ejemplo el cobaya de la gráfica 9, y aun la transmisión hereditaria. En efecto: el cavia hembra sensibilizada produce en diversas gestaciones crías sensibilizadas, en las que se pueden provocar accidentes patológicos de anafilaxia por espacio de varios meses. En la clínica humana se conocen las dificultades del problema de la desensibilización de las alergiosis, en las que es muy frecuente la imposibilidad de realizarla de un modo completo.

Las alergiosis se dividen en experimentales y clínicas. Estas últimas siempre son adquiridas; no existen, por tanto, alergiosis hereditarias, como se dirá en su lugar, sino simplemente un estado de predisposición a ser sensibilizado el organismo, probablemente ligado a una mesenquimosis. Resumiendo: podemos expresar el concepto de las alergiosis en el sentido de una sensibilidad anormal o hipersensibilidad alérgica, en virtud de la cual el organismo manifiesta una reacción alterada cualitativa y cuantitativamente, que se manifiesta en la unidad celular reaccional, la eosinofilia sanguínea, por ejemplo, y el polimorfismo clínico, de patogenia tan variada como criptogenética, cuyos acontecimientos biopatológicos se realizan fundamentalmente en el sistema de fibras lisas, y cuyo substrato esencial reside en la célula mesenquimatosa, y sus derivados, como los clasmatocitos, los histiocitos, etc. Las llamadas células de alergia (mastzellen histioides, plasmazellen, eosinófilos) son los exponentes específicos que permiten distinguir la inflamación producida por el primer contacto del material exógeno y la determinada por el contacto desencadenante de este material. De aquí se sigue que las alergiosis tienen una anatomía patológica, siempre la misma, pero involucrada con la especial de los tejidos, los órganos y los sistemas.

CASUISTICA CLINICA DE ALERGIOSIS

En la PRIMERA PARTE ha quedado explicado el concepto de las alergiosis como complejo clínico, en el que la eosinofilia constituye una manifestación constante de la reacción celular del organismo a modo de exponente de alergia. Aceptado esto en principio, hemos reunido un total de casos clínicos, en los que la eosinofilia mínima era de 3 por 100, y por lo mismo concernían a afecciones con manifestaciones francamente alérgicas, incluyendo como tales el asma esencial y los síndromes asmoides, las neurodistonías, infecciones crónicas, parasitosis y enfermedades de tejidos, órganos y sistemas. En otro grupo hemos comprendido las afecciones con cifra de eosinófilos inferior a 3 por 100 o sin eosinofilia en un momento de la exploración médica; aquí pertenecen en parte los afectos alérgicos y en parte otros no alérgicos, distinguiéndose los primeros de los segundos por su curso y la reiteración de la investigación de la eosinofilia, puesto que en los alérgicos la eosinofilia puede manifestarse algunas veces, mientras que en los no alérgicos falta siempre. Sirva de ejemplo la observación de un caso de distonía neurovegetativa, en el que la primera investigación de la sangre dió resultado negativo, puesto que no existían eosinófilos en la misma; al cabo de tres años, el mismo afecto presentó un porcentaje de 20 eosinófilos. Esto nos demostró que la eosinofilia no podía servir de módulo absoluto para discernir los casos de alergia de los de no alergia. Por lo mismo, a fin de evitar en lo posible el dejar fuera del cómputo los casos de verdadera alergia, adoptamos para este segundo grupo el módulo clínico de los afectos alérgicos, y en caso de duda, el test de la eosinofilia provocada, a cuyo fin puede utilizarse la prueba de Brösamlen-Müller o la simple inyección de no importa qué substancia química, que, como hemos manifestado, puede tener efectos de movilización de los eosinófilos de la medula ósea en los individuos alérgicos, y cuando todos los test resulten negativos, es de aconsejar la reiteración de las determinaciones hematológicas en diversos momentos clínicos, puesto que de tratarse de un afecto alérgico o involucrado con la alergia, se llegará a encontrar una eosinofilia demostrativa.

Si la eosinofilia es una manifestación de alergia, la presencia del granulocito eosinófilo en la sangre normal necesariamente debe de tener la misma significación. Ahora bien; si se admite una "eosinofilia normal", que suele asignársele las cifras de 1-2 por 100 de la fórmula leucocitaria, dada la naturaleza alérgica del eosinófilo, es preciso aceptar también su origen alérgico, a título de exponente de una alergia no patológica, puesto que es compatible con el estado de salud. Las causas de esta "alergia fisiológica" residirían en el mismo proceso del metabolismo, ligeramente modificado dentro de estrechos y casi constantes límites normales, que darían el ritmo de constancia de dicha eosinofilia. Así, en las alteraciones fisiológicas, digámoslo así, de los prótidos se producen ciertas albúminas degradadas, que obran como proteínas extrañas; en las alteraciones del metabolismo de los lípidos y los glícidos se manifestarían semejantes alteraciones, engendrando parantígenos lípidos y glícidos, cuyos efectos de sensibilización serían causa de eosinofilia mínima normal. De consiguiente, puede distinguirse una "alergia patológica" y una "alergia fisiológica o metabólica". De aquí se sigue que las eosinofilias del 3 por 100 en adelante son patológicas, y las inferiores a esta cifra pueden considerarse como normales. Claro es que esta discriminación, por falta de base biológica, es arbitraria; sin embargo, ofrece la ventaja de separar lo fisiológico de lo patológico, pero a condición de reiterar las determinaciones hematológicas, las cuales nos informarán de la constancia de la cifra de los eosinófilos y permitirá excluir aquellos casos en que la eosinofilia suba a 3 por 100 o más, en cuyo caso se trata de una eosinofilia patológica.

En un conjunto de 2.460 casos de eosinofilia, igual o superior a 3 por 100, en todos ellos existe alergia, demostrable por la sintomatología clínica. He aquí la distribución de las afecciones alérgicas:

Asma esencial	430	casos.
Catarro asmoide o broncoespástico	661	
Distonía neurovegetativa	680	
Tuberculosis pulmonar	350	
Otras infecciones crónicas		_
Parasitosis,	8	
Dermatosis	54	_
Neurosis y psicosis	118	
Otras afecciones	4	_

2.460 casos.

La distribución de la casuística anterior, según la edad, es la siguiente:

Menos de 1 año	90	
De 5 a 10 años.	98	
De 10 a 15 años	136	
De 15 a 20 años	288	
De 20 a 25 años	360	-
De 25 a 30 años	340	-
De 30 a 35 años	256	
De 35 a 40 años	258	_
De 40 a 45 años	190	-
De 45 a 50 años	136	. —
De 50 a 55 años	89	
De 55 a 60 años	76	_
De 60 a 65 años	67	-
De 65 a 70 años	34	-
De 70 a 75 años	13	
De 75 a 80 años	I	-
De 8o a 85 años	0	, <u> </u>
De 85 a 90 años	I	_
	2.460	casos.

Clasificación de los casos por la cifra centesimal de los eosinófilos:

Con menos del 10 por 100..... 2.100 (85,4 por 110) casos. De 20 a 30 por 100...... 308 (13,0 por 100) — Más del 30 por 100...... 52 (1,6 por 100) — 2.460 casos.

Hemos reunido algunos casos de eosinofilia alta. He aquí la cifra de los eosinófilos:

De 20 a 25 por 100	20	casos.
	8	
De 25 a 30 por 100		
De 30 a 35 por 100	6	
De 35 a 40 por 100	3	_
De 40 a 45 por 100	I	-
De 45 a 50 por 100	I	
De 50 a 55 por 100		
De 55 a 60 por 100		-
De 60 a 65 por 100	I	
	42	casos.

La influencia del sexo se expone a continuación:

Varana	 1 258	(61.1	nor	1001	casos.
Mujeres	 1.202	(48,9	por	100)	_
	2.460	casos			

El sexo no parece influir en la eosinofilia; existe, ciertamente, un ligero exceso de casos en favor de los varones, que acaso puede explicarse por la circunstancia de hallarse los varones más expuestos a la influencia de los alérgenos exógenos. Por lo demás, los resultados estadísticos concuerdan con los hechos experimentales. En efecto; no existen diferencias por lo que concierne a la producción de eosinofilia en los animales de experiencia en machos y hembras. Y así debe de ser; porque la inflamación simple y la alérgica son fenómenos de los

organismos de índole reactiva, no ligados al sexo.

En la casuística de las afecciones con eosinofilia, más de la mitad corresponden al aparato respiratorio; exactamente el 58,94 por 100; las neurodistonías vegetativas presentan también un considerable porcentaje, 27,64 por 100, y el resto, cuya proporción es del 13,42 por 100, está integrado por distintos afectos, ocupando un lugar predominante las infecciones crónicas no tuberculosas (septicemias lentas de diverso origen), y siguiendo en orden decreciente los afectos del sistema nervioso (neuralgias, neurosis y psicosis), las dermatosis y las parasitosis. No existe ninguna relación entre la intensidad de la eosinofilia y el género del afecto.

En un segundo grupo de afectos con eosinofilia inferior a 3 por 100 o con aneosinofilia hemos reunido 138 casos, cuyo diagnóstico clínico de alergia era evidente, de los cuales 98 casos ofrecen una eosinofilia inferior a 3 por 100, y 40 casos presentan aneosinofilia. He aquí la relación del total de los casos de la estadística, según la cifra

de los eosinófilos.

Con 3 por 100 o más Con menos de 3 por 100 Con aneosinofilia	98	(95,05 (3,78 (1,17	por	100)	casos.
	2.598	casos.			

He aquí la relación de la casuística en relación a la hipoeosinofilia o la aneosinofilia:

1.—Casos con hipoeosinofilia.

Asma esencial	12	casos.
Catarro asmoide	30	
Neurodistonía vegetativa	29	
Tuberculosis pulmonar	8	_
Otras infecciones crónicas	5	
Neurosis y psicosis	II	200 <u></u> 11
Dermatosis		

98 casos.

2.—Casos con aneosinofilia.

Asma esencial	7	casos.
Catarro asmoide	10	
Neurodistonía vegetativa	11	
Tuberculosis pulmonar	6	
Otras infecciones crónicas	4	
Dermatosis	2	
Neurosis y psicosis	0	
	40	casos.

En los casos de hipoeosinofilia o de aneosinofilia, cuando se reiteraron las investigaciones hematológicas, se logró encontrar franca eosinofilia en el 86 por 100 de los casos y en los restantes persistencia de la hipoeosinofilia o desaparición de la aneosinofilia. En un caso de neurodistonía la investigación hematológica reiterada dió los resultados que se insertan a continuación:

Primer examen hematológico. Eosinófilos	0		
A los 8 años. Eosinófilos	53	por	100.
A los 15 años. Eosinófilos	0		

Ejemplos de este género no son infrecuentes, revelando que, si se reiteran las investigaciones hematológicas, se consigue hallar la positividad de la eosinofilia en los casos clínicos de alergia; cuando existe eosinofilia, es entonces indudable que se trata de alergia.

La cifra de los eosinófilos, en casos, puede ser muy elevada; por ejemplo, el 40 por 100 (MORENAS, DUTHU y BOUCHU, DUFORT), 42 por 100 (MARCHAL y LEMOINE), 43 por 100 (SADÍ DE BUEN), 51 por 100 (MINKO, BASTAI), 55 por 100 (ZORINI), 60 por 100 (CLERC), 65 por 100 (BECKING), 70 por 100 (AUBERTIN y GIRAUX), 75 por 100 (PEAN), 78 por 100 (BRUGSCH), 79 por 100 (MAC Do-NALD), 82 por 100 (MICHELI, DE BENEDETTI, BASTAI), 89 por 100 (STILLMANN) y 90 por 100 (SHAPIRO, GIFFIN, CHALIER). Constituyen la llamada grande eosinofilia o hipereosinofilia, de la que DAL-LA PALMA pudo reunir 50 casos de la literatura mundial y LOTTRUP 87 casos en una revisión más completa de la misma. Es de creer que la casuística de la hipereosinofilia o grande eosinofilia es mucho más elevada que se indica en las cifras antecedentes, ya que nosotros, en nuestra consulta limitada de Medicina Interna, hemos reunido cinco casos con más de 40 eosinófilos por 100. A las hipereosinofilias se les ha querido conceder un carácter constitucional y en veces familiar y hereditario, apoyándose este criterio en el hecho de su persistencia en los individuos afectos (eosinofilia constitucional), o de afectar a varios miembros de una misma familia (eosinofilia familiar), o de existir en los progenitores (eosinofilia hereditaria); no obstante, no se han aducido pruebas experimentales o clínicas en favor de estas eosinofilias.

Por lo que concierne a la eosinofilia constitucional nuestras observaciones son contrarias a su existencia. No existe una eosinofilia constitucional, porque, si persiste en algunos casos durante años, débese a la permanencia de la alergia en los individuos refractarios a ser desensibilizados; a este grupo de eosinofilias pertenecen las siguientes observaciones:

1. Asma esencial con 10 por 100 eosinófilos. A los dieciocho años persisten las crisis asmáticas con 11 por 100 eosinófilos. A los veintiocho años presenta el enfermo el mismo cuadro clínico, aunque atenuado, con 5 por 100 eosinófilos.

2. Catarro admoide o broncoespástico, con 7 eosinófilos por 100. A los cinco años del primer examen hamatológico existe mejoría del síndrome clínico, con 9 eosinófilos por 100.

3. Asma esencial, con 10 eosinófilos por 100. Diez años des-

pués, crisis asmáticas, con 12 eosinófilos por 100.

4. Neurodistonía vegetativa, con 7 eosinófilos por 100. Examen hematológico a los tres años, con 12 eosinófilos por 100, y once años después, con 6 eosinófilos por 100. El enfermo mejoraba, es decir, tenía períodos de remisión sencillamente.

5. Asma esencial, con 12 eosinófilos por 100. Determinaciones hematológicas posteriores: a los dos años, con 5 eosinófilos por 100; a los tres años, con 10 eosinófilos por 100, y a las cuatro años, con

5 eosinófilos por 100.

• 6. Asma esencial, con 15 eosinófilos por 100. Determinaciones hematológicas posteriores: a los tres años, con 12 eosinófilos por 100,

y a los diez años, con 7 eosinófilos por 100.

En las observaciones anteriores la persistencia de la eosinofilia ha estado ligada a la del afecto alérgico que la determinó. En el grupo casuístico siguiente, que concierne a enfermos curados o muy mejorados o, cuando menos, libres de sus molestias o de sus crisis, la eosinofilia se ha reducido a hipoeosinofilia. He aquí las observaciones de este grupo:

1. Epilepsia, con 10 por 100 eosinófilos. Determinación hematológica realizada a los cinco años, con un eosinófilo por 100. Sin

crisis en los tres últimos años.

2. Anemia hemolítica y eosinofilia hemolítica (parantígena), con 52 eosinófilos por 100. Determinación hematológica hecha seis meses

después, con 2 eosinófilos por 100.

3. Distonía neurovegetativa, con 0 eosinófilos. Determinaciones hematológicas posteriores: a los ocho años, con 53 eosinófilos por 100, y a los quince años, con 0 eosinófilos.

4. Asma esencial, con 26 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los seis años, con 3 eosinófilos por 100. Los últimos cuatro años, sin crisis asmáticas.

5. Asma esencial, con 18 eosinófilos por 100. Determinaciones hematológicas: a los ocho años, con 1 eosinófilo por 100. Sin crisis

durante cinco años.

6. Asma esencial, con 17 eosinófilos por 100. Investigaciones posteriores: a los quince años, con 4 eosinófilos por 100. Sin crisis durante los siete años últimos.

7. Eczema, con 29 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los cuatro años, con 1 eosinófilo por 100. Curación persis-

tente desde hace tres años.

- 8. Intensa neuralgia occipital, con 28 eosinófilos por 100. Determinaciones hematológicas posteriores: a los dos meses, con 2 eosinófilos por 100, y a los dos años, con 1 eosinófilo por 100. La curación fué rápida, por desensibilización, lográndose en poco más de dos semanas.
- 9. Asma esencial, con 20 eosinófilos por 100. A los siete años, con 4 eosinófilos por 100. Fuerte mejoría.
- 10. Catarro asmoide y tos convulsiva, con 31 eosinófilos por 100. Determinación hematológica: a los dos años, 2 eosinófilos por 100. Curación.
- 11. Urticaria en crisis frecuentes, con 15 eosinófilos por 100, Determinación posterior: a los dos años, con 2 eosinófilos por 100, Curación.
- 12. Catarro asmoide o broncoespástico y tos convulsiva, con 22 eosinófilos por 100. A los veintitrés meses, con 0 eosinófilos. Curación persistente.

13. Asma esencial, con 23 eosinófilos por 100. A los siete años, con 3 eosinófilos por 100. Curación persistente; queda tendencia a

catarros.

14. Catarro asmoide o broncoespástico, con 25 eosinófilos por 100. Determinación ulterior: a los cuatro años, con 3 eosinófilos por 100. Curación.

15. Quiste hidatídico de pulmón, con 29 eosinófilos por 100. Determinación posterior: a los dieciocho meses, con 5 eosinófilos por 100. Desaparición de la sombra pulmonar radiológica (expulsión por vómica).

16. Catarro asmoide o broncoespástico, con 14 eosinófilos por

100. A los nueve años, con 2 eosinófilos por 100. Curación.

17. Asma esencial, con 8 eosinófilos por 100. A los tres años, con 1 eosinófilo por 100. Mejoría persistente.

18. Asma esencial, con 7 eosinófilos por 100. A los nueve años,

con 2 eosinófilos por 100. Crisis muy separadas por grandes períodos de remisión y poco intensas.

19. Catarro asmoide o broncoespástico, con 7 eosinófilos por 100. A los diez años, con 0 eosinófilos. Curación durante varios años.

20. Distonía neurovegetativa, con 18 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los trece años, con 2 eosinófilos por 100; a los quince años, con 2 eosinófilos por 100, y a los veintidós años, con 3 eosinófilos por 100.

21. Catarro asmoide o broncoespástico, con 11 eosinófilos por 100. Determinaciones hematológicas: a los cinco años, con 14 eosinófilos por 100 (persiste el afecto), y a los nueve años, con 1 eosinó-

filo por 100. Curación.

22. Catarro asmoide o broncoespástico, con 7 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los cuatro años, con 9 eosinófilos por 100; a los siete años, con 2 eosinófilos por 100, y a los once años, con 2 eosinófilos por 100.

23. Eczema, con 0 eosinófilos. Determinaciones posteriores: a los siete años, 0 eosinófilos; a los ocho años, 0 eosinófilos, y a los doce

años, 18 eosinófilos por 100. Tendencia a dermatosis.

24. Asma esencial, con 10 eosinófilos por 100. Posteriormente, a los dos años, con 12 eosinófilos por 100. Persisten los accesos de asma.

25. Epilepsia, con 7 eosinófilos por 100. Investigaciones posteriores: a los tres años, 12 eosinófilos por 100 (persisten las crisis epilépticas), y a los once años, con 6 eosinófilos por 100 (mejoría).

26. Asma esencial, con 11 eosinófilos por 100. Determinaciones hematológicas posteriores: a los dos años, con 4 por 100 eosinófilos; a los tres años, con 7 eosinófilos por 100, y a los cuatro años, con 4 eosinófilos por 100. Solamente mejoría.

27. Asma esencial, con 28 eosinófilos por 100. Ulteriores determinaciones: a los tres años, con 12 eosinófilos por 100, y a los cinco

años, con 5 eosinófilos por 100.

Estas observaciones prueban que la eosinofilia permanece mientras subsista el estado de alergia y desaparece en cuanto se logra la desensibilización, que es muy difícil de obtener de un modo completo en las afecciones alérgicas, singularmente en el asma y la epilepsia, de acuerdo con los autores. Por lo tanto, no es admisible una eosinofilia persistente, como propugnó BRUGSCH y admitieron WIECK, MINKO, DEBREFF y TOSCHEFF, porque el hecho de encontrar una eosinofilia de duración más o menos larga no puede, sin más, de designarse como persistente; en efecto, según nuestras observaciones, si persiste el afecto alérgico, constantemente irá asociada a la eosinofilia, que, en fin de cuentas, es una manifestación de dicho estado. Lo mismo puede decirse de la eosinofilia constitucional y familiar, a la que se ha aportado

una casuística algo considerable, en la que figuran las observaciones de TERAKADO, CATTANEO, GAILLARD, HUNTER, BASTAI, BECKING y otros.

Existen eosinofilias con fuerte esplenomegalia, constituyendo unas veces una enfermedad especial, como la de CHALIER-LEVRAT, la leucemia eosinófila de BASS, la leucemia benigna de eosinófilos de MAC DONALD, la eosinofilia leucemoide de SCHMIDT, la eosinofilia esplenomegálica de HARRISON, la mielosis con predominio de eosinófilos de STILLMANN, etc., y otras veces formando casos sui géneris, como los de GIFFIN (eosinofilia persistente, hiperleucocitosis y esplenomegalia), de AUBERTIN y GIRAUX, de ZORINI, de SHAPIRO. O eosinofilia sin esplenomegalia, como los casos de DE BENEDETTI, MAS Y MAGRO y algunos más sin relación aparente con la alergia, y los de ARMAND-DELILLE, HURTS y SORAPURE (urticaria y asma), de SADÍ DE BUEN (asma hereditaria), etc., en relación con la alergia clínicamente demostrada.

Quedó demostrado en su lugar que no existe posibilidad de transmitir la eosinofilia por la vía experimental. Hasta el presente sólo se ha logrado producir el cuadro de la anafilaxia pasiva en los animales muy jóvenes, nacidos de hembras sensibilizadas. En opinión de ROSENAU y ANDERSON, la transmisión hereditaria de la alergia es una forma de anafilaxia pasiva, por vía placentaria; del anticuerpo o de los anticuerpos anafilácticos; por este motivo es sólo la hembra, nunca el macho, la que transmite. Solamente SCHENK ha aceptado una transmisión masculina por el espermatozoide. Según ROSENAU y ANDERSON, no es indiferente, a los efectos de la transmisión hereditaria, que la madre haya adquirido la hipersensibilidad antes o durante la gestación; el óptimo de la sensibilización alérgica se logra durante la gestación (MORI, MAS Y MAGRO). La duración de la alergia en las crías es corta, mucho más que la de la anafilaxia pasiva. OTTO logró la producción de shock mortal a los veinte días del nacimiento, a los cuarenta y cuatro días sólo logró determinar fenómenos patológicos y a los setenta y dos la prueba anafiláctica dió resultados negativos. Se tiene la impresión de que la hipersensibilidad de las crías desaparece muy rápidamente después del nacimiento, aunque, según LEWIS, la persistencia de la alergia transmitida por la placenta materna es una variable en los individuos de las crías de una misma gestación. Por CHASE se ha investigado la herencia a la sensibilización cutánea por compuestos químicos. Nuestros experimentos, de los que algo hemos expuesto en su lugar, son confirmativos de una herencia por vía placentaria, cuyo óptimo se manifiesta en las crías nacidas de hembras sensibilizadas durante la gestación; a los tres meses del nacimiento las crías experimentan fenómenos patológicos graves o shock mortal si se sensibilizan con 0,1 c. c.

de clara de huevo y a los catorce días se inyecta una dosis desencadenante de albúmina igual (la madre fué sensibilizada para la misma proteína y a los dieciocho días fué reinyectada por 0,1 c. c. de la misma proteína), se produce shock mortal en pocos minutos. De esto se desprende la inferencia de que la alergia de las crías tiene una mayor duración que la calculada hasta ahora. CHASE ha investigado la posibilidad de una herencia a la sensibilización cutánea por compuestos químicos; la hipersensibilidad adquirida a las sustancias químicas ha sido estudiada por SULZBERGER y HECHT. Ahora bien, si los experimentos son favorables a una transmisión de la alergia de la madre a las crías por la placenta materna, por lo que concierne a la transmisión de la eosinofilia en las mismas condiciones, los hechos experimentales son contrarios a la herencia. La investigación clínica de nuestra casuística nos ha permitido constatar que la eosinofilia no se transmite por vía hereditaria, pero sí la predisposición a padecer alergiosis. A continuación exponemos tres grupos de observaciones: en el primero, la predisposición se realizó por uno de los progenitores, el segundo comprende los casos en que la alergiosis afecta a los dos progenitores de un modo simultáneo y el tercero concierne a la alergiosis familiar, en la que los progenitores no ofrecen síntomas definidos de este estado.

GRUPO I.—La alergiosis afecta solamente a uno de los progenitores.

A. PROGENITORES MASCULINOS.

Sin eosinófilos. a)

Padre: Catarro broncoespástico o asmoide. Hijo: Alergia postinfecciosa, con 13 eosinófilos por 100.

Padre: Asma esencial. Hija, de seis años: Catarro asmoide o

broncoespástico, con 11 eosinófilos por 100.

Abuelo materno: Hipertensión maligna. Hijo, de veinte años: Neurodistonía vegetativa, con 7 eosinófilos por 100.

Hija, de quince años: Catarro asmoide o broncoespástico, con 2 eosinófilos por 100. Nieta, de siete años: Lo mismo, con 10 eosinófilos por 100.

Con eosinófilos. b)

Padre: Asma esencial, con 12 eosinófilos por 100. Hijo, de veintiún meses: Urticaria, con 17 eosinófilos por 100.

2. Padre: Catarro asmoide o broncoespástico, con 6 eosinófilos por 100.

Hijo, de catorce años: Lo mismo, con 12 eosinófilos por 100.

3. Padre: Hipertensión maligna, con 2 eosinófilos por 100. Hija, de veintinueve años: Asma esencial, con 8 eosinófilos por 100.

Padre: Distonía neurovegetativa, con 6 eosinófilos por 100. Hija, de diecisiete años: Asma esencial, con 7 eosinófilos por 100.

5. Abuelo paterno: Reumatismo crónico, con 6 eosinófilos por 100. Hijo, de veinticinco años: Distonía neurovegetativa, con 7 eosinófilos por 100.

Hijo, de diecisiete años: Lo mismo, con 7 eosinófilos por 100.

Nieto: Epilepsia, con 2 eosinófilos por 100.

 Padre: Catarro broncoespástico asmoide, con 5 eosinófilos por 100.

Hijo, de doce años: Neurosis del trigémino, con 6 eosinófilos por 100.

Hija, de treinta y seis años: Neurodistonía vegetativa, con 6 eosinófilos por 100.

Hija, de veintidos años: Lo mismo, con 5 eosinófilos por 100.

7. Padre: Catarro broncoespástico o asmoide, con 7 eosinófilos por 100.

Hija: Distonía neurovegetativa, con 0,5 eosinófilos por 100.

B. PROGENITORES FEMENINOS.

a) Sin eosinofilia.

Madre: Distonía neurovegetativa.
 Hija, de trece años: Crisis asmoides a polvos, con 8 eosinófilos por 100.

2. Madre: Neurodistonía vegetativa.

Hija, de veinticinco meses: Asma esencial, con 8 eosinófilos por 100.

b) Con eosinofilia.

1. Madre: Tuberculosis pulmonar inactiva, con 3 eosinófilos por 100.

Hija, de ocho años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 11 eosinófilos por 100.

Sobrina (línea materna), de cuatro años: Lo mismo, con 12 eosinófilos por 100.

Sobrina (línea materna), de tres años: Asma esencial, con 4 eosinófilos por 100. 2. Madre: Catarro broncoespástico o asmoide, con 15 eosinófilos por 100.

Hijo, de once años: Lo mismo, con 4 eosinófilos por 100.

- 3. Madre: Taquicardia paroxística, con 18 eosinófilos por 100. Hijo, de veintiocho años: Catarro broncoespástico o asmoide, sin eosinófilos.
- 4. Madre: Distonía neurovegetativa, con 12 eosinófilos por 100. Hijo: Urticaria, con 19 eosinófilos por 100.
- 5. Abuela: Asma esencial, con 16 eosinófilos por 100.
 - Hija, de veintidós años: Distonía neurovegetativa, con 7 eosinófilos por 100.
 - Nieta, de veinticuatro años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 2 eosinófilos por 100.
 - Nieta, de treinta y nueve años. Lo mismo, con 14 eosinófilos por 100.
- 6. Madre: Distonía neurovegetativa, con 4 eosinófilos por 100. Hija, de treinta y seis años: Asma esencial, con 16 eosinófilos por 100.
- 7. Madre: Distonía neurovegetativa, con 2 eosinófilos por 100. Hija, de treinta y seis años: Asma esencial, con 12 eosinófilos por 100.
- Madre: Asma esencial, con 10 eosinófilos por 100.
 Hija, de veinticinco años: Pleuritis, apirexia, con 1 eosinófilo por 100.
- Madre: Asma esencial, con 12 eosinófilos por 100.
 Hija, de veintiocho años: Adenopatía escrofulosa, con 2 eosinófilos por 100.
- Madre: Eczema, con 8 eosinófilos por 100.
 Hija, de quince años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 5 eosinófilos por 100.
- 11. Madre: Eczema, con 1 eosinófilo por 100.

 Hija, de dieciocho años: Eczema, con 9 eosinófilos por 100.

 Hija, de siete años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 2 eosinófilos por 100.
- 12. Madre: Neurodistonía vegetativa, con 1 eosinófilo por 100. Hija, de cinco años: Asma esencial, con 8 eosinófilos por 100.
- Madre: Distonía neurovegetativa, con 1 eosinófilo por 100.
 Hijo, de veintidós años: Anemia perniciosa, iniciando por anemia hemolítica, que es la que produjo 52 eosinófilos por 100.
- 14. Madre: Catarro broncoespástico o asmoide, con 2 eosinófilos por 100.
 - Hijo, de veintiún años: Asma esencial, con 15 eosinófilos por 100.

GRUPO II.—La alergiosis afecta a los dos progenitores.

1. Padre: Catarro broncoespástico o asmoide, con 8 eosinófilos por 100.

Madre: Distonía neurovegetativa, sin eosinófilos.

Hijo, de catorce años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 14 eosinófilos por 100.

2. Padre: Catarro broncoespástico o asmoide, con 6 eosinófilos por 100.

Madre: Lo mismo, sin eosinófilos.

3. Padre: Catarro broncoespástico o asmoide, con 8 eosinófilos por 100.

Madre: Distonía neurovegetativa, con 8 eosinófilos por 100. Hija, de diecinueve años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 14 eosinófilos por 100.

4. Padre: Asma intrínseco, con 6 eosinófilos por 100. Madre: Catarro broncoespástico o asmoide, sin eosinófilos. Hija, de quince años: Taquicardia paroxística, con 1 eosinófilo por 100.

5. Abuelo materno: Asma esencial, con 7 eosinófilos por 100. Abuela materna: Distonía neurovegetativa, con 1 eosinófilo por 100.

Hijo, de veinticuatro años: Catarro broncoespástico o asmoide. con 5 eosinófilos por 100.

Nieta, de veintiún años: Catarro broncoespástico, con 6 eosinófilos por 100.

5. Padre: Psoriasis, con 2 eosinófilos por 100.

Madre: Distonía neurovegetativa, con 1 eosinófilo por 100. Hijo, de quince años: Adenopatía escrofulosa, con 4 eosinófilos por 100.

Hijo, de veinticuatro años: Catarro broncoespástico, con 1 eosinófilo por 100.

7. Padre: Tuberculosis pulmonar inactiva, con 6 eosinófilos por 100.

Madre: Distonía neurovegetativa, con 16 eosinófilos por 100. Hija: Catarro broncoespástico o asmoide, con 10 eosinófilos por 100.

Grupo III.—La alergiosis se encuentra sólo en los colaterales.

1. Enferma. Niña de cuatro años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 12 eosinófilos por 100.

Hermano, de tres años: Asma esencial, con 17 eosinófilos

por 100.

Hermana, de diez años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 4 eosinófilos por 100.

2. Enfermo. Varón, de once años: Epilepsia, con 11 eosinófilos por 100.

Hermana, de diecinueve años: Pleuritis, apirexia, con 3 eosinófilos por 100.

3. Enfermo. Varón, de diecisiete años: Infiltrado pulmonar tuberculoso, sin eosinófilos.

Hermano, de quince años: Taquicardia paroxística, con 12 eosinófilos por 100.

4. Enfermo. Varón, de diecisiete años: Epistaxis primaverales, con 10 eosinófilos por 100.

Hermano, de veinte años: Tuberculosis pulmonar fibrosa, con 4 eosinófilos por 100.

5. Enferma. Mujer de veintiocho años: Asma esencial, con 10 eosinófilos por 100.

Hermano, de treinta y dos años: Catarro broncoespástico o asmoide, con 2 eosinófilos por 100.

6. Enfermo. Hombre, de cuarenta y cuatro años: Asma esencial, con 7 eosinófilos por 100.

Hermana, le veinte años: Tuberculosis pulmonar inactiva (lobitis), sin eosinofilia.

Enferma. Niña de dieciséis meses: Catarro broncoespástico, con 11 eosinófilos por 100.

Hermana, de siete años: Urticaria en frecuentes crisis, con 9 eosinófilos por 100.

Hermana, de veinticuatro años: Taquicardia paroxística, con 11 eosinófilos por 100.

Cuando existe eosinofilia en la descendencia, aquélla es positiva en el 78,8 por 100 de los progenitores y negativa en el 21,2 por 100 de los mismos. Si se refiere a progenitores masculinos, la positividad de la eosinofilia alcanza el 90,9 por 100 y la negatividad al 9,1 por 100 de los mismos; si se trata de progenitores femeninos la positividad sólo se manifiesta en el 33,3 por 100 y la negatividad en el 66,7 por 100 de aquéllos. Ahora bien, la alergiosis es demostrable por la sintomatología en el 96,8 por 100 de los progenitores masculinos y en el 94,2 por 100 de los progenitores femeninos. De estos datos, desde luego incompletos, parece deducirse: Primero, las personas afectas de alergiosis proceden de progenitores que padecen o padecieron afecciones relacionadas con el estado alérgico. Segundo, la eosinofilia, como ya se demostró por la vía experimental, no se transmite por herencia; los ascendientes, con eosinofilia o sin ella, sólo transmiten la predisposición a los afectos de alergiosis, que son, en última instancia, los

que determinan la eosinofilia. Tercero, no se hereda una afección alérgica determinada, es decir, el asma no se transmite como tal enfermedad, sino como predisposición a padecer afecciones del grupo extenso de las alergiosis, como se demuestra en los anteriores paradigmas de transmisión hereditaria.

La duración de la eosinofilia es exactamente la del estado de alergia; en efecto, si no todas, una parte de las afecciones alérgicas pueden atenuarse o llegar a la curación definitiva; la atenuación puede considerarse como una fase de remisión, durante la cual las acciones antigénicas son tan pequeñas, que no determinan síntomas clínicos ni reacciones celulares de eosinofilia. He aquí algunos paradigmas de curación o de larga remisión clínica:

1. Epilepsia con 10 eosinófilos por 100. Investigaciones posteriores: a los cinco años, con 1 eosinófilo por 100 (los tres últimos años sin accesos epilépticos); a los siete años, con 1 eosinófilo por 100

(cinco años sin accesos).

2. Catarro asmoide, con 38 eosinófilos por 100. Ulteriores investigaciones hematológicas: a los dos años, con 29 eosinófilos por 100; a los cuatro años, con 6 eosinófilos por 100; a los siete años, con 3 eosinófilos por 100. Curación, que persiste durante tres años.

3. Asma esencial, con 36 eosinófilos por 100. Investigaciones

posteriores: a las seis años, con 3 eosinófilos por 100.

4. Asma esencial, con 27 eosinófilos. Investigaciones posteriores: a los ocho años, con 1 eosinófilo por 100. Sin accesos durante los tres últimos años.

5. Asma esencial, con 23 eosinófilos por 100. Investigaciones posteriores: a los seis años, con 4 eosinófilos por 100 (sin accesos durante tres años); a los quince años, con 1 eosinófilo por 100. Sin accesos.

6. Eczema, con 33 eosinófilos por 100. Ulteriores investigacio-

nes: a los cuatro años, con 1 eosinófilo por 100. Curación.

7. Neuralgia occipital de gran intensidad, simulando un tumor cerebral; con 28 eosinófilos por 100. Investigaciones posteriores: un mes después, con 8 eosinófilos por 100 (cedió definitivamente la neuralgia); a un año, con 1 eosinófilo por 100.

8. Asma esencial, con 25 eosinófilos por 100. Largas remisiones. Ulteriores determinaciones: a los siete años, con 4 eosinófilos

por 100.

9. Bronquitis asmoide, tos intensamente convulsiva, con 31 eosinófilos por 100. Investigaciones posteriores: a los dos años, con 2 eosinófilos por 100. Curación completa; a los seis años, 1 eosinófilo por 100.

10. Urticaria, con 15 eosinófilos por 100. Otras determinacio-

nes: a los dos años, 3 eosinófilos por 100; a los cinco años, 1 eosinó-

filo por 100.

11. Catarro broncoespástico o asmoide, tos convulsiva, con 22 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los diez meses, 3 eosinófilos por 100; a los veintitrés meses, 1 eosinófilo por 100. Curación.

12. Asma esencial, con 23 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los cuatro años, 5 eosinófilos por 100; a los siete años,

3 eosinófilos por 100.

13. Quiste hidatítico del pulmón, con 29 eosinófilos por 100. Ulteriores determinaciones: a los doce meses, 10 eosinófilos por 100; a los dieciocho meses, 5 eosinófilos por 100. Curación por vómica. A los dos años, 1 eosinófilo por 100.

14. Asma esencial, con 8 eosinófilos por 100. Posteriormente:

a los tres años, 1 eosinófilo por 100. Sin accesos.

15. Distonía neurovegetativa, con 18 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los trece años, 2 eosinófilos por 100; a los quince años, 2 eosinófilos por 100; a los diecinueve años, 1 eosinófilo por 100; a los veintidós años, 3 eosinófilos por 100.

16. Catarro broncoespástico o asmoide, con 7 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los cinco años, 14 eosinófilos por

100; a los nueve años, 1 eosinófilo por 100.

17. Eczema sin eosinofilia. Determinaciones ulteriores: a los

siete años, sin eosinofilia; a los doce años, 18 eosinófilos por 100.

18. Asma esencial, con 10 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los dos años, 4 eosinófilos por 100 (sin accesos); a los nueve años, 12 eosinófilos por 100 (accesos de asma).

19. Epilepsia, con 7 eosinófilos por 100. Determinaciones ulteriores: a los tres años, 12 eosinófilos por 100; a los once años, 6 eosinófilos por 100. Persistencia de los accesos, aunque con intervalos de

mayor duración.

20. Asma esencial, con 11 eosinófilos por 100. Determinaciones ulteriores: a los dos años, 4 eosinófilos por 100; a los tres años, 7 eosinófilos por 100; a los cuatro años, 4 eosinófilos por 100. Desde hace dos años, catarro asmoide, sin verdadero acceso de asma.

21. Asma esencial, con 19 eosinófilos por 100. Determinaciones posteriores: a los tres años, 8 eosinófilos por 100; a los ocho años,

5 eosinófilos por 100.

Las veinte observaciones, entresacadas de nuestra casuística, indican hasta qué punto la cifra de los eosinófilos se modifica a medida que el estado alérgico se atenúa o se exalta. Cuando la desensibilización, espontánea o provocada por el empleo de una terapéutica conveniente, se produce, con la desaparición de las crisis agudas de la alergia, la reducción de la cifra de los eosinófilos a los límites que se ha

convenido en señalar como normales; por el contrario, si permanece el estado alérgico, entonces también la eosinofilia permanece más o menos elevada, si bien, como se ha dicho en otro lugar, no existe paralelismo entre las intensidades de la eosinofilia y la alergia. No existe tampoco relación entre la intensidad de la eosinofilia y la constitución química del alérgeno, si bien parece más intensa con las proteínas, menos con las bacterias y sus secreciones y mucho menos con los parantígenos, porque el factor primordial a considerar es el propio organismo, puesto que en unos individuos se produce alta eosinofilia y en otros baja con el empleo del mismo alérgeno. Existen, pues, variaciones individuales, que dependen de la mayor o menor labilidad a reaccionar los corpúsculos granulocíticos de la medula ósea; explican cómo un asma esencial en unos individuos determina una eosinofilia de 30-50 eosinófilos por 100, en otros 15-30 eosinófilos por 100 y en otros 5-15 eosinófilos por 100. En un mismo individuo la intensidad de la eosinofilia puede variar también dentro de extensos límites; en efecto, en un mismo individuo el asma esencial ha podido determinar una eosinofilia de 10-20 por 100 durante dos o tres años, y más tarde, ocho años después, la eosinofilia puede ser de 30 por 100, o, al contrario, de 5-10 por 100. "La eosinofilia, como dijo JIMÉNEZ DÍAZ, nos prueba, pues, que estamos frente a una enfermedad alérgica"; nada más, ni nada menos, dado que su intensidad, como la de la fiebre, depende de especiales condiciones reactivas del organismo. Por lo tanto, es la misma eosinofilia, elevada o baja, y no su intensidad, la que permite fijar el diagnóstico de alergiosis.

Bajo la denominación de alergiosis se comprenden numerosos afectos, ligados entre sí por idénticas reacciones celulares, siempre las mismas, cualquiera que sea su modalidad clínica, de las que la eosinofilia es la reacción celular la más persistente y más fácil de determinar. Pertenecen al aparato respiratorio, por ejemplo, afectos alérgicos muy variados, que pueden considerarse como modalidades de una misma enfermedad, esto es, el asma esencial; fueron considerados por LINTZ como "alergia respiratoria", en la que pueden incluirse el coriza espasmódico o hidrorrea nasal paroxística (accesos de estornudos), el catarro eosinófilo de HOFMANN, etc. Lo mismo podemos decir de las distonías neurovegetativas, de la "diátesis coloidoclásica" de WIDAL, de los "paroxismos exudativos" de BOLTEN, de la diátesis anafiláctica de GALUP. Existen numerosas afecciones del sistema nervioso, singulanmente cierto número de neuralgias paroxísticas, cuya naturaleza alérgica es evidente. WALLIS, MACKENSIE y NICOL encontraron que en un grupo de epilépticos existían fenómenos alérgicos. Algunos, como COKE, hallaron cierta semejanza entre el asma y el acceso epiléptico, y HARMANN llegó a la conclusión, según la cual entre el acceso epiléptico y el shock anafiláctico existía cierta afinidad, constatando DE CRINES la disminución de la coagulabilidad sanguínea que precede al acceso epiléptico, así como las analogías entre la fórmula sanguínea entre la crisis epiléptica y el shock anafiláctico; a mayor abundancia, el hallazgo de eosinofilia en ciertos epilépticos condujo a KAMMERER a considerar dicha afección como inclusa en el proceso de alergia. La relación entre diátesis hemorrágica y alergia ha sido investigada por THOMAS a propósito de la púrpura. No es nuestro propósito de tratar las especies de las alergiosis en una descriptiva especial, y, por lo mismo, no insistimos más en el asunto, que se ha traído aquía título de ejemplo demostrativo de la variedad clínica de las manifestaciones alérgicas, ya que no hay tejido, órgano y sistema del organismo que no ofrezca especiales modalidades del estado alérgico, cuya respuesta general o local puede ser desencadenada por los más variados alergenos y paralergenos.

DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO DE LAS ALERGIOSIS

El estado de hipersensibilidad del organismo no se revela, no se hace aparente, sino a condición de determinar el segundo contacto o desencadenante mediante el mismo material que causó la sensibilización. Hemos de distinguir entre el contacto desencadenante de la eosinofilia y el contacto desencadenante de la anafilaxia propiamente dicha. El primero puede realizarse ya a los cuatro días de la primera inyección, cuando se trata de proteínas atóxicas, como la clara de huevo y el suero de caballo, o a los seis u ocho días, cuando se trata de antígenos bacterianos, o a los veinte o treinta días, si se emplean los parantígenos químicos. En todos estos casos nunca se producen fenómenos patológicos, ahora que las reacciones sanguíneas son identificables con las de la anafilaxia. En suma, un segundo contacto del material extraño, producido en los intervalos expresados, va siempre seguido de eosinofilia y no causa ningún síntoma patológico aparente. Como ya quedó expuesto en otro lugar, este segundo contacto sensibiliza, mejor dicho, aumenta la sensibilización del organismo receptor. El segundo contacto o desencadenante surte efectos patológicos anafilácticos, cuando se practica catorce días después del último contacto sensibilizante -ya se ha licho en otra parte que la sensibilización fraccionada se hace por reiteradas invecciones del material extraño—, o entre catorce y veintidos días después de la desencadenante, que pueden considerarse como tiempo óptimo de la anafilaxia, que se manifiesta más o menos violentamente, según la dosis efectiva del material exógeno. Ahora bien, cuando la cantidad empleada de éste es pequeña, falta completamente la sintomatología patológica y sólo se produce eosinofilia. Durante la fase de shock anafiláctico o sus equivalentes patológicos falta completamente la eosinofilia; cuando la sintomatología clínica es de mediana intensidad, puede existir una eosinofilia de bajas cifras

centesimales. Por lo que concierne a la reacción de eosinófilos en la hiperergia, el que ésta sea neutralizable por el suero, como la de la escarlatina, o no neutralizable, como la de la tuberculina, como admitieron DOCHEZ y STEWENS, no influye en aquella reacción, ni en su intensidad ni en su modalidad.

El concepto que acabamos de exponer sobre la reacción de los eosinófilos, según que dependa de una desencadenante sencilla de eosinofilia o auténticamente anafiláctica, tiene una especial trascendencia en la significación clínica de la citada reacción. Concretaremos el concepto en un ejemplo. En el asma esencial las reacciones de eosinofilia son en cierto modo frecuentes, como se puede apreciar mediante la determinación semanal de los valores centesimales de los eosinófilos; ahora bien, si se llevan a una gráfica, constituirán una línea amesetada, frecuentemente interrumpida por ondas, de altura distinta, producidas por la reacción eosinófila en el curso del tiempo. Pero estas ondas de eosinofilia no son siempre consecutivas a un acceso asmático, sino que, por el contrario, un número relativamente considerable de aquéllas son simples efectos de una sencilla desencadenante de la reacción eosinófila, sin relación con el acceso asmático, que es en este afecto el equivalente del shock anafiláctico. En su lugar se trató de la cuestión de las eosinofilias aparentemente desligadas de la alergia, como las producidas por el aceite de olivas y otras sustancias variadas, que no es caso de enumerar; eran eosinofilias de movilización, desde luego de origen alérgico, producidas por el efecto excitante de una sustancia. cualquiera que fuese su naturaleza, a condición de exigir previamente eosinofilia de la medula ósea por la acción previa de la desencadenante antigénica. Todas estas modalidades tienen su aplicación en el diagnóstico de las alergiosis, como después se verá.

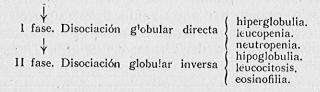
Como decía Uffenhemier a propósito del diagnóstico de las alergiosis, la inyección intracutánea y epidérmica de variados antígenos da resultados extremadamente inconstantes; es decir, el diagnóstico de estos afectos por los medios serológicos, como la transmisión pasiva, en una palabra, por los anticuerpos, no siempre es realizable, sin tener en cuenta que la reacción no ofrece seguridades en su positividad. Con razón concede aquel autor un valor positivo a la eosinofilia en el diagnóstico de las alergiosis, aceptando la calidad de célula de alergia al granulocito eosinófilo, como nosotros habíamos propugnado con anterioridad. Se han propuesto a este fin algunos test, entre ellos la prueba de los eosinófilos de BRÖMSALEN-MÜLLER a base de la inyección subcutánea de un centésimo de miligramo de tuberculina; las investigaciones de HAARMANN no son muy favorables al empleo del test de los eosinófilos, ya que en la tuberculosis pulmonar este autor obtuvo solamente un 55 por 100 de casos de positividad, frente a 16,6 por 100 casos también de positividad en sanos.

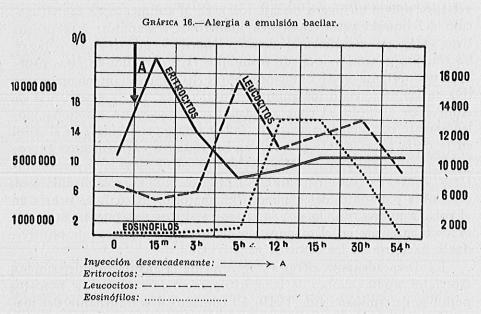
Según nuestra experiencia, en los estados alérgicos con cifra baja de eosinófilos, por ejemplo, menos del 2 por 100, o en condiciones de aneosinofilia, la simple inyección de aceite alcanforado o de soluciones de diversos fármacos en aceite de olivas produce un aumento de la cifra centesimal de los eosinófilos, que se hace ya patente a las veinticuatro horas o, cuando hay aneosinofilia, hace reaparecer el eosinófilo en cifras frecuentemente superiores a la normal. Si al día siguiente de la inyección se da otra de 2 c. c. de solución salina isotónica (solución de cloruro de sodio a 0,85 por 100) en el sitio de la primera y, sin retirar la aguja, se aspira la mayor parte del líquido inyectado, previo un ligero masaje local, en el sedimento de centrifugación del líquido extraído existen numerosos eosinófilos; esta prueba tiene su apoyo experimental, como ya quedó expuesto en otro lugar. La reacción general y local de eosinófilos es inespecífica en estas pruebas; no obstante esta condición, la prueba es constantemente negativa en las personas o los animales no alérgicos. En la experiencia de AUER, por ejemplo, el conejo sensibilizado con suero reacciona violentamente con vivísima reacción inflamatoria producida por el xilol en la oreja previamente preparada. En nuestros experimentos en cobaya, en eosinofilia por la desencadenante proteínica, la inyección intraperitoneal de saponina, inhibidor de la eosinofilia en la medula ósea, determina eosinofilia del exudado inflamatorio, lo cual no ocurre en el cobaya nuevo tratado por la saponina. Estos test pueden utilizarse excepcionalmente en el diagnóstico de la alergia en casos de positividad o excluirla en los casos de negatividad.

La desencadenante alérgica e igualmente la anafiláctica determinan especiales modificaciones de la morfología de la sangre, que nosotros pudimos determinar desde 1919. El contacto desencadenante del material exógeno produce una reacción bifásica o en dos tiempos sucesivos que afecta cuantitativamente a eritrocitos y leucocitos y cualitativamente a los granulocitos. La fase primera se presenta después de la desencadenante y su duración se extiende al período de shock o de intensidad de los síntomas patológicos; consiste la reacción sanguínea en hiperglobulia, leucopenia y neutropenia. Esta fase fué determinada por los autores; a ella va asociada la hipocoagulabilidad de la sangre y a la hipotensión vascular; nosotros la hemos designado con el nombre de "disociación globular directa". A la primera fase sigue inmediatamente la segunda o de "disociación globular inversa", porque se invierten los valores de los eritrocitos y los leucocitos; por lo tanto, la hiperglobulia es sustituída por hipoglobulia y la leucopenia por leucocitosis y además se añade la eosinofilia, que es la que caracteriza

la reacción de alergia y de anafilaxia, como se expresa en el siguiente esquema:

DESENCADENANTE ALÉRGICA O ANAFILÁCTICA





A la fase segunda o de hipoglobulia, leucocitosis y eosinofilia no suceden especiales modificaciones corpusculares en la sangre; los eritrocitos y los leucocitos poco a poco van alcanzando sus valores normales, mientras que la eosinofilia persiste mucho más tiempo. Las cifras de los eritrocitos suelen adquirir mayor fijeza y las de los leucocitos, por el contrario, sufren variaciones en torno a la cifra normal durante la remisión de la reacción alérgica o anafiláctica. Ahora bien, si entre dos reacciones de esta naturaleza existe un tiempo largo, de meses o de años, la eosinofilia termina por desaparecer, sin que el hecho tenga relación con un aumento de la hipersensibilidad o con la desensibilización. En las personas afectas de alergiosis la desencadenante va seguida de una reacción idéntica de los corpúsculos sanguíneos, cuya investigación nos permitirá utilizarla en muchos casos en

el diagnóstico de las alergiosis. He aquí los ejemplos más demostrativos de la reacción corpuscular sanguínea en relación con las alergiosis:

A) DISOCIACIÓN GLOBULAR DIRECTA.

a) Con aneosinofilia.

- 1. Asma esencial: eritrocitos (Er.), 6.400.000; leucocitos (Lc.), 6.000.
- 2. Asma esencial: Er., 6.080.000; Lc., 6.200.
- 3. Epilepsia: Er., 7.100.000; Lc., 6.200.
- 4. Urticaria intensa: Er., 7.100.000; Lc., 6.250.
- 5. Hemicránea: Er., 6.300.000; Lc., 7.000.
- 6. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 6.400.000; Lc., 7.000.
- 7. Asma esencial: Er., 6.800.000; Lc., 5.200.
- 8. Distonía neurovegetativa: Er., 6.240.000; Lc., 6.400.
- 9. Asma esencial: Er., 7.320.000; Lc., 7.100.
- 10. Distonía neurovegetativa: Er., 5.900.000; Lc., 4.800.
- 11. Urticaria: Er., 5.820.000; Lc., 4.200.
- 12. Asma esencial: Er., 6.000.000; Lc., 5.800.
- 13. Asma esencial: Er., 6.100.000; Lc., 6.000.
- 14. Asma esencial: Er., 7.280.000; Lc., 4.200.
- 15. Asma esencial: Er., 6.920.000; Lc., 4.600.

b) Con eosinofilia.

- 1. Asma esencial: Er., 7.230.000; Lc., 7.100; eosinófilos (Eos.), 3 por 100.
- 2. Distonía neurovegetativa: Er., 6.160.000; Lc., 7.400; Eos., 4 por 100.
- 3. Asma esencial: Er., 7.240.000; Lc., 8.400; Eos., 2 por 100.
- 4. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 6.310.000; Lc., 7.300; Eos., 3 por 100.
- 5. Distonía neurovegetativa: Er., 5.600.000; Lc., 6.200; Eos., 4 por 100.
- 6. Catarro broncoespástico: Er., 6.000.000; Lc., 8.600; Eos., 5 por 100.
- 7. Asma esencial: Er., 5.800.000; Lc., 8.200; Eos., 3 por 100.
- 8. Asma esencial: Er., 5.940.000; Lc., 6.120; Eos., 8 por 100.
- 9. Asma esencial: Er., 6.820.000; Lc., 6.600; Eos., 1 por 100.

B) DISOCIACIÓN GLOBULAR INVERSA.

b) Eosinofilia constante.

- Distonía neurovegetativa: Er., 4.842.000; Lc., 12.600; Eos., 16 por 100.
- 2. Asma esencial: Er., 4.440.000; Lc., 17.300; Eos., 9 por 100.
- 3. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.510.000; leucocitos, 22.000; Eos., 12 por 100.
- 4. Asma esencial: Er., 4.600; Lc., 18.400; Eos., 14 por 100.
- 5. Urticaria: Er., 4.130.000; Lc., 12.200; Eos., 11 por 100.
- 6. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.610.000; leucocitos, 11.500; Eos., 22 por 100.
- 7. Neuralgia: Er., 4.700.000; Lc., 11.400; Eos., 9 por 100.
- 8. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.500.000; leucocitos, 10.200; Eos., 6 por 100.
- 9. Asma esencial: Er., 4.710.000; Lc., 10.600; Eos., 16 por 100.
- 10. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.340.000; leucocitos, 10.000; Eos., 13 por 100.
- 11. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.680.000; leucocitos, 10.200; Eos., 11 por 100.
- 12. Eczema: Er., 5.000.000; Lc., 11.000; Eos., 14 por 100.
- 13. Asma esencial: Er., 4.880.000; Lc., 10.700; Eos., 17 por 100.
- 14. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.370.000; leucocitos, 13.000; Eos., 9 por 100.
- 15. Distonía neurovegetativa: Er., 4.310.000; Lc., 15.400; Eos., 9 por 100.
- 16. Eczema: Er., 4.430.000; Lc., 28.000; Eos., 22 por 100.
- 17. Asma esencial: Er., 4.350.000; Lc., 20.200; Eos, 12 por 100.
- 18. Asma esencial: Er., 4.250.000; Lc., 15.700; Eos., 5 por 100.
- 19. Neuralgia: Er., 4.480.000; Lc., 10.600; Eos., 28 por 100.
- 20. Distonía neurovegetativa: Er., 4.510.000; Lc., 10.800; Eos., 10 por 100.
- 21. Distonía neurovegetativa: Er., 4.650.000; Lc., 15.400; Eos., 9 por 100.
- 22. Epilepsia: Er., 4.810.000; Lc., 12.200; Eos., 7 por 100.
- 23. Asma esencial: Er., 4.570.000; Lc., 12.600; Eos., 9 por 100.
- 24. Asma esencial: Er., 4.750.000; Lc., 14.600; Eos., 14 por 100.
- 25. Asma esencial: Er., 4.620.000.

- 26. Asma esencial: Er., 4.200.000; Lc., 24.300; Eos., 13 por 100.
- 27, Eczema: Er., 4.470.000; Lc., 15.200; Eos., 7 por 100.
- 28. Asma esencial: Er., 4.610.000; Lc., 13.000; Eos., 15 por 100.
- 29. Asma esencial: Er., 4.000.000; Lc., 11.600; Eos., 8 por 100.
- 30. Asma esencial: Er., 4.700.000; Lc., 12.200; Eos., 12 por 100.
- 31. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.380.000; leucocitos, 14.200; Eos., 8 por 100.
- 32. Distonía neurovegetativa: Er., 4.520.000; Lc., 15.400; Eos., 9 por 100.
- 33. Quiste hidatídico del pulmón (no supurado): Er., 4.520.000; Lc., 15.400; Eos., 10 por 100.
- 34. Distonía neurovegetativa: Er., 4.820.000; Lc., 19.200; Eos., 9 por 100.
- 35. Eczema: Er., 4.880.000; Lc., 14.400; Eos., 9 por 100.
- 36. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.200.000; leucocitos, 11.300; Eos., 7 por 100.
- 37. Asma esencial: Er., 4.720.000; Lc., 15.000; Eos., 9 por 100.
- 38. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.320.000; leucocitos, 11.500; Eos., 14 por 100.
- 39. Catarro broncoespástico o asmoide: Er., 4.420.000; leucocitos, 17.200; Eos., 9 por 100.
- 40. Distonía neurovegetativa: Er., 4.880.000; Lc., 10.800; Eos., 14 por 100.
- 41. Distonía neurovegetativa: Er., 4.400.000; Lc., 12.600; Eos., 11 por 100.
- 42. Catarro broncoespástico: Er., 4.160.000; Lc., 11.200; Eos., 16 por 100.
- 43. Asma esencial: Er., 4.700.000; Lc., 12.400; Eos., 11 por 100.
- 44. Asma esencial: Er., 4.590.000; Lc., 10.200; Eos., 10 por 100.
- 45. Urticaria: Er., 4.440.000; Lc., 12.000; Eos., 12 por 100.
- 46. Distonía neurovegetativa: Er., 4.330.000; Lc., 12.400; Eos., 6 por 100.
- 47. Neuralgia: Er., 4.820.000; Lc., 21.300; Eos., 7 por 100.
- 48. Asma esencial: Er., 4.400.000; Lc., 17.600; Eos., 18 por 100.
- 49. Asma esencial: Er., 4.600.000; Lc., 12.800; Eos., 41 por 100.
- 50. Asma esencial: Er., 4.200.000; Lc., 12.800; Eos., 41 por 100.

En los afectos clínicos, cuando interviene la alergia, el choque del alérgeno específico determina inmediatamente un cuadro sanguíneo identificable con la "disociación globular directa", esto es, hiperglobulia y leucopenia, asociadas a neutropenia; es frecuente la aneosinofilia, si bien, en casos, puede presentarse una cifra de 1-6 eosinófilos por 100, de un modo especial, cuando el choque ha sobrevenido a poco intervalo de otro precedente. Descartada una infección pulmonar o cardíaca con disnea, la "disociación globular directa", sin ser absolutamente patognomónica de choque alérgico o anafiláctico, constituye una presunción fuerte en favor de una crisis alérgica desencadenada por un alérgeno específico; aumentan las probabilidades en favor del hecho alérgico tanto más cuanto mayor sea la discordancia entre la hiperglobulia y la leucopenia, es decir, cuanto mayores son sus intensidades, por ejemplo, 7.000.000 de eritrocitos y 3.300 leucocitos, sin eosinófilos en la fórmula. Por lo que se refiere al cuadro sanguíneo de la "disociación globular inversa", que consiste en hipoglobulia y leucocitosis, con eosinofilia, sus informes no son necesarios para el diagnóstico de alergiosis, puesto que la presencia de la eosinofilia lo decide completamente; sin embargo, puede utilizarse para fijar la proximidad de la desencadenante anterior. Si en el mismo enfermo, y en el transcurso de uno a cuatro días después del acceso alérgico (asma, epilepsia, etc.) se reitera la investigación sanguínea, pueden verse los dos cuadros hematológicos de la "disociación globular", con lo que el diagnóstico de alergiosis no solamente queda establecido sobre base segura, sino que puede afirmarse por la reacción alérgica, sin síntomas patológicos aparentes, o la anafiláctica, con cuadro clínico más o menos acusado y más o menos agudo. En la remisión de la citada reacción las cifras de los eritrocitos se estabilizan en torno a los límites normales o, a lo sumo, se mueven entre los estrechos límites de los valores extremos normales, contrariamente a los leucocitos, que, en el transcurso de los días, ofrecen valores que fluctúan moderadamente entre la leucocitosis y la leucopenia, sin grandes desplazamientos, y la curva de sus variaciones en el tiempo dibuja pequeñas ondas de elevación o positivas y de depresión o negativas, casi de un modo semeiante a la curva de la eosinofilia. Estas ondas leucocitarias se van atenuando a medida que se alejan del acontecimiento de la desencadenante y acaban por desaparecer, lo mismo que la eosinofilia, indicando con ello, no precisamente la desensibilización en todos los casos, ni mucho menos, sino una nueva sensibilización por nuevos contactos con el alérgeno específico, como sucede con harta frecuencia. Con la desaparición de la eosinofilia no se puede afirmar rotundamente la anergia positiva o negativa del organismo, porque no hay ninguna reacción celular aparente que permita realizar la discriminación. Por lo que se sabe de los experimentos, la hipersensibilidad rara vez se asocia a leucocitosis, coexiste con cifra normal de leucocitos o, lo que es bastante frecuente, con cifra un poco baja.

Los cuadros sanguíneos de "disociación globular directa o inversa" han sido utilizados por nosotros para el diagnóstico de las alergiosis por una prueba calcada en la de la hemoclasia digestiva de WI-DAL. Después, la ingestión de una clara de huevo, sin cocer, después de un ayuno de doce horas, si se realizan determinaciones de sangre en diversos tiempos, como se indicará en su lugar, podrá ocurrir que se presenten los cuadros de disociación con eosinofilia, o que no se produzcan ni se modifique la cifra normal de los eosinófilos, si existen estos corpúsculos en la sangre; en el primer caso, la prueba es positiva, y el diagnóstico de alergiosis seguro, y en el segundo, la prueba es negativa, aunque no puede excluirse la existencia del estado de alergia, puesto que el sujeto de exploración, aun siendo verdaderamente un alérgico, puede hallarse en estado de antianafilaxia.

1. Mujer de treinta y dos años: Distonía neurovegetativa. Ingestión de una clara de huevo después de un ayuno de doce horas. Resultado: positivo.

Antes: Er., 4.600.000; Lc., 8.200; Eos., 1 por 100.

Después, diez minutos: Er., 4.360.000; Lc., 12.000; Eos., 1 por 100.

A los veinticinco minutos: Er., 5.720.000; Lc., 6.600; Eos., 1 por 100.

A los cincuenta minutos: Er., 5.900.000; Lc., 6.100; Eos., 2 por 100.

A los ochenta minutos: Er., 6.840.000; Lc., 7.200; Eos., 2 por 100.

A los cien minutos: Er., 5.700.000; Lc., 8.600; Eos., 5 por 100. A los ciento veinte minutos: Er., 5.150.000; Lc., 11.200; Eos., 12 por 100.

A los ciento cincuenta minutos: Er., 4.820.000; Lc., 12.800; Eos., 14 por 100.

A los ciento ochenta minutos: Er., 4.960.000; Lc., 9.100; Eos., 18 por 100.

2. Hombre de treinta y ocho años. Normal. Ingestión de una clara de huevo. Resultado: negativo.

Antes: Er., 5.400.000; Lc., 7.400; Eos., 1 por 100.

Después, diez minutos: Er., 4.960.000; Lc., 8.300; Eos., 2 por 100.

A los cuarenta minutos: Er., 5.200.000; Lc., 9.350; Eos., 1 por 100.

A los ochenta minutos: Er., 5.150.000; Lc., 9.400; Eos., 0. A los ciento veinte minutos: Er., 5.320.000; Lc., 7.900; Eos., 0.

3. Hombre de cuarenta y cinco años: Tuberculosis pulmonar evolutiva. Ingestión de una clara de huevo. Resultado: negativo.

Antes: Er., 5.400.000; Lc., 15.200; Eos., 0.

Después, diez minutos: Er., 4.960.000; Lc., 14.800; Eos., 0.

A los cincuenta minutos: Er., 5.200.000; Lc., 11.500; Eos., 0.

A los ochenta minutos: Er., 4.980.000; Lc., 12.400; Eos., 0.

A los ciento veinte minutos: Er., 5.100.000; Lc., 13.000; Eos., 0.

Los tres paradigmas anteriores pueden servir de pauta para fijar el número de determinaciones hematológicas y los intervalos entre las mismas. Por lo que se refiere al tiempo óptimo de la prueba, la práctica nos ha informado que, de acontecer modificaciones cuantitativas de los eritrocitos y leucocitos y de la cifra de los eosinófilos, se presentan dentro de las dos horas siguientes a la ingestión de la clara de huevo. Por lo mismo, se puede fijar en dos horas el tiempo óptimo, dentro del cual suelen manifestarse las modificaciones corpusculares sanguíneas citadas; no obstante, es de aconsejar proseguir más tiempo las investigaciones hematológicas, cuando la cifra de los eritrocitos, dentro de las dos horas consecutivas a la ingestión de la albúmina, aumenta un millón por encima de la cifra primitiva, tomando como tal la que se obtiene antes de la ingestión de la proteína. Dentro de las dos horas, que hemos asignado como límite, se practican determinaciones hematológicas cada treinta minutos (la primera a los quince minutos) o cada cuarenta minutos, según los casos, a juicio del hematólogo. La prueba de la hemoclasia digestiva no es específica; su positividad revela la existencia de una alergiosis, pero su negatividad no excluye siempre la existencia de este afecto. No hay que olvidar que la leucopenia en esta prueba, cuando se presenta, es reveladora de la existencia de un estado alérgico; de una insuficiencia hepática, se decía antes. En nuestra opinión, la albúmina ingerida, cuando no se desdobla integramente por el proceso digestivo, se absorbe como material heterólogo y, si bien por sí no determina ninguna reacción sanguínea, en las personas alérgicas causa la movilización inespecífica del antígeno específico, que es el que, en definitiva, actúa. Que no puede ser de otro modo se demuestra por la vía experimental: el cobaya nuevo, esto es, no tratado por una proteína, cuando por primera vez recibe una inyección parenteral de albúmina de huevo o de suero de caballo, no presenta ninguna modificación aparente de los glóbulos sanguíneos, esto es, no ofrece ninguna modificación morfológica de la sangre relacionada con los cuadros que hemos llamado con el nombre de "disociación globular directa e inversa". De consiguiente, las modificaciones cuantitativas y cualitativas de la sangre, concernientes a la prueba de la hemoclasia digestiva, no pueden referirse a un efecto directo de la albúmina ingerida, sino a una acción indirecta sobre los

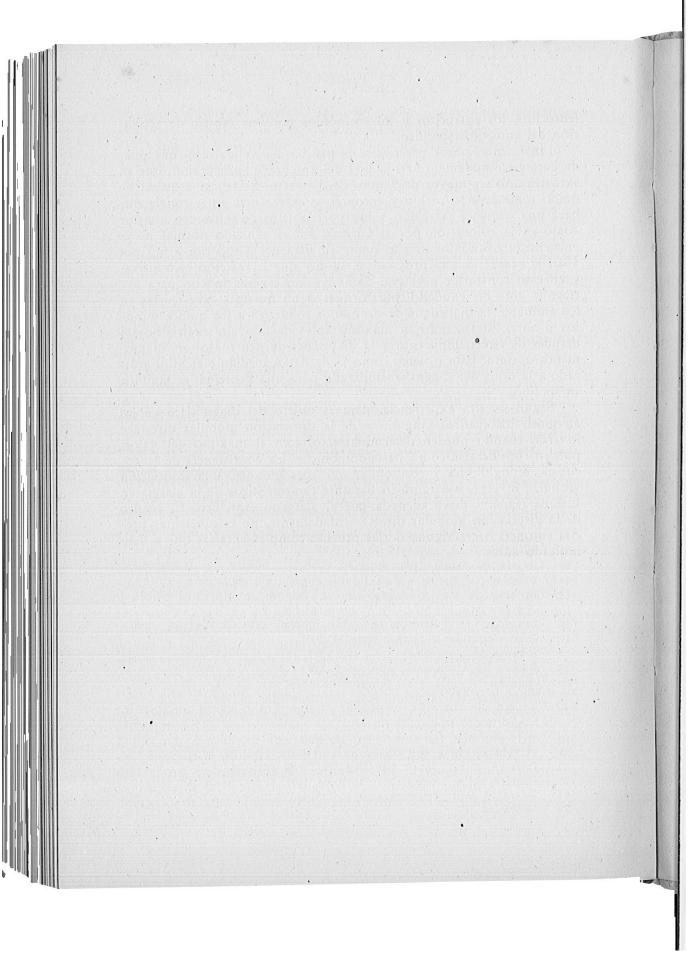
leucocitos, los eritrocitos y los eosinófilos por una especie de activa-

ción del antígeno específico.

Finalmente, puede practicarse la prueba del vejigatorio, que puede hacerse cómodamente en la piel del antebrazo, procurando que su extensión no sea mayor de 5 mm. de diámetro. Se espera a que el líquido tome aspecto turbio y entonces se extrae una gota, con la que hará una pequeña extensión sobre portaobjetos; tratamiento ulterior como en la coloración por el Giemsa. En el exudado normal no se encuentran eosinófilos o, a lo sumo, su cifra no es superior a 0,5 por 100; si excede de esta proporción, se dice que la reacción es positiva, y en caso contrario, negativa. Conviene no esperar mucho para extraer la gota del exudado, puesto que, según nuestras experiencias en los animales, la diapédesis de eosinófilos comienza a los quince minutos o antes, alcanzando su máximo antes de las veinticuatro horas: después de este tiempo ocurre la diapédesis de neutrófilos en su momento óptimo. Esta prueba, como la de AUER mediante el xilol aplicado a la oreja del conejo sensibilizado para una proteína, es también inespecífica.

Según nuestra experiencia, para el objeto del diagnóstico de las alergiosis los cuadros sanguíneos de la disociación globular directa e inversa, cuando pueden determinarse, ofrecen el máximo del valor, pueden considerarse como patognomónicos. La coexistencia de leucocitosis, hipoglobulia y eosinofilia, que corresponden a la disociación globular inversa, son también bastante característicos de la alergia en fase de reacción desencadenada por el alérgeno específico. El cuadro de la disociación globular directa, aisladamente, no es suficiente; precisa entonces hacer alguna de las pruebas complementarias que se han

indicado antes.



BIBLIOGRAFIA

- 1. ANGEVINE (D. M. T.): Journ. Exp. Med. 1941, 73, 1.
- Armand-Delille, Hurst (A. F.) et Sorapure (V. E.): Bull. et Mém. Soc. Med. Hop. de Paris. 1930, 768.
- Arnold (J.): Über Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. G. Fischer, 1914.
- 4. AUBERTIN et GIRAUX: Pres. Med. 1921.
- 5. AVERY (O. T.) and GOEBEL (W. F. T.): Journ. Exp. Med. 1929, 50, 533.
- 6. AVERY (O. T.) and Heidelberger (M. T.): Journ. Exp. Med. 1925, 42, 367.
- 7. Avery (O. T.) and Morgan (H. J. T.): Journ. Exp. Med. 1925, 42, 347.
- 8. AVERY (O. T.) and TILLET (W. S. T.): Journ. Exp. Med. 1929, 49, 521.
- 9. Baldwin (E. R.): Studies f. t. Saranac Laboratory f. stud. of tuberculosis. 1904-1910.
- 10. BARBANO (C.): Virchows Arch. 1914, 217, 402.
- 11. Bass: T. Journ. Med. Sc. 1925, 416.
- 12. Bastai: Haematol. 1923, 4, 33.
- 13. BECKING (B. E.): Maandschr. Geneeskunde. 1936, 80, 457.
- 14. BECKING (B. E.): Kindergeneeskunde. 1937, 6, 17.
- 15. BERING: Deutsch. Med. Woch. 1940, 66, 40.
- 16. BEZANÇON (F.) et BERNARD (E.): Ann. de Med. 1930, 27, 204.
- 17. BIANCHINI (G.): Haematol. 1929, 10, 33.
- 18. BIERICH (R.): Virchows Arch. 1922, 237, 281.
- 19. BIERICH (R.): Virchows Arch. 1922, 239, 1.
- 20. BIGELOW (G. H.): Arch. Int. Med. 1922, 29, 221.
- 21. BIGGART (J. H.): T. Journ. Path. and Bact. 1932, 35, 799.
- BORDET (J.): Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1920.
- 23. CATTANEO (L.): Haematol. 1931, 12, 263.
- 24. CLOUGH (P. W.): Bull. Johns Hopkins Hosp. 1915, 26, 37.
- 25. Coca (A. F.): T. Journ. Lab. and Clin. Med. 1941, 26.
- 26. CHALIER (J.) et LEVRAT (M.): Le Sang. 1931, 5, 1.
- 27. CHASE (W. M.): T. Journ. Exp. Med. 1941, 73, 6.
- 28. CHEVALIER (P.)

- CHILLINGWORTH (E. P.), HEALY (J. C.) and HASKINS (F. E.): T. Journ. Lab. and Clin. Med. 1934, 29, 487.
- 30. CHLOPIN (N.): Arch. f. Exp. Zell. 1927, 4.
- 31. Chlopin (N.): Zeitschr. f. Zellf. 1930, 11.
- 32. DALLA PALMA: Minerva Méd. 1930.
- Davies (F. B.), Wadsworth (R. C.) and Smith (H. P.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 51, 549.
- 34. DE BENEDETTI: Haematol. 1913, 4.
- 35. Dochez (A. R.) and Avery (O. T.): T. Journ. Exp. Med. 1917, 26, 477.
- DOERR (R.): Handbuch der path. Mikroorganismen. Kolle y Wassermann. 1913, II, 947.
- 37. DURAN-REYNALS (F.): T. Journ. Exp. Med. 1933, 58, 451.
- 38. Ender (J. F.): The Journ. Exp. Med. 1930, 52, 235.
- 39. Engelbreth-Holm: Klin. Woch. 1934, 13.
- 40. ERNST: Th. Ziegler's Beitr. 1926.
- 41. FEDEROWICH: Arch. Lab. f. Allg. Path. Varsovia, 1900.
- 42. GERLACH (W.) und FINKELDEY (W.): Krankheitsforschung. 1927, 4, 29.
- 43. GERLACH (W.) und FINKELDEY (W.): Krankheitsforschung. 1927, 6, 143.
- · 44. GERLACH (W.) und FINKELDEY (W.): Krankheitsforschung. 1928, 6, 143.
- 45. GIFFIN: T. Am. Journ. Med. Sc. 1913.
- 46. GOEBEL (W. F.) and AVERY (O. T.): T. Journ. Exp. Med. 1929, 50, 521.
- 47. GOEBEL (W. F.) and AVERY (O. T.): The Journ. Exp. Med. 1929, 50, 533.
- 48. GREGGIO (E.): Virchows Arch. 1912, 210, 15.
- 49. HAARMANN (A.): Folia Häm. 1934, 51, 485.
- 50. HAENDEL (M.) und MALET (J.): Virchows Arch. 1930, 276, 22.
- 51. HANGER (F. M.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 52, 485.
- 52. HARRISON (F. E.): T. Am. Journ. Med. Sc. 1930, 208.
- 53. Heilderberger (M.) and Avery (O. T.): T. Journ. Exp. Med. 1924, 40, 301.
- 54. Heilderberger (M.) and Avery (O. T.): T. Journ. Exp. Med. 1923, 38, 73.
- 55. Heilderberger (M.), Goebel (W. J.) and Avery (O. T.). 1925, 42, 347.
- Heilderberger (M.), Goebel (W. F.) and Avery (O. T.): T. Journ. Exp. Med. 1925, 42, 727.
- Heilderberger (M.), Goebel (W. F.) and Avery (O. T.): T. Journ. Exp. Med. 1925, 42, 701.
- 58. HEILDERBERGER (M.) and KENDALL (F. E.): Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1929, 26, 82.
- 59. HEILDERBERGER (M.) and KENDALL (F. E.): T. Journ. Exp. Med. 1931, 55, 625.
- 60. HIGUCHI (K.): Folia haem. 1931, 41, 401.
- 61. HERROLD (R. D.) and TRAUT (R. F.): T. Journ. Inf. Dis. 1927, 40, 619.
- 62. HOLTEN (C.): T. Am. Journ. Med Sc. 1937, 198, 229.
- 63. Homm (E): Virchows Arch. 1921, 233, 11.
- 64. JIMÉNEZ DÍAZ (C.): An. de la Clin. del Prof. C. Jiménez Díaz. 1930, 383.
- 65. KAPPIS: Münch. Med. Woch. 1907, 18, 881.
- 66. KASUNOKI (M.) und FRANK: Virchows Arch. 1313, 212, 304.
- 67. KLINHERT (D.): Berl. Med. Woch, 1911, 938.
- 68. KLOPSTOCK (A.): Zeitschr. f. Immunitätsf. 1926, 48, 97.
- 69. KLOPSTOCK (A.) und SELTER (G. E.): Klin. Woch. 1927, 1.662.
- 70. KLOPSTOCK (A.) und Selter (G. E.): Zeitschr. f. Immunitätsf. 1928, 65, 450.
- 71. KRAINICK (H. G.): Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1932, 172, 70
- 72. Kux (E.): Virchws Arch. 1931, 182, 844.

- 73. KUZNETZOWSKY: Zeitsch. f. d. ges. Path. und Med. 1925, 41, 327.
- 74. LANCEFIELD (R. C.): T. Journ. Exp. Med. 1928, 47, 843.
- 75. LANDSTEINER (K.): In Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Kolle y Wasserman. 1913, II, 2.
- 76. LANDSTEINER (K.): Biochem. Zeitschr. 1919, 93, 106.
- 77. LANDSTEINER (K.): Biochem. Zeitschr. 1920, 104, 280.
- 78. LANDSTEINER (K.): T. Journ. Exp. Med. 1924, 39, 631.
- 79. LANDSTEINER (K.): Zeitschr. f. Immunitätsf. 1929, 62, 178.
- 80. LANDSTEINER (K.) and LAMPL (H.): Zeitschr. f. Immunitätsf. 1917, 26, 293.
- 81. LANDSTEINER (K.) and LAMPL (H.): Biochem. Zentralbl. 1918, 86, 343.
- 82. LANDSTEINER (K.) and LAMPL (H.): Biochem. Zentralbl. 1920, 104, 280.
- 83. LANDSTEINER (K.) and LEVINE (J.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 52, 347.
- 84. LANDSTEINER (K.) and Scheer (J.): T. Journ. Exp. Med. 1929. 48, 315.
- 85. LANDSTEINER (K.) and Scheer (J.): T. Journ. Exp. Med. 1929. 50, 407.
- 86. LEITNER (J.): Münch. med. Woch, 1937, 1.350.
- 87. LEWIS (P. A.) and DOROTHY LOOMIS: T. Journ. Exp. Med. 1924, 40, 503.
- 88. Lewis (P. A.) and Dorothy Loomis: T. Journ. Exp. Med. 1925, 41, 327.
- 89. LOTTRUP (M. C.): Folia haem, 1935, 54, 66.
- 90. MAC DONALD (S.) and SHAW (B.): Brit. Med. Journ. 1922, 2, 966.
- 91. Marchal (G.) et L'emoine (J.): Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. de París. 1934, 665.
- 92. MARCHAND (F. E.): Haematol. 1924, 5, 304.
- 93. MARTINOTTI (L.): Virchows Arch. 1910, 202, 321.
- 94. Mas y Magro (F.): Rev. Valenciana de Cienc. Méd. 1910.
- 95. Mas y Magro (F.): Rev. Valenciana de Cienc. Méd. 1918, núms. 407, 408, 409 y 410.
- 96. Mas y Magro (F.): La fórmula leucocitaria. Madrid, 1919.
- 97. MAS Y MAGRO (F.): Enfermedades de la sangre. En Trad. Ibero-Americano de Medicina Interna. 1922. Ed. Plus Ultra. Tomo II.
- 98. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1920, 1.
- 99. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1921, 1
- 100. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1921, 3.
- 101. Mas y Magro (F.): Arch. esp. de Tisiología. 1921, 1, núm. 1.
- 102. Mas y Magro (F.): Arch. esp. de Tisiología. 1921, 1, núm. 3.
- 103. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1922, 3.
- 104. Mas y Magro (F.): Virchows Arch. 1922, 243.
- 105. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1923, 4.
- 106. MAS Y MAGRO (F.): Arch. Card. Hem. 1923, 4.
- 107. Mas y Magro (F.): II Congreso Nacional de Medicina. Sevilla, 1924.
- 108. Mas y Magro (F.): El Siglo Méd. 1917.
- 109. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1922, 2.
- 110. Mas y Magro (F.): Medicina. 1923.
- 111. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1922, 2.
- 112. MAS Y MAGRO (F.): Arch. Card. Hem. 3, 344.
- 113. 'Mas y Magro (F.): Arch, Card. Hem. 1925.
- 114. Mas y Magro (F.): Rev. Med. de Alicante. 1925.
- MAS Y MAGRO (F.): Verhandl. des I Int. Zellforscherkongres im Budapest. septiembre 1927.
- 116. Mas y Magro (F.): Le Sang. 1928, 2.
- 117. Mas y Magro (F.): Medicina. 1928.

- 118. Mas y Magro (F.): Arch. f. exp. Zell. 1928, 6.
- 119. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1932, 13.
- 120. Mas y Magro (F.): Arch. Card. Hem. 1932, 13.
- 121. Mas y Magro (F.): Le Sang. 1934, 8, 881
- 122. Mas y Magro (F.): Cinco lecciones de Hematología clínica. Madrid, 1934.
- 123. MAS Y MAGRO (F.): Medicina. 1924.
- 124. Mas y Magro (F.): Le Sang. 1939, 13, 353.
- 125. Mas y Magro (F.): Le Sang. 1936, 11.
- 126. MAS Y MAGRO (F.): Le Sang. 1936, 11.
- 127. Mas y Magro (F.): Hematología aplicada a la clínica. Madrid, 1941.
- 128. Mas y Magro (F.): La fórmula leucocitaria en las enfermedades infecciosas. Madrid. Edit. Morata, 1945.
- 129. MENKIN (V.): T. Journ. Exp. Med. 1929, 50, 17.
- 130. MENKIN (V.): T. Journ. Exp. Med. 1929, 51, 859.
- 131. MENKIN (V.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 52, 201.
- 132. MENKIN (V.): T. Journ. Exp. Med. 1931, 53, 171.
- 133. MENKIN (V.): T. Journ. Exp. Med. 1931, 53, 179.
- 134. MENKIN (V.): T. Journ. Exp. Med. 1931, 53, 647.
- 135. Menkin (V.): T. Journ. Exp. Med. 1932, 56, 197.
- 136. MENKIN (V.): and MENKIN (M. F.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 51, 285.
- 137. MEYER (K.) und ALEXANDER: Biochem. Zeitschr. 1924, 146, 217.
- 138. MEYER (K.) und LOWENTHAL (H.): Arch. f. exp. Zell. 1928, 4, 420.
- 139. Mueller (J. H.), Smith (D.) and Litarczek (S.): Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med. 1925, 22, 373.
- 141. Mueller (J. H.) and Tomcsik (H.): T. Journ. Exp. Med. 1924, 40, 343.
- 142. NISHIMURA (S.): T. Journ. Exp. Med. 1929, 50, 419.
- 143. OELLER (H.): Deutsch, Med. Woch. 1924, 50, 357.
- 144. OELLER (H.): Deutsch. Med. Woch. 1924, 50, 937.
- 145. Oeller (H.): Krankheitsforschung, 1925, 1, 25.
- 146. OKUNEFF (N.): Plüger's Arch. 1924, 204, 81.
- 147. OPIE (E. L.): T. Journ. Exp. Med. 1924, 39, 659.
- 148. OPIE (E. L.) and FURTH (J.): T. Journ. Exp. Med. 1926, 43, 469.
- 149. PARKER (R. C.): T. Journ. Exp. Med. 1933, 58, 97.
- 150. PEAN (M.): Le Sang. 1938, 12, 549.
- 151. PEIPERS (A.): Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1933, 58, 97.
- 152. PEKELIS (E.): Haematol. 1931, 12, 213.
- 153. PINKUS (H.): Arch. f. Exp. Zell. 1932, 13, 30.
- 154. RAPPORT (B. Z.) and HOFFMAN (M. M.): T. Journ. Am. Med. Sc. 1941, 116, 241.
- 155. RATNER (S.), GRUEHL (H. L.): T. Journ. Exp. Med. 1929, 49, 833.
- 156. RATNER (S.), JACKSON (H. C.) and GRUEHL (H. L.): T. Journ. Exp. Med. 1931, 53, 677.
- 157. REINER (L.) und FISCHER (O.): Zeitschr. f. Immunitätsf. 1929, 61, 317:
- 158. RICH (A.): Arch. Int. Med. 1929, 43, 1.691.
- 159. Rosenau (M. J.) and Anderson (J. F.): Bull. Hyg. Lab. U. S. P. H. 1906, 73.
- 160. RAPHL (W. E.) and McKinley: T. Journ. Lab. and Clin. Med. 1941, 26.
- 161. Rous (P.): T. Journ. Exp. Med. 1925, 42, 379.
- 162. Rous (P.): T. Journ. Exp. Med. 1925, 42, 399.
- 163. Rous (P.): T. Journ. Exp. Med. 1925, 41, 451.
- 164. Rous (P.): T. Journ. Exp. Med. 1925, 41, 739.
- 165. Rous (P.) and DRURY (D. R.): T. Journ. Exp. Med. 1925. 42.

- 166. SACHS (H.): Wien. Klin. Woch. 1928, 41, 437.
- 167. SACHS (H.) und KLOPSTOCK (A.): Biochem. Zeitschr. 1925, 159, 491.
- 168. SACHS (H.) und KLOPSTOCK (A.): Feutsch. Med. Woch. 1925, 51, 589.
- 169. SADÍ DE BUEN: Soc. Esp. Biol. 1918, 26.
- 170. Samson und Goetz: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1926, 52, 1921.
- 171. SCHLECHT (H.): Med. Klin. 1931-1924.
- 172. SCHONHOLSE (G.): Klin. Woch. 1940, 31.
- 173. SCHMIDT (W.): Med. Klin. 1925, 1.767.
- 174. SCHULTZ (A.): Virchows Arch. 1922, 239, 415.
- 175. SEEMANN (G.): Zieglers Arch. 1925, 74, 332.
- 176. SERENI (E.) e GAROFALINI LIVIA: Arch. f. exp. Zell. 1932, 13, 53.
- 177. SIEGMUND (H.): Zentralbl. f. Allg. Path. und Path. Anat. 1924-1925, 35, 876.
- 178. SIEGMUND (H.): Verhandl. d. deutsch. pth. Ges. 1925, 20, 260.
- 179. SEEMANN (H.): Beitr. z. path. Anat. und allg. Path. 1927, 78, 526.
- 180. SEEMANN (G.): Beitr. z. path. Anat. und allg. Path. 1925, 74, 345.
- 181. SEEMANN (G.): Beitr. z. path. Anat. und allg. Path. 1927, 79, 1.
- 182. SCHWARTZMAN (G.): T. Journ. Exp. Med. 1928, 43, 267.
- 183. SCHWARTZMAN (G.): T. Journ. Exp. Med. 1929. 49, 593.
- 184. SCHWARTZMAN (G.): Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med. 1928, 26, 131.
- 185. SMITH (H. P.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 51, 369.
- 186. SMITH (H. P.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 51, 379.
- 187. SMITH (H. P.): T. Journ. Exp. Med. 1930, 51, 395.
- 188. Solowjew (A.): Virchows Arch. 1923, 243, 51.
- 189. STEINFELD (E.) and KOLMER (J. A.): T. Journ. Infec. Dis. 1917, 20, 344.
- 190. STILLMANN: Med. Rec. 1912.
- 191. SULZBERGER (M. B.) and HECHT (R.): T. Journ. Allergy, 1941, 2, 12.
- 192. Tomsick (K.): Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med. 1927, 24, 812.
- 193. Tomsick (K.) and Kurotchkin (T. R.): T. Journ. Exp. Med. 1928, 47, 379.
- 194. TILLETT (W. S.), AVERY (O. T.) and GOEBEL (W. F.): T. Journ. Exp. Med. 1929, 50, 551.
- 195. TILLETT (W. S.) and FRANCIS: T. Journ. Exp. Med. 1929, 50, 687.
- 196. TREMONTI: Riforma Med. 1930, 1.379.
- 197. Uffenheimer (A.): Münch. Med. Woch. 1928, 75, 639.
- 198. UNNA (P. G.): Virchows Arch. 1913, 214, 320.
- 199. USCHIN (N. P.): Arch. Exp. Zell. 1931. 11, 472.
- 200. WALLBACH (G.): Arch. Exp. Zell. 1931, 10, 383.
- 201. WALLBACH (G.): Arch. Exp. Zell. 1932, 13, 282.
- 202. WALLGREN (A.): Virchows Arch. 1921, 232, 381.
- 203. WATJEN (J.): Virchows Arch. 1913, 214, 340.
- 204. WATSON (A. F.) and VALLACE (U.): Journ. Path. and Bact.
- 205. WALZER (M.): Journ. Lab. and Clin. Med. 1941, 26.
- 206. Weil (R.): Journ. Med. Research. 1912-1913, 27, 497.
- 207. Weil (R.): Journ. Exp. Med. 1916, 23, 11.
- 208. Weiss (C.) and Kolmer (J. A.): Arch. Int. Med. 1922, 29, 221.
- 209. . WIECK (W.): Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1931, 171, 340.
- 210. ZINSSER (H.): Journ. Exp. Med. 1921, 34, 495.
- 211. ZINSSER (H.): Journ. Immunology. 1924, 6, 22.
- 212. ZINSSER (H.): Journ. Exp. Med. 1925, 42, 311.
- 213. ZINSSER (H.) and MUELLER (J. H.): Journ. Exp. Med. 1925, 41, 209.
- 214. ZINSSER (H.) and PARKER (J.): Journ. Exp. Med. 1923, 37, 275.
- 215. ZORINI (A. O.): Haematol. 1932, 13, 97.