

I CONGRESO NACIONAL DE ALERGIA

III PONENCIA

ANAFILAXIA Y ALERGIA
SU MECANISMO E INTERPRETACIÓN

POR

E. ARJONA TRIGUEROS Y J. M. ALÉS REINLEIN

MAYO 1949

MADRID

ANAFILAXIA Y ALERGIA
SU MECANISMO E INTERPRETACIÓN

I CONGRESO NACIONAL DE ALERGIA

III PONENCIA

ANAFILAXIA Y ALERGIA
SU MECANISMO E INTERPRETACIÓN

POR

E. ARJONA TRIGUEROS Y J. M. ALÉS REINLEIN

MAYO 1949

MADRID

INDICE

	PÁGINAS
INTRODUCCIÓN	7
ANTÍGENOS	10
Definición ..	10
Antígenos proteicos	10
Antígenos polisacáridos ..	18
Antígenos lipoides	20
ANTICUERPOS	21
Formación de los anticuerpos	24
Mecanismo de formación	27
Bibliografía	34
ANAFILAXIA ..	37
Resumen histórico	37
La reacción anafiláctica ..	38
Sintomatología del choque anafiláctico	41
Mecanismo del choque anafiláctico	45
Patogenia del choque anafiláctico	68
La anafilaxia en el hombre (enfermedad del suero)	85
Bibliografía	94
ALERGIA	101
Resumen histórico	101
Antígenos	103
Anticuerpos	114
Reaginas ..	114
Anticuerpos bloqueantes ..	116
Microprecipitinas ..	117
Anticuerpos tipo tuberculina ..	122
Mecanismo general de la reacción alérgica ..	132
Bibliografía ..	137

INTRODUCCION

Cuando asistimos a la reunión preparatoria del primer Congreso Español de médicos interesados por los problemas de la alergia y oímos proponer nuestros nombres para una ponencia sobre ALERGIA Y ANAFILAXIA, tuvimos la impresión de que el problema que se nos encomendaba era superior a nuestras fuerzas, ya que, en contacto durante muchos años con estos asuntos, conocíamos la enorme extensión de la literatura y la multitud de aportaciones que desde principios de siglo hasta el momento actual se han hecho en este campo de la medicina.

A medida que nos hemos ido adentrando en el estudio y desarrollo de esta ponencia, nuestra primera inquietud llegó a convertirse en angustia ante la magnitud del problema que se nos planteaba. Intentar revisar todo lo que sobre alergia y anafilaxia existe es, hoy por hoy, una empresa que requiere tanto tiempo, que para realizarla hubiésemos tenido que dejar durante algunos meses nuestro trabajo cotidiano y aun así siempre resultaría imperfecta e incompleta.

Mas poco a poco hemos ido apreciando en su justo valor el honor que se nos confería, al ser nombrados ponentes de este primer Congreso de Alergia, y hemos querido interpretar que tan honroso encargo no se nos hacía para que recopilásemos fríamente los datos existentes en la literatura, sino que se nos pedía sobre todo nuestra aportación personal a tan interesante problema y nuestra visión del mismo como miembros de una escuela que durante muchos años ha dedicado preferente atención al estudio de esta rama de la Medicina en nuestra Patria.

La labor realizada por nosotros en laboratorio es quizá la más modesta de cuantas la escuela del profesor JIMÉNEZ DÍAZ ha llevado a cabo y que ha contribuído, en no poca medida, a resolver muchos de los problemas que las enfermedades alérgicas planteaban.

Esta labor nuestra, pequeña dentro de un tan inmenso campo, no hubiera podido ser realizada sin todos los medios puestos a nuestro alcance por el Instituto de Investigaciones Médicas y si no hubiésemos contado

con el valioso apoyo y constante estímulo de este hombre excepcional que es el profesor JIMÉNEZ DÍAZ. Igualmente tampoco se hubiera podido llevar a cabo sin la aportación personal de tan inteligentes y abnegados colaboradores, puestos bajo nuestra dirección, y cuyos nombres no queremos que dejen de figurar en esta ponencia. Aprovechamos la oportunidad que nos brinda este prólogo para destacar nuestro agradecimiento por su entusiasta colaboración a los doctores LORENTE, PERIANES, SEGOVIA y AGUIRRE.

En aquellos puntos en que creemos poder hacer una aportación personal, los hemos tratado con más extensión que aquellos otros en que nada nuevo podíamos agregar a lo ya existente. Quizá al lector le parezcan tratados injustamente algunos capítulos y otros, por el contrario, excesivamente ampliados. Esto obedece a que la orientación de la ponencia nos obliga a dedicar especial atención al mecanismo e interpretación de la alergia y anafilaxia y a que, como ya hemos dicho, interpretamos nuestra designación como ponentes como una invitación a exponer nuestros puntos de vista y hechos en que se apoyan, más que a una exposición sistemática y ordenada de los conceptos sobre alergia y anafilaxia.

Nuestro mayor deseo es creer haber acertado a interpretar el sentir de la Junta provisional que designó esta ponencia, y si ello fuere así, nos sentiríamos satisfechos de nuestra labor.

Nuestra ponencia va dividida en tres capítulos fundamentales; en el primero de ellos hemos creído oportuno aportar los recientes conocimientos sobre antígenos y anticuerpos, ya que su conocimiento es fundamental para la interpretación de muchos de los problemas con que teníamos que enfrentarnos en los capítulos sucesivos.

Un segundo capítulo lo hemos dedicado a la anafilaxia, haciendo hincapié en el mecanismo de esta reacción antígeno-anticuerpo.

Entre este capítulo y el siguiente, dedicado a la alergia, hemos intercalado algunos problemas y hechos relacionados con la enfermedad del suero, que representa en cierto modo la anafilaxia humana experimental.

Un último capítulo lo dedicamos a la alergia, no desde el punto de vista clínico, en cuyo campo no tenemos ninguna autoridad, sino desde el inmunológico, más de acuerdo con nuestra preparación y orientación.

ANAFILAXIA Y ALERGIA

SU MECANISMO Y SIGNIFICACIÓN.

Dada la enorme importancia que en el mecanismo desencadenante de la anafilaxia y alergia tienen las reacciones de antígeno-anticuerpo, serían poco comprensibles muchos de los fenómenos que hemos de estudiar, sin un conocimiento previo del estado actual de nuestros conocimientos sobre la naturaleza de los antígenos y anticuerpos y su mecanismo de formación.

Por ello, y en evitación de continuas repeticiones y aclaraciones, creemos más conveniente comenzar la exposición de nuestra ponencia con un estudio previo de las reacciones de antígeno-anticuerpo, tal como las conocemos hoy día y solamente en aquellos aspectos que tienen relación con el objeto de la misma.

Comenzaremos nuestra exposición con el estudio del antígeno y anticuerpo, para más tarde estudiar el mecanismo de su formación.

ANTIGENOS

Desde un punto de vista ortodoxo, se consideran como antígenos solamente aquellas sustancias que introducidas parenteralmente en el cuerpo de un animal, dan lugar a la formación de otra sustancia conocida con el nombre de anticuerpo. Con un criterio más amplio y quizá más ajustado a los conocimientos actuales y desde luego a los fines de esta ponencia, cabría definir el antígeno como toda sustancia capaz de reaccionar "in vitro" o "in vivo" específicamente con un anticuerpo.

Así definido el antígeno, habríamos de considerar tres tipos de antígenos, caracterizados por su manera de comportarse en relación con los anticuerpos:

a) *Antígenos completos*.—Sustancias capaces de dar lugar a la formación de anticuerpos cuando son inyectados parenteralmente a un animal y de reaccionar "in vitro" o "in vivo" con ellos; es decir, antígenos en el sentido ortodoxo.

b) *Haptenos*.—Antígenos incapaces de dar lugar a la formación de anticuerpos, pero que reaccionan con ellos, dando lugar a una reacción antígeno-anticuerpo.

c) *Semihaptenos* (Landsteiner).—Serían antígenos capaces de inhibir la reacción antígeno-anticuerpo "in vitro", pero que no dan lugar a la formación de precipitado en contacto con el antígeno.

Para que una sustancia sea antígeno completo, es decir, dé lugar a la formación de anticuerpos, es necesario que sea extraña al animal al que se le inyecta, esté en estado coloidal y su penetración se haga por debajo del tejido epitelial.

Por algunos autores se ha propuesto que en lugar de extraños al animal se hable de extraños a la circulación, en vista de que las proteínas del cristalino son antigénicas para el mismo animal del cual proceden.

Los antígenos naturales se dividen en tres clases: proteínas, polisacáridos y lípidos.

La mayor parte de las proteínas son antígenos completos si son solubles; una excepción la constituye la gelatina, si bien ésta no es una proteína natural, sino producida por hidrólisis del colágeno. Difiere de las demás proteínas en no contener tirosina ni triptofano, así como tampoco carbohidratos, y a ello se ha atribuido su falta de antigenidad. Mas no es ésta la causa, como ha sido demostrado en las investigaciones de HOPKINS y WORMALL (1) introduciendo anillos benzólicos en la molécula, y las de CLUTTON, HARRINGTON y MEAD (2-3), que introdujeron anillos de tirosina, no siendo capaces de conseguir su antigenidad. Según HAURWITZ (4), esta falta de antigenidad sería debida a la estructura lineal de su molécula, en contraposición a la forma esferoidal de las restantes proteínas.

Otra excepción la constituye la albúmina sérica, que según HEWITT (5) no es antigénica. Los datos contradictorios existentes en la literatura son debidos a que la albúmina sérica se encuentra impurificada con el seroglicoide que la haría antigénica. La seroalbúmina está exenta de exogrupos ácidos y tal vez a ello, como veremos más adelante, se deba la falta de antigenidad.

Las albúminas hechas insolubles por el calentamiento pierden su poder antigénico, y aquellas que, como la caseína, no se hacen insolubles por la acción del calor, no pierden su antigenidad.

La rotura de las proteínas con pérdida de sus propiedades coloidales la hacen perder su antigenidad, pero si se resintetizan por acción enzimática recobran su poder antigénico, aunque con pérdida de su especificidad.

Las proteínas de diferente origen difieren unas de otras en la proporción y modo de unión de sus diferentes aminoácidos y dan por ello lugar a la formación de anticuerpos distintos.

Proteínas de distinta composición, aunque procedan del mismo origen, se comportan como antígenos distintos y dan lugar a la especificidad de órganos, tan bien estudiados por la escuela de SACHS (6).

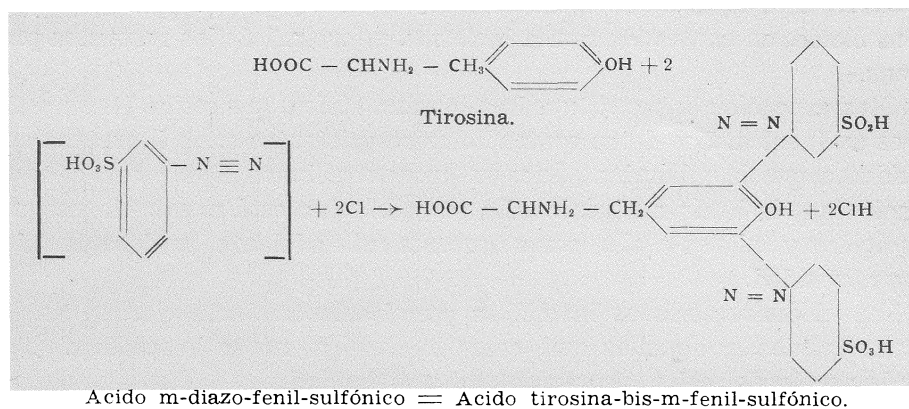
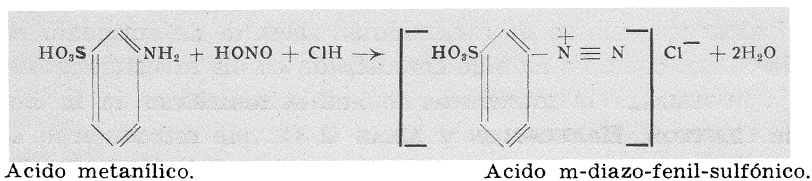
Alteraciones de la molécula proteica, producida por la acción de ácidos, álcalis o alcohol, hacen perder su especificidad para adquirir una nueva.

¿En qué consiste la especificidad de un antígeno y dónde radica?

En un principio se pensó que la molécula entera de la proteína era portadora de la especificidad, pero los trabajos de OBERMAYER y PICK (7) y especialmente la ingente obra de LANDSTEINER y sus colaboradores, nos han puesto en posesión de una serie de conocimientos acerca de la especificidad de los antígenos.

El método de LANDSTEINER (8) se basa en la introducción en la molécula proteica, mediante diazotización, de cuerpos químicamente bien definidos y el estudio de la especificidad influenciada por estos compuestos.

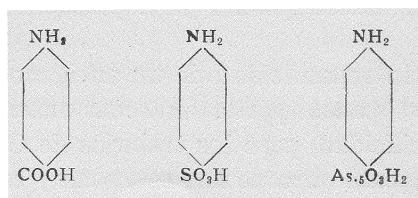
La diazotización tiene lugar sobre el anillo de benceno de la tirosina o el imidazólico de la histidina, según la siguiente reacción:



Los compuestos así obtenidos, usando el suero de caballo como albúmina, fueron inyectados a conejos y el antisuero probado frente a azoproteínas de suero de gallina, de tal forma que toda acción de la proteína era descartada.

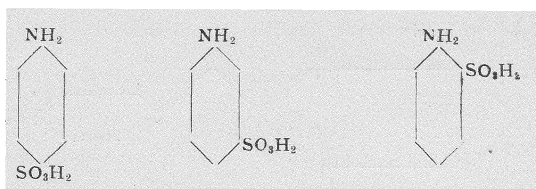
Los inmunosueros reaccionaban muy específicamente con el azocompuesto utilizado en la misma inmunización, de tal forma que el suero contra el atoxil-azoderivado reaccionaba fuertemente con éste, lo mismo si la proteína a la cual se unía era de caballo, pollo o huevo.

Cuerpos de idéntica estructura, pero con distintos ácidos como:



podrán distinguirse serológicamente.

La influencia de la posición sobre la especificidad de un mismo radical en el anillo de benceno, se demostró al formar distintos inmunosueros, según que el SO_3H_2 esté en posición orto o en para.

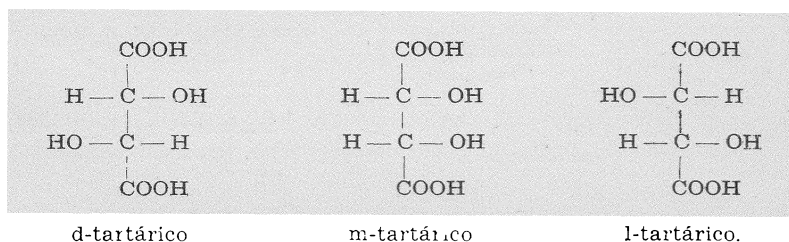


Menos influencia tiene la introducción de grupos Cl, Br, metil, nitro, ya que inmunosueros contra el ácido para-aminofenil-arsínico, reaccionan también con sus derivados Cl, nitro y metílico.

De estas primeras experiencias se deduce ya la gran importancia que ejercen los radicales ácidos en la especificidad de un anticuerpo.

Si se esterifica el grupo ácido COOH del ácido para-amino-benzoico, entonces se obtiene un suero que no reacciona ya con la azo-proteína del ácido para-amino-benzoico, pero sí con azoproteínas obtenidas con la anilina y toluidina. Ello demuestra que para la especificidad es de escasa importancia el que el H en posición para esté libre o sustituido por los radicales neutros CH_3 o CH_3OOC , lo importante es que la carga negativa del grupo libre COO^- ha desaparecido.

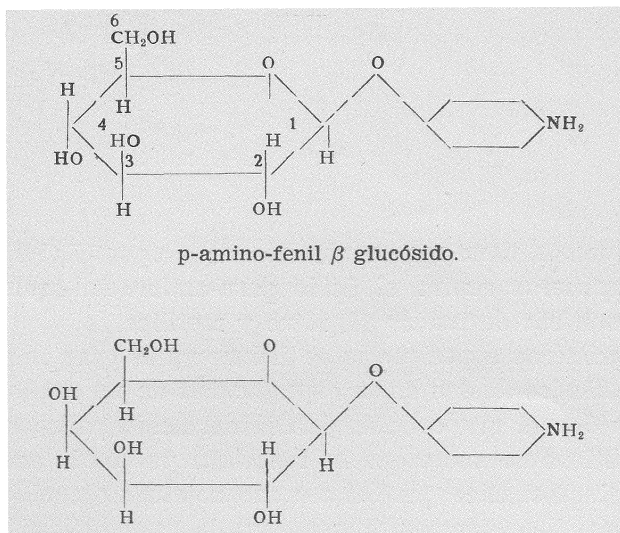
La posición en el espacio tiene una gran importancia en la especificidad, como demuestran las siguientes experiencias de LANDSTEINER y VAN DER SCHEER (9-10). Diazotando los tres ácidos tartáricos conocidos, l y d, ópticamente activos, y el meso inactivo, se obtienen sueros específicos que reaccionan con su correspondiente azo-proteína, pero no con la de los otros dos:



Estos ácidos se distinguen sólo por la distinta posición en el espacio de los dos grupos OH y COOH : sin embargo, serológicamente pueden distinguirse perfectamente.

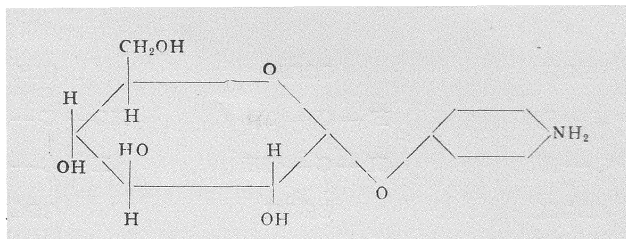
La misma conclusión se deduce de las experiencias de AVERY y GOEBEL (11), los cuales diazotaron y unieron a la albúmina los compuestos

para-amino-fenil-beta-glucósido y para-amino-fenil-beta-galactósido, cuya sola diferencia estructural es la posición cambiada del grupo H y OH en el carbono cuarto.



Pues bien, esta pequeña diferencia es suficiente para conferir una nueva especificidad a las proteínas a ellos unidas, ya que los sueros con ellas obtenidos se muestran estrictamente específicos para cada uno e igualmente la reacción de inhibición con el correspondiente hapteno.

Si se prepara un suero con el alfa-glucósido éste proporciona reacciones



cruzadas con el beta-glucósido, confirmando la gran importancia del grupo final COOH en el carbono cuarto para la especificidad.

De gran interés son las investigaciones de LANDSTEINER y col. (12, 13 y 14), diazotando aminoácidos y péptidos a las proteínas, porque ellas han demostrado la gran importancia del aminoácido terminal y la escasa de los aminoácidos intermedios. Así, en el cuadro adjunto se aprecia esta

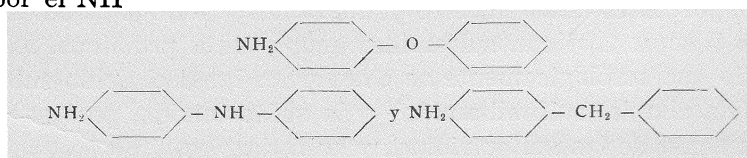
influencia para los derivados para-aminobenzoil-glicil-glicina, leucil-glicina, glicil-leucina y leucil-leucina:

Antígeno	Antisuero	Reacción
G. L.	G. L.	+ +
L. L.	"	+
G. G.	"	—
L. G.	"	—

En ella se ve que sólo cuando la leucina es el aminoácido terminal, se produce la reacción. Ahora bien, es posible distinguir serológicamente la triglicil-glicina de la tetraglicil-glicina, lo que demuestra que el anticuerpo se puede unir a varios aminoácidos de la misma cadena de péptidos, ya que si sólo se uniera al terminal no sería posible esta distinción.

LANDSTEINER (15) ha demostrado que cadenas de péptidos de 8-12 residuos de aminoácidos y de un peso molecular entre 600 y 1.000, inhiben la reacción del antisuero con la proteína, de la cual se obtuvo por hidrólisis estos residuos de aminoácidos, por lo tanto, parece estar demostrado que por lo menos para la fibroína de la seda, existirían un número de grupos determinantes no más largos que esta cadena de péptidos.

En el caso de que el grupo determinante no tenga una marcada polaridad, la especificidad está menos definida, según fué demostrado por las investigaciones de ERLLENMEYER y BERGER (16), los cuales prepararon sueros con los grupos determinantes, observando que el cambio del grupo O por el NH



o el CH₂, no influyen sobre la especificidad. Ahora bien, si se introduce un grupo polar más fuerte como el —C— los antisueros preparados con-

tra $\text{NH}_2\text{---}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}(\text{C}_6\text{H}_4)$ no reaccionan con los otros.

Ello demuestra una vez más que cuerpos de muy distinta composición química pueden dar lugar a anticuerpos idénticos y que, por otra parte, cuerpos muy próximos en su composición dan lugar a anticuerpos distintos.

Las experiencias de JACOBS (17) confirman este aserto, ya que serológicamente no se pueden distinguir la naftalina del antraceno y los sue-

ros preparados con difenilo reaccionan también con el benzol, toluol, difenil-metano, naftalina y antracenos. Tampoco puede distinguirse el grupo sulfónico (SO_3H), del grupo selénico (SeO_3H), ni el grupo arsínico (AsO_3H_2) de su similar fosfínico (PO_3H_2). Ello sería debido a que según ERLÉNMEYER y BERGER (16), todos estos grupos, llamados por él "isoster", poseen una misma acción eléctrica ("Feldwirkung").

Según HAUROWITZ (4), para la especificidad del antígeno son esenciales los grupos atómicos ácidos enclavados en una estructura atómica rígida, a los que corresponde una determinada ordenación en el espacio y una determinada repartición en las cargas eléctricas.

El que cuerpos con idéntico campo eléctrico se comporten de una forma idéntica en cuanto a su especificidad, no es absolutamente necesario, ya que bastaría que los campos eléctricos fueran parecidos, siendo fundamental en primer lugar la fuerte acción eléctrica de los grupos atómicos no ionizados, pero que por su acción dipolar ejercerían influencia; en este sentido el orden de colocación sería $\text{NO}_2 > \text{Cl}$, $\text{Br} > \text{CH}_3$.

La cuantía de los grupos determinantes es de poca importancia, ya que, según experiencias de HAUROWITZ (18), azoproteínas con pocos grupos arsenílicos daban lugar a antisueros iguales a los obtenidos con azoproteínas muy ricas en grupos arsenílicos.

En investigaciones de este mismo autor se pudo demostrar que la especificidad de la globulina del caballo se pierde cuando se introducen en su molécula 20-40 grupos de ácido arsínico; ello concuerda con las ya mencionadas experiencias de LANDSTEINER degradando el fibroide de la seda y demostrarían que de la gran molécula proteica sólo una pequeña parte interviene en la especificidad.

Muy importantes desde nuestro punto de vista son los estudios practicados por WEDUM (19) con sulfamidas acopladas a proteínas. Ellos han demostrado que serológicamente se comportan igual el ácido sulfanílico, la sulfamida simple (sulfanil-amida) y la sufacetamida, pero se diferencian claramente de las sulfopiridinas y sulfotiazoles.

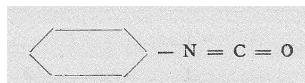
El núcleo aromático de los aminoácidos puede modificarse por otra vía que la diazotación de Landsteiner; así pueden introducirse iodo, bromo o grupos nitro, demostrando la desaparición de la primitiva especificidad y su reemplazamiento por otra nueva. El iodo y el bromo se colocan en posición o con respecto al grupo OH. Los derivados clorados y bromados dan reacciones cruzadas, y como la reacción del correspondiente antisuero con la iodo-proteína es inhibida por la di-iodotirosina y no por la tirosina, ni el di-iodo-fenol ni por el ioduro potásico, es necesario suponer que la acción del iodo sobre las proteínas se ejerce por intermedio de la tirosina. La naturaleza del halógeno es de poca importancia, como lo demuestra el que también la di-bromo-tirosina inhibe la reacción.

Ahora bien, si se metila el HO, esta inhibición ya no tiene lugar. Ello demostraría que es el grupo HO el determinante de la especificidad, el cual por la halogenización aumenta en mil veces su ionización y adquiere marcado carácter ácido.

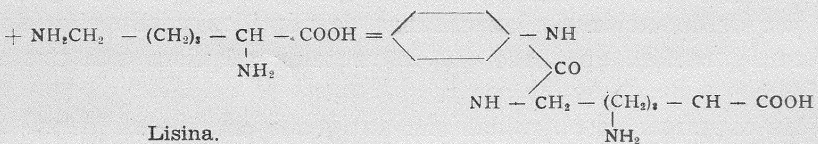
La tiroglobulina del tiroides (21), que contiene grupos di-iodo-tirosina, no inhibe tampoco la reacción, así como tampoco se inhibe por las albúminas yodadas, por tanto en la tiroglobulina la fracción di-iodo-tirosina no es determinante de la especificidad, probablemente por estar situada dentro de la molécula de tiroglobulina, ya que sólo actúan como determinantes de la especificidad, por ser los únicos capaces de reaccionar con el anticuerpo aquellos exogrupos situados en la superficie de la molécula.

Otros métodos empleados en el estudio de la especificidad no actúan sobre el anillo del benceno de los aminoácidos, sino sobre el grupo amínico o hidroxílico del aminoácido, pero ellos alteran poco la especificidad y dan reacciones cruzadas; tal ocurre con la reacción del ácido acético y del formol.

Usando el método del fenil-isocianato, introducido por HOPKINS y WORMALL (22-23), se obtienen proteínas que han perdido su especificidad y adquirido una nueva para el ácido fenil-ureico. Esta reacción de precipitación es inhibida por el fenil-ureico de la lisina, indicando con ello que es el grupo amínico de este aminoácido el directamente afectado en esta unión.

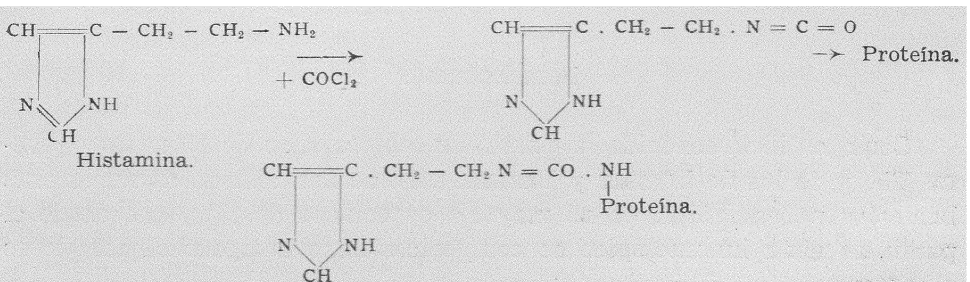


Fenil-isocianato.



Lisina.

También se ha usado el iso-cianato para introducir otros determinantes en la proteína, de los cuales nos interesa especialmente el obtenido acoplando histamina a proteínas:



Esta histamina-isocianato-proteína da reacciones cruzadas con la histamina-azo-proteína, e inyectada a los cobayas les protege contra la acción de la histamina.

También parece que los sueros preparados con azo-aspirina inhiben la acción fisiológica de esta droga; en cambio los antisueros contra la azo-estricnina son demasiado débiles para proteger a los animales contra esta droga.

Si reunimos ahora cuanto llevamos dicho sobre los antígenos proteicos, podemos afirmar que las diferentes proteínas animales y vegetales se comportan como antígenos completos, dando lugar a la producción de antisueros específicos. Esta capacidad antigénica va ligada a su carácter coloidal, ya que la pérdida de este carácter por digestión o hidrólisis, les hace perder su poder antigénico que recobran por síntesis y muy probablemente a la estructura de sus moléculas, ya que proteínas de estructura lineal (gelatina) carecen de poder antigénico. La solubilidad de las proteínas es indispensable para su capacidad antigénica.

La especificidad está determinada solamente por aquellos grupos atómicos colocados en la superficie de la molécula y por tanto son relativamente pocos comparados con el peso molecular total.

La estructura molecular juega un gran papel en la especificidad, ya que la destrucción de las uniones intermoleculares entre grupos atómicos cargados positiva y negativamente, como sucedería en la denaturación, destruye la especificidad (HAUROWITZ). La acción de grandes presiones del orden de 6.000 atmósferas (MACHEBOEUF y BOSSET) (24) actuando sobre la molécula proteica, destruyen su especificidad, probablemente por deformación de las cadenas de péptidos y adopción de una nueva configuración, que hace que la proteína adquiera una nueva especificidad.

De las experiencias obtenidas con antígenos artificiales parece deducirse que para la especificidad tienen una gran importancia los grupos atómicos ácidos y quizá también el grupo OH y los grupos S. Pero todo ello no son más que suposiciones, ya que el grupo determinante de las proteínas no es bien conocido.

POLISACÁRIDOS.

Como es bien conocido, a partir de los trabajos de DOCHEZ y AVERY (25) y de los de ZINSSER y PARKER (26), se han aislado de numerosas bacterias polisacáridos, en su mayoría específicos de tipo, que desde el punto de vista inmunológico se comportan como antígenos incompletos o haptenos.

ZOZAYA (27) pudo demostrar que estos polisacáridos podían hacerse antígenos completos adsorbiéndolos en partículas de colodion.

Algunos de estos polisacáridos pueden ser antígenos completos; el primero conocido fué el polisacárido obtenido por GOEBEL (28), del tipo I de neumococo. Este polisacárido difiere del originalmente aislado, en poseer un grupo acetilado y parece ser que basta este pequeño cambio para conferirle el carácter de un antígeno completo. Si bien en la actualidad, y después de la comprobación de FELTON (29), de la no relación entre el contenido en acetilo y la antigenidad, se tienen serias dudas.

Más recientemente se supuso que el antígeno glucido-lípido aislado por BOIVIN y MESROBEANN (30) de la salmonella tifomurium, por la acción del ácido tricloroacético diluido, era un antígeno completo. Por la acción del ácido acético en caliente se perdía su antigenidad y se obtenía un polisacárido con carácter de hapteno (antígeno residual), así como ácidos grasos y fosfátido. Posteriormente se ha mostrado que la hidrólisis separa una proteína y que la antigenidad está ligada a la presencia de esta proteína.

RAISTRICK y TOPLEY (31) han aislado un polisacárido del mismo bacilo que sería un antígeno completo, el cual por hidrólisis da lugar a la separación de grupos ácidos y de un polisacárido antigénicamente inactivo.

En la actualidad podemos tener por seguro que los polisacáridos completamente puros no son antígenos completos.

Interesante es el hecho de que los antígenos somáticos aislados del bacilo tífico y del bacilo disentérico, se pueden descomponer por la acción del ácido fénico al 90 por 100, en un polisacárido que es hapteno y una proteína antígeno completo y que estos dos componentes se pueden volver a unir por solución en formamida y precipitación del complejo por el alcohol. La proteína se puede unir a otros polisacáridos por este mismo método y dar lugar a la formación de complejos antigénicos. Efectivamente, uniendo esta proteína con agar, goma acacia, goma cerezo y el polisacárido específico del grupo A, se han obtenido antígenos en los que la especificidad estaba determinada por el polisacárido.

Antígenos hechos acoplando a globulinas del caballo (AVERY y GOEBELS) el sintético diazotado para-amino-bencil-cellobiurónico (6-beta-glucoronócido-glucosa) e inyectado al conejo produce sueros que dan precipitación con polisacárido tipo III, aglutinan a los neumococos tipo III y confiere a los ratones inmunidad pasiva frente a la infección con neumococos tipos II, III y VIII, cuyos polisacáridos contienen todos glucosa y ácido glucorónico.

El antígeno conteniendo el ácido genciobiurónico (4-beta-glucoronósido-glucosa) da lugar a antisueros que no protegen al ratón frente al tipo III y VIII de neumococo, pero sí contra el tipo III. Antígenos conte-

niendo celobiosa o genciobiosa, en lugar de ácido aldobiónico, no tienen acción protectora alguna frente al neumococo.

Utilizando el polisacárido puro obtenido de los neumococos y diazotándolos con albúminas, se obtienen sueros con una mayor especificidad de tipo, mientras que los que contienen ácido aldobiónico proporcionan anticuerpos que reaccionan, como ya quedó dicho, con todos los tipos (II, III y VIII), en cuyo polisacárido entra el ácido aldobiónico en su composición.

Estos estudios demuestran que para estos polisacáridos el ácido aldobiónico es el determinante de su especificidad.

Al grupo de los polisacáridos pertenece también el antígeno del grupo sanguíneo A y el antígeno de Forssman, en el cual entran también ácidos grasos en su composición. El polisacárido del antígeno de Forssman es químicamente parecido al del grupo sanguíneo A, y efectivamente se ha demostrado (33) que antisueros contra A, precipitan el polisacárido tipo I y además que conejos inyectados con glóbulos rojos de carnero, que como es sabido contienen una parte del antígeno A humano, se muestran resistentes a la infección con el tipo I de neumococos.

Resumiendo nuestros conocimientos sobre polisacáridos como antígenos, podemos decir que en éstos, como en las proteínas, los grupos ácidos como el ácido urónico y las acetil-amino-azúcar, parecen ser necesarios para la especificidad.

La mayoría de los polisacáridos son antígenos incompletos o haptenos y son los portadores de la especificidad de tipo.

L I P O I D E S .

Existen grandes discusiones sobre el papel antigénico de los lipoides, si bien nadie pone en duda su papel en las reacciones de antígeno-anticuerpo.

Desde luego, los lipoides no son antígenos completos, sino haptenos que tienen que ser completados por albúmina, suero de cerdo, que actuaría de portador (SACHS) (6). Por otra parte, su carácter antigénico sólo es demostrable por la reacción de desviación de complemento y no por precipitación, y ello hace muy dificultosa la interpretación de los resultados, ya que, como es sabido, el complemento es fijado ya por la simple adición de lipoides. Por otra parte, es difícil de obtener de órganos lipoides totalmente exentos de albúmina, ya que éstas en presencia de lipoides son solubles en parte en el éter.

Por estas razones es hoy muy dudoso si las esterinas son o no antígenos, pese a las experiencias de WEIL y BESSER (34), los cuales obtu-

vieron anticuerpos contra la colessterina, dihidrocolessterina y esgosterina. Los antisueros contra la colessterina reaccionaban también con la muy distinta en su composición ergosterina irradiada y no en cambio con la muy próxima sitoesterina, lo que está en contradicción con la experiencia actual sobre el parentesco químico y serológico.

La actividad específica de los lipoides que entran en la composición del antígeno de Wassermann parece ser debida a una sustancia denominada "cardiolipina", aislada en la fracción fosfatido y que está próxima en su composición al lipoide asociado a un polisacárido del bacilo tuberculoso y que da lugar a reacciones histológicas específicas (células gigantes).

ANTICUERPOS

Dada la insuficiencia de nuestros conocimientos sobre la estructura química de los anticuerpos, hemos de definirlos todavía por la más importante de sus propiedades y considerar como anticuerpos aquellas sustancias producidas por el organismo en respuesta a la introducción de un antígeno completo y que reaccionan con éste o con sus grupos determinantes de una manera específica.

Que los anticuerpos son proteínas en su naturaleza queda demostrado por el hecho de que los polisacáridos que, como el del neumococo tipo I exento de nitrógeno, al ser puesto en contacto con su correspondiente antisuero, dan lugar a precipitados con gran contenido en nitrógeno proteico y que esta proteína no es debida a una unión anespecífica se demostró brillantemente en experiencias en los que el antisuero se acoplaba a una sal de bencidina R diazotada, que prestaba a ésta un intenso color rojo. Este anticuerpo coloreado fué empleado en precipitaciones específicas y no específicas, observándose que sólo aparecía en el precipitado cuando se empleaba en la precipitación homóloga.

La existencia de anticuerpos exentos de proteínas (SALKOWSKI) no ha podido ser confirmada.

Los anticuerpos están ligados a la fracción globulínica del suero. Este hecho es de gran valor para la purificación de los sueros. En el fraccionamiento de los sueros por la acción de distintas concentraciones de sulfato amónico, se demuestra que la totalidad de los anticuerpos van en la fracción que precipita a la saturación del 50 por 100.

Más importante para el estudio de los anticuerpos que esta purificación anespecífica es la llamada purificación específica. Ella consiste en la unión del anticuerpo con el antígeno específico y en la disociación ulterior de esta unión, dando lugar a anticuerpos puros. La disociación debe de tener lugar muy cuidadosamente para evitar las alteraciones del anti-

cuerpo. A los primeros intentos de RAMON (35) con floculados de toxina-antitoxina, los de MEYER y PICK (36), los de LOCKE, MAIN y HIROCH (37), SEDALLIAN y CLAVEL (38), etc., han seguido los más importantes de FELTON (39), el cual obtiene un precipitado con el polisacárido puro y su correspondiente antisuero, tratando el precipitado con hidróxido cálcico se disuelve el anticuerpo mientras la sal cálcica-polisacárido queda en estado insoluble. HEIDELBERGER (40-41) y sus colaboradores hacen saltar el complejo antígeno-anticuerpo por la acción del cloruro sódico a la concentración del 10 al 20 por 100 y obtienen preparados en los cuales 85-90 por 100 son anticuerpos precipitables. Una mayor purificación se obtiene por la precipitación con sulfato sódico a 38°.

Los anticuerpos purificados se comportan como las seroglobulinas normales, lo mismo si se trata de precipitinas que de aglutininas o hemolisinas. Lo mismo que las globulinas normales se denaturalizan por el calor y la acción del alcohol.

Los fermentos, tales como pepsina y tripsina, inactivan los anticuerpos en tanto mayor grado cuanto mayor es el desdoblamiento. Este hecho tiene una gran significación, ya que, como es conocido, tales fermentos no actúan más que sobre las albúminas. De tal forma, que de la inactivación de los anticuerpos por estos fermentos proteolíticos se deduce su naturaleza proteica.

Las propiedades fisicoquímicas de los anticuerpos purificados son iguales a las de las globulinas normales. El punto isoelectrico está entre pH 4.9 y 5.9. Su absorción por la luz ultravioleta no se puede distinguir del de las pseudoglobulinas (MARRACK y SMITH) (42).

HEIDELBERGER, PEDERSEN y TISELIUS (40), así como KABAT (43), encontraron para los anticuerpos y las globulinas normales de conejo un peso molecular de aproximadamente 160.000. Los anticuerpos del caballo, vaca y cerdo tienen un peso molecular más alto de 920.000. Esto es en lo que se refiere a los anticuerpos precipitantes de polisacáridos, ya que la antitoxina del caballo tiene el peso molecular de las globulinas normales.

HEIDELBERGER (citado por BOYD) ha demostrado que inyectando una proteína precipitada por el alumbre por vía intravenosa en el caballo, se obtienen anticuerpos de molécula pesada, del tipo de los anticuerpos contra los polisacáridos. En cambio, si se inyectan proteínas precipitadas por el alumbre por vía subcutánea, se obtienen anticuerpos de molécula ligera, del tipo albúmina. Estas experiencias sugieren que la vía de penetración es muy importante para el tipo de los anticuerpos formados por el caballo.

La composición elemental de los anticuerpos no difiere, ni en su contenido en nitrógeno, ni en la repartición de los aminoácidos, de las globulinas normales. La fracción carbohidrato de las globulinas normales y

de la antitoxina diftérica es la misma, pero distinta de los carbohidratos de las albúminas.

NEURATH (44) ha calculado el tamaño de la molécula del anticuerpo antineumococo, encontrando que la relación del eje mayor al menor es de 9,2 y el eje más corto tiene una longitud de 37 amstrong y el mayor de 338 amstrong, en lo que se refiere al caballo. Mientras que el anticuerpo de conejo tiene una relación de 7,5 y las longitudes de los ejes son de 37 y 274 amstrong. Estas medidas demuestran que los anticuerpos, como las proteínas en general, no son esféricos, sino de forma alargada.

Se han adquirido nuevos conocimientos sobre la naturaleza de los anticuerpos con la introducción por TISELIUS (45) de su método de estudio de electroforesis en condiciones standard. Como es conocido, la cuantía de

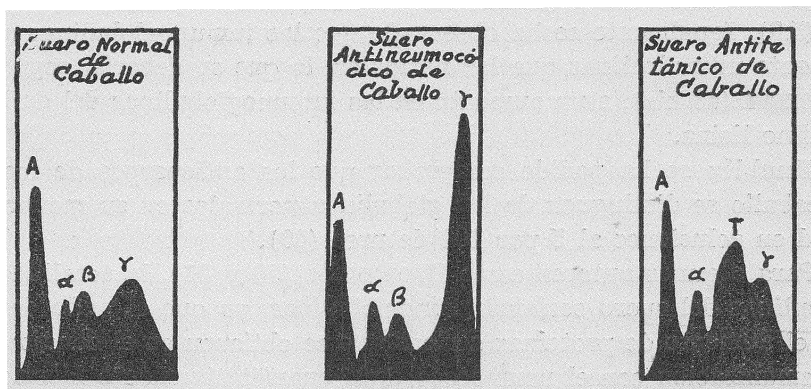


Fig. 1

migración de una molécula proteica varía con la carga de la misma a un determinado pH.

En el suero de caballo y conejo se observan cuatro componentes que tienen distinta movilidad electroforética, y ellos son la albúmina y tres globulinas, la alfa, beta y gamma (fig. 1).

TISELIUS y KABAT (46) han estudiado la movilidad de varios anticuerpos, y lo mismo ha hecho VAN DER SCHEER y colaboradores (47), habiendo encontrado que la movilidad de los varios componentes del suero de las distintas especies es aproximadamente la misma. En los sueros inmunes de hombre, conejo y mono no se encuentra ninguna globulina distinta de las encontradas en los sueros normales. En los caballos tratados con proteínas aparece sin embargo una nueva fracción entre la beta y gamma globulina y ha sido designada como globulina T o β_2 . Este nuevo componente parece ser en su totalidad anticuerpo, ya que en los sueros adsorbidos desaparece totalmente.

Según las investigaciones de DEUTSCH, ALBERTY y GOSTING (48), esta fracción no sería una fracción nueva, sino identificable con la fracción γ_1 , presente en todos los sueros normales, aunque muchas veces enmascarada por las otras fracciones.

Los anticuerpos en el conejo caen todos dentro de la fracción γ -globulina, pero la adsorción del suero por su correspondiente antígeno no hace desaparecer la totalidad de la γ globulina, pero sí gran parte de ella.

Estas nuevas observaciones demuestran que existen ciertas diferencias entre las globulinas normales y las inmunoglobulinas. La diferencia encontrada en el punto isoeléctrico entre las inmunoglobulinas y las globulinas normales se explica por el aumento de la γ globulina, cuyo punto isoeléctrico es algo más alto (6.1) que el de las globulinas normales (5.3). Igualmente se ha observado que las inmunoglobulinas son ligeramente más alcalinas que las normales, lo que se debería, según CHOW y GOEBEL (48 bis), a un aumento en las inmunoglobulinas del aminoácido alcalino lisina.

También se ha podido comprobar que los anticuerpos de los sueros de caballo se distinguen de las globulinas normales en su menor solubilidad en soluciones al 5 por 100 de urea (49).

Para algunos autores como BJORNEBOE (50 y 51), la totalidad de las globulinas del suero serían inmunoglobulinas, ya que él pudo demostrar que el aumento de proteínas séricas que se obtienen en el conejo durante la inmunización con el neumococo eran cuantitativamente idénticas a la cuantía de aglutininas producidas y en animales hiperinmunizados la totalidad de las globulinas eran anticuerpos.

Probablemente en el futuro se encontrarán con el perfeccionamiento de los métodos químicos nuevas diferencias entre los anticuerpos y las globulinas normales.

FORMACIÓN DE LOS ANTICUERPOS.

Es lógico pensar que los anticuerpos, a semejanza de las proteínas séricas, se formen en los mismos sitios que éstas. Para MADDEN y WHIPPLE (52) el hígado es el órgano de mayor importancia en la fabricación de las proteínas del plasma. Existen numerosas experiencias que hacen muy probable que el lugar de formación de los anticuerpos sea el sistema retículoendotelial (S. R. E.). A esta conclusión se ha llegado por distintas vías: a) estudio de formación de anticuerpos después de la extirpación de órganos; b) estudio de formación de anticuerpos en los órganos de animales inmunizados; c) estudio de formación de anticuerpos des-

pués de lesionar el S. R. E., y *d*) producción artificial de anticuerpos en cultivos de tejidos.

En el grupo de experiencias de extirpación de órganos se llega a la conclusión de que aquellos más ricos en S. R. E. son los que tienen mayor importancia en la producción de anticuerpos. En casos de leucosis se observa una disminución en la producción de anticuerpos indicadora de la lesión difusa del S. R. E. (53). Igualmente lesionando este sistema por la acción de los rayos X o por tóxicos como el benceno, se obtiene similarmente una disminución en la producción de anticuerpos.

Existe una infinidad de intentos de bloquear el S. R. E. por la inyección de partículas inertes, pero las conclusiones a que se llega son de poco valor, ya que es problemático que el bloqueo sea completo, y si así fuera, si este bloqueo interfiere en la función del mismo. Es más, en muchas de las experiencias el bloqueo parece actuar más como excitante de su función que como inhibidor. Un reciente resumen de las experiencias de bloqueo se encuentra en los trabajos de GAY (54) y JAFFE (55).

El método de estudio del contenido de anticuerpos en los órganos de animales inmunizados ha sido ampliamente empleado y de estas experiencias parece también deducirse que éstos se forman predominantemente en el hígado y bazo, órganos muy ricos en S. R. E.

En las experiencias de cultivos de tejidos se ha demostrado que aquellos órganos de animales inmunizados que son transplantados a un medio de cultivo son capaces de producir anticuerpos "in vitro", y precisamente aquellos más ricos en S. R. E. CARREL y JUGEBRIGTSEN (56) consiguieron formar anticuerpos (hemolisinas) contra hematíes extraños. SCHILF (57) contra vibriones "El Tor" y MEYER y LOEWENTHAL (58) contra el bacilo tífico y otros antígenos.

KIMURA (59) ha introducido trozos de bazo normal durante una hora en una vacuna de colibacilo y a los 2-4 días ha demostrado la presencia de aglutininas; igualmente pudo demostrar por este método la formación de anticuerpos contra el bacilo tífico y el del cólera de las gallinas.

Otra serie de experiencias se han encaminado a demostrar el lugar de depósito de los antígenos, ya que formándose el anticuerpo en presencia de aquél, es lógico suponer que esta formación tiene lugar en los mismos sitios de depósito. HAUROWITZ y BREINL (60) inyectan a conejos antígeno conteniendo arsénico y determinan a distintos intervalos de la inyección el contenido en esta sustancia de los diferentes órganos, pudiendo comprobar que la mayor parte del antígeno se encuentra depositada en el hígado y médula ósea. ROUS y BEARD (61) demuestran de una manera ingeniosa la presencia de materiales extraños en las células de Kupffer del hígado empleando compuestos que contienen hierro como an-

tígenos, y una vez fijado por las células son éstas separadas de las demás magnéticamente. Igualmente SABIN (62), empleando una proteína coloreada, demuestra el depósito en las células de Kupffer, en los macrofagos del bazo y en las células adventicias de médula ósea.

De todas estas experiencias puede deducirse que el sitio de formación de los anticuerpos es el mismo del de las globulinas normalmente integrantes del plasma sanguíneo, y que en esta formación, si no de una manera exclusiva, toma parte muy principalmente el S. R. E. Posiblemente la formación de las inmunoglobulinas se debe a una excitación anespecífica de este sistema, ya que ha sido posible demostrar un aumento de globulinas cuando se inyecta una proteína serológicamente inactiva.

BOYD y BERNARD (63) piensan que tal vez todas las globulinas séricas serían inmunoglobulinas formadas contra antígenos que penetraron en el organismo durante el curso de la vida fetal o postnatal y aducen en favor de esta hipótesis el hecho de que los animales jóvenes, que no son capaces de formar anticuerpos, tampoco contienen globulinas en su suero. Así, ellos han encontrado en los terneros recién nacidos muy pocas globulinas y el suero libre de anticuerpos contra la *Brucella abortus* y que la administración de calostro a estos animales eleva su contenido en globulinas de 0,5 a 3 por 100 y al mismo tiempo aparecen aglutininas.

JARRESON y ALVAREZ COSTADO (64) afirman que los conejos y terneras carecerían al nacer de gamma globulina, pero que ésta aparece rápidamente al suministrarles calostro y alcanza ya al tercer día una cifra sensiblemente normal. Estas observaciones confirmarían lo anteriormente dicho, aunque sólo para la fracción gamma globulina.

Recientemente se han acumulado un gran número de hechos que demostrarían el papel preponderante de los órganos linfoides en la producción de las globulinas normales del plasma y también de las inmunoglobulinas y su regulación por intermedio de las cápsulas suprarrenales y de la hormona hipofisaria corticotropa.

Las investigaciones de WHITE y DOUGHERTY (65 y 66), así como las de KASS (67), han demostrado la existencia en los linfocitos del conejo y del hombre de globulinas electroforéticas e inmunológicamente idénticas a la gamma globulina. Asimismo ha sido demostrada la presencia de inmunoglobulinas en los linfocitos por DOUGHERTY y colaboradores (68) y por HARRIS y los suyos (69) y que se consigue un aumento considerable del título de las mismas por la inyección de hormona corticotropa en animales inmunizados previamente (70).

Parece, pues, bien establecido que los linfocitos juegan un papel preponderante en la formación de los anticuerpos y que una parte del protoplasma de estas células daría origen a las globulinas normales, funda-

mentalmente a las fracciones gamma y beta, y hacen muy probable que la linfocitosis observada en la mayor parte de las enfermedades infecciosas esté intimamente relacionada con los procesos de la inmunidad, puesto que la mayoría de los estímulos tóxicos producen un aumento de la función suprarrenal, como ha sido ampliamente demostrado por DOUGHERTY y colaboradores (71), y dado el amplio influjo que sobre el sistema linfático ejerce esta hormona, es muy probable que sea a través de la hipófisis, por intermedio de la corticotropina o directamente por las cápsulas suprarrenales, como se establece este reflejo inmunitario.

MECANISMO DE FORMACIÓN.

Para EHRlich, en su tan conocida teoría de las cadenas laterales, los anticuerpos estarían preformados en las células y al regenerarse éstos por la acción del antígeno, con una gran superproducción de los mismos, darían lugar a la formación del anticuerpo circulante. En la actualidad esta hipótesis no puede ser sostenida desde que por las experiencias de LANDSTEINER y colaboradores se ha podido demostrar que el organismo es capaz de formar anticuerpos contra una infinidad de sustancias de síntesis, contra las cuales evidentemente no pueden existir receptores preformados.

BUCHNER, partiendo del hecho de la gran especificidad de los anticuerpos, supuso que una parte del antígeno se introducía en la molécula del anticuerpo proporcionándole su especificidad. Esta hipótesis era difícil de conciliar con el hecho de que la cuantía de anticuerpos producida era infinitamente superior a la del antígeno inyectado y pudo ser definitivamente rechazada desde el momento que, usando antígenos marcados, se pudo demostrar que la parte específica del antígeno no entraba a formar parte de la molécula del anticuerpo (73 y 74).

BREINL y HAURWITZ (4), partiendo del hecho de que los anticuerpos tienen todas las propiedades de las seroglobulinas y que se producen en el mismo sitio y de la misma manera y que el antígeno inyectado se deposita en los mismos sitios donde se produce el anticuerpo, suponen que el antígeno trastorna la formación de la seroglobulina a partir de los aminoácidos, de tal manera que en lugar de las seroglobulinas normales se forma una nueva globulina, cuyos grupos determinantes se adaptan al antígeno, tanto en su orientación en el espacio como en la repartición de sus cargas eléctricas. Según esta hipótesis, el antígeno actúa en la síntesis enzimática de las globulinas.

Actualmente se conoce poco del mecanismo de producción de las globulinas normales. Sólo sabemos que en un mismo organismo se producen

siempre iguales globulinas específicas para la especie. Posiblemente la acción de los enzimas que actúan sintetizando la albúmina, están regulados por organizadores específicos y es sobre estos organizadores sobre los que actuaría el antígeno, proporcionando globulinas con una especificidad determinada.

Posiblemente, estos organizadores forman parte del armazón de la membrana celular, ya que solamente aquellas sustancias que son adsorbidas por las membranas de las células actúan como antígenos, mientras que moléculas pequeñas que penetran en el interior de la célula, son incapaces de actuar como antígenos completos. En el mismo sentido piensa ALEXANDER (75), suponiendo que el antígeno inyectado llega a la célula y quizá por participación de los genes, es transformado en un catalizador que actuaría sobre el anticuerpo, produciendo grupos adaptados en el espacio y electrostáticamente al antígeno.

Esta teoría se apoya en las experiencias de LANDSTEINER, de que en primer lugar son los grupos ácidos del antígeno los que actúan como determinantes. La gran acción orientadora de estos grupos es comprensible por el hecho de que estos grupos están ionizados y por tanto son portadores de cargas negativas y por tanto capaces de: 1.º, atraer iones y grupos atómicos iónicos cargados en sentido contrario, y 2.º, moléculas polares y grupos atómicos no ionizados, orientarlos y al mismo tiempo atraerlos.

En el primero de los casos considerados, la atracción de grupos iónicos de carga opuesta es un hecho bien conocido. Los grupos ácidos determinantes del antígeno atraen a los grupos básicos de los aminoácidos del anticuerpo, de tal manera que en éstos fundamentalmente se introducen aminoácidos básicos, lo que concuerda con el hecho mencionado de que los anticuerpos contra la ovalbúmina y polisacárido de los neumococos, tiene un carácter más básico que las globulinas normales.

Es menos conocido el hecho de que grupos atómicos iónicos puedan ser atraídos por moléculas o grupos no iónicos, y puesto que este mecanismo es muy importante para comprender la unión entre antígeno y anticuerpo, lo describiremos someramente:

El ejemplo mejor conocido de esta clase es el depósito de la molécula de agua en grupos atómicos iónicos, es decir, la hidratación. La molécula de agua es un dipolo fuerte. Para comprender este hecho es necesario recordar que cada átomo de hidrógeno posee un electrón de valencia, que el átomo de oxígeno tiene seis electrones de valencia y que estos ocho electrones forman un "octo". Es decir, un componente de ocho electrones alrededor del átomo de oxígeno. A estos ocho electrones negativos corresponden seis cargas positivas en el núcleo del átomo del oxígeno y una carga positiva en cada uno de los núcleos del hidrógeno.

Como se ve en la figura electrónica del agua (fig. 2), en que cada punto representa un electrón, no coincide el centro de gravedad de las cargas positivas con las negativas y por tanto el agua constituye un dipolo.

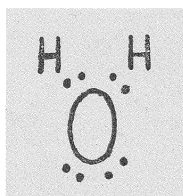


Fig. 2

Si en la proximidad de un dipolo se coloca un grupo atómico ácido, por lo tanto cargado negativamente, el extremo negativo del dipolo es rechazado y la carga positiva, por tanto, atraída. A este proceso se le llama inducción de los dipolos (fig. 3).

Según se ha demostrado recientemente, los aminoácidos son fuertemente dipolares, que corresponden a la fórmula general $+ \text{H}_3\text{N.R.COO}^-$. Es por ello por lo que son fuertemente atraídos por los grupos iónicos

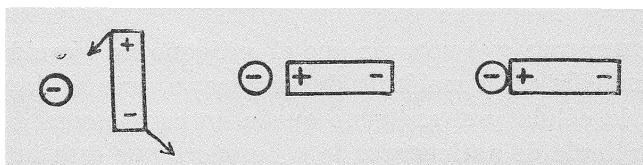


Fig. 3

de las células normales y el antígeno es orientado, atraído y unido fuertemente a la superficie de los grupos ácidos determinantes.

Según HAUROWITZ, las cadenas de péptidos con sus cargas positivas en los NH_3 terminales y sus cargas negativas en los COO^- , estarían enlazados, uniéndose estos extremos de cargas contrarias, formando con ello un ovillo, en el cual la magnitud y forma de las uniones caracterizaría a la molécula proteica y daría cuenta de su especificidad.

En resumen, en la teoría de HAUROWITZ los grupos determinantes del antígeno actuarían en el momento de la síntesis de las globulinas, orientando los grupos atómicos de los aminoácidos constituyentes de las globulinas con cargas contrarias a los grupos determinantes del antígeno y así resultaría una globulina en la cual la repartición de las cargas en sus grupos determinantes sería justamente inversa con relación a los del antígeno.

Una mejor comprensión de este hecho puede tenerse contemplando la

figura 4, en la cual, de una manera esquemática y en un solo plano. se representan las acciones mutuas de antígeno y anticuerpo.

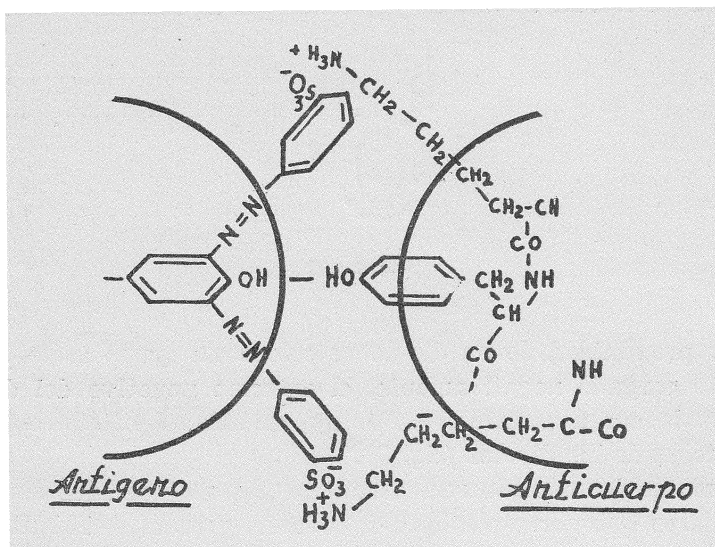


Fig. 4

HAUROWITZ piensa que una vez que el antígeno ha ejercido su influencia en la formación de la molécula de anticuerpo, éste se desprende de la superficie de la célula y el antígeno queda en condiciones de influenciar una nueva molécula de anticuerpo, de tal manera que esta influencia puede ejercerse sobre varias generaciones de globulinas.

PAULING (76) ha modificado esta teoría y piensa que la molécula de globulina del anticuerpo no se diferencia de las globulinas normales en su composición química y que son sintetizadas de la misma forma que normalmente. En lo que se diferencia es que una parte de la cadena de péptidos; y particularmente sus extremos, son plegados en una configuración estable. Él piensa que la parte central de la cadena de péptidos que se están sintetizando en el interior de la célula son relativamente rígidas, mientras que los extremos son más o menos móviles. Estos extre-

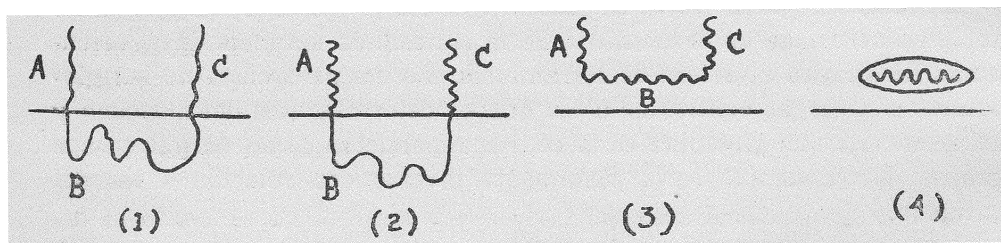


Fig. 5

mos se repliegan en su configuración natural estable y permanecen así gracias a uniones de hidrógeno y otras uniones débiles intramoleculares. La figura 5 da una idea de la formación normal de las globulinas a tenor con las ideas de PAULING.

En el curso del tiempo la molécula se libera (como en 3) y la totalidad de la cadena de péptidos toma una configuración estable como globulina (como en 4).

Cuando la globulina se sintetiza en presencia de un antígeno, que llega a la célula en el sitio de la síntesis, la cadena de polipéptidos se edifica de la misma forma, pero sus extremos asumen una configuración que

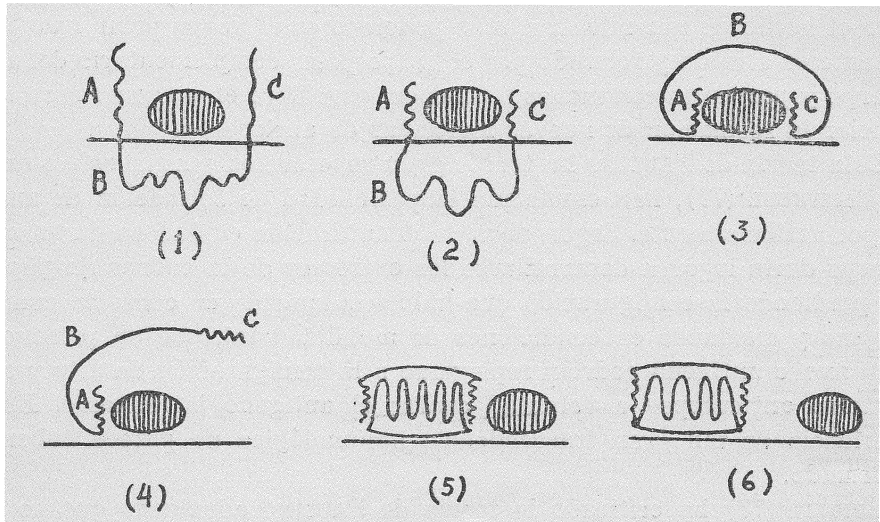


Fig. 6

está modificada por la presencia de los grupos polares determinantes del antígeno, que ejercen una atracción sobre la cadena de polipéptidos y causan el repliegue de los extremos de la cadena de una manera complementaria a la parte del antígeno en contacto con ella. La globulina sintetizada se desprende de la célula y por último uno de los extremos de la cadena se disocia del antígeno y entonces la parte central de la cadena puede tomar la configuración normal de la globulina. Con el tiempo el otro extremo de la molécula se disocia del antígeno y queda en libertad una molécula completa de anticuerpo, quedando el antígeno en condiciones de influir la formación de una nueva molécula de globulina.

En la figura 6 se representa el mecanismo de formación de una inmunoglobulina en presencia del antígeno.

La cuantía de formación de anticuerpos depende de la potencia de atracción entre el extremo de la cadena y el grupo determinante del an-

tígeno; mientras menos fuerte es el grupo determinante, menos tiempo transcurre hasta que la atracción es superada y la molécula de antígeno queda libre. Moléculas de anticuerpo se producen hasta que su concentración es tan grande que en ningún momento queda una molécula de antígeno disponible sin influenciar la formación de una nueva molécula de anticuerpo.

La paradoja aparente de que antígenos con grupos polares determinantes poderosos son frecuentemente antígenos pobres, dando lugar a bajas concentraciones de anticuerpos, aunque con marcada especificidad; mientras que antígenos con grupos polares débiles, usualmente dan lugar a la formación de antisueros con títulos altos, se explica por esta teoría y por el hecho de que mientras más poderoso es el grupo polar más firmemente es atraído y retenido por el grupo polar complementario del anticuerpo y por tanto con menos frecuencia está libre el antígeno para influenciar la formación de nuevas moléculas de anticuerpo.

Esta teoría de PAULING ha tenido gran repercusión porque este autor, con CAMPBELL (77), han enunciado la posibilidad de formación de anticuerpos artificialmente. Según ellos, la denaturación cuidadosa de un anticuerpo daría lugar a desarrollarse los extremos de la cadena de péptidos, perdiendo la configuración que habían adquirido en contacto con el antígeno y quedando en condiciones de movilidad tal, que en presencia de un nuevo antígeno podrían replegarse a la configuración de éste y así obtenerse anticuerpos a voluntad contra el antígeno introducido. Esta experiencia de tan gran trascendencia inmunológica no parece haberse confirmado.

BURNET (78) ha criticado la teoría de PAULING aduciendo que no es comprensible cómo la sola presencia del antígeno puede modelar el anticuerpo y él piensa que el antígeno actuaría modificando determinadas proteasas u otros enzimas de la célula formadores de anticuerpos, destinados a destruir el antígeno y que estos enzimas entrenados sintetizarían los anticuerpos.

Indudablemente todas estas hipótesis, y muy fundamentalmente la de PAULING, no explican ciertos hechos de la inmunidad. En todas estas teorías se necesita la presencia del antígeno para la producción del anticuerpo. Pero es un hecho bien conocido la gran rapidez con que el organismo se desembaraza de las sustancias extrañas en él introducidas.

Por otra parte, es también conocido que las globulinas normales y las inmunoglobulinas están sujetas a un proceso de continua renovación en el organismo y por tanto una persistencia de anticuerpos sin continua formación en la inmunidad de larga duración queda sin explicar.

¿Cómo explicar la inmunidad para toda la vida que confiere el sarampión o la larga inmunidad conferida por la vacuna antivariólica?

Indudablemente no se pueden explicar estos procesos por infecciones subclínicas o persistencia del virus, ya que es bien conocida la no transmisión por los adultos del sarampión y la corta duración del período de infección en esta enfermedad.

Uno de nosotros (79) ha pensado que por lo menos en las enfermedades producidas por virus de inmunidad muy duradera en una acción directa del antígeno sobre los mecanismos reproductores de las células los modificaría, de tal forma que las nuevas globulinas anticuerpos formadas serían transmisibles de célula a célula durante la muda de las mismas. De otra parte, no sería explicable la continua formación de anticuerpos cuando ya el antígeno fué eliminado tiempo antes. En esencia, pues, por lo menos para los antígenos vivos, la presencia del mismo no es necesario que sea constante y bastaría la acción de los mismos en las delicadas estructuras celulares que presiden la formación de las globulinas para imprimir a éstas modificaciones duraderas en el sentido de elaborar determinadas globulinas adaptadas al antígeno en cuestión. Esta hipótesis nuestra se acerca más a los puntos de vista sostenidos por ALEXANDER (66).

Resumiendo nuestros conocimientos actuales sobre anticuerpos, podemos decir que los anticuerpos poseen muy escasas diferencias con las globulinas normalmente formadas en el organismo y que por tanto las inmunoglobulinas no son más que globulinas, en las que una pequeña parte de su molécula ha sido modificada por la presencia o intervención del antígeno. Parece estar definitivamente confirmado que el sitio de formación de tales inmunoglobulinas es, como en las globulinas normales, el sistema retículoendotelial, en el sentido más amplio, incluyendo el sistema linfático.

En la actualidad no está rigurosamente comprobado ninguno de los mecanismos de formación y reacción de antígeno anticuerpo en el organismo, ya que de las condiciones mejor conocidas de unión antígeno-anticuerpo "in vitro", no nos ocupamos por salirse de nuestro propósito.

Parece ser seguro que determinados grupos del antígeno, por su carga eléctrica, son atraídos e influyen de alguna manera la producción de anticuerpos.

Aunque de ello no nos hemos ocupado en extenso, queremos dejar sentado que, basados en las experiencias "in vitro" de reacción antígeno-anticuerpo, está demostrado con seguridad que los antígenos son multivalentes, variando su valencia con el tamaño de la molécula, mientras que el anticuerpo, según PAULING, MARRAK y HEIDELBERG, es casi siempre bivalente, aunque se conocen ciertas excepciones, que más adelante serán citadas, en que el anticuerpo parece ser monovalente.

En la bivalencia del anticuerpo se basa la teoría de PAULING y la de

la celosía de MARRAK, que tan amplia repercusión ha tenido en el campo de la moderna inmunología.

BIBLIOGRAFIA

- (1) HOPKINS, S. J., y WORMALL, A.—*Biochem. J.*, 27, 1706, 1933.
- (2) CLUTTON, R. F., HARRINGTON, C. R., y MEAD, T. H.—*Biochem. J.*, 31, 764, 1937.
- (3) CLUTTON, R. F., HARRINGTON, C. R., y MEAD, T. H.—*Biochem. J.*, 32, 1111, 1938.
- (4) HAUROWITZ, F.—*Fortschritte der Allergielehre*, S. Karger. N. Y., 1939.
- (5) HEWITT.—*Biochem. J.*, 31, 1047, 1947, 1937.
- (6) SACHS.—*Hand. d. norm. u. path. Physiol.*, 13, 435, 1929.
- (7) OBERMAYER, F. y PICK, E. P.—*Wien. Klin. Wochen*, 19, 327, 1906.
- (8) LANDSTEINER, K. y LAMPL, H.—*Biochem. Ztschr.*, 86, 343, 1918.
- (9) LANDSTEINER, K. y VAN DER SCHEER, J.—*J. Exp. Med.*, 59, 751, 1934.
- (10) LANDSTEINER, K. y VAN DER SCHEER, J.—*J. Exp. Med.*, 50, 407, 1929.
- (11) AVERY, O. T., GOEBEL, W. F. y BAVERS, F. H.—*J. Exp. Med.*, 55, 729, 1932.
- (12) LANDSTEINER, K. y VAN DER SCHEER, J.—*J. Immunol.*, 29, 371, 1935.
- (13) LANDSTEINER, K. y VAN DER SCHEER, J.—*J. Exp. Med.*, 55, 781, 1932.
- (14) LANDSTEINER, K. y VAN DER SCHEER, J.—*J. Exp. Med.*, 59, 759, 1943.
- (15) LANDSTEINER, K. — *The Specificity of Serological Reactions*, Harvard Univ. Press-Cambridge-Mass, 1945.
- (16) ERLNMEYER, BERGER y LEO.—*Helvet. Chim. Acta*, 16, 733, 1933.
- (17) JACOBS.—*J. Gen. Physiol.*, 20, 353, 1937.
- (18) HAUROWITZ, F.—*Ztschr. Physiol. Chem.*, 245, 23, 1936.
- (19) WEDUM, A. G.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 45, 218, 1940.
- (20) WORMALL, A.—*J. Exp. Med.*, 51, 73, 1930.
- (21) SANAPPER y GRÜNGAUM.—*Wien. Klin. Wochen*, 48, 1199, 1935.
- (22) HOPKINS, S. J. y WORMALL, A.—*Biochem. J.*, 27, 740, 1933.
- (23) HOPKINS, S. J. y WORMALL, A.—*Biochem. J.*, 28, 228, 1934.
- (24) MACHEBOEUF y BASSET.—*Comp. r. Acad. Sc.*, 200, 1075, 1932.
- (25) DOCHEZ, A. R. y AVERY, O. T.—*J. Exp. Med.*, 26, 477, 1917.
- (26) ZINSSER, H. y PARKER, J. T.—*J. Exp. Med.*, 37, 375, 1923.
- (27) ZOZAYA, J.—*J. Exp. Med.*, 55, 353, 1932.
- (28) GOEBEL, W. F., BABERS, F. H. y AVERY, O. T.—*J. Immunol.*, 60, 85, 1934.
- (29) FELTON, L. D.—*J. Immunol.*, 27, 379, 1934.
- (30) BOIVIN, A. y MESRONEANU, L.—*Rev. Immunol.*, 1, 553, 1935.
- (31) RAISTRICK, H. y TOPLEY, W. W. C.—*Brit. L. Exp. Pathol.*, 15, 113, 1934.
- (32) AVERY, O. T. y GOEBEL, W. F.—*J. Exp. Med.*, 50, 533, 1929.
- (33) WITEBSKY, E., NETER y SOBOTKA.—*J. Exp. Med.*, 61, 703, 1935.
- (34) WEIL y BESSER.—*Ztschr. Immun.*, 76, 69, 1932.
- (35) RAMON, G.—*Comp. Rend. Soc. Biol.*, 88, 127, 1923.
- (36) MEYER y PICK, E. P.—*Ann. Inst. Pasteur*, 56, 401, 1936.
- (37) LOCKE NAIN y HIRSCH.—*J. Inf. Dis.*, 39, 126, 1926.
- (38) SEDALIAN y CLAVEL.—*Comp. Rend. Soc. Biol.*, 115, 60, 1934.
- (39) FELTON, L. D.—*J. Immunol.*, 22, 453, 1932.
- (40) HEIDELBERGER, PEDERSON y TISELIUS.—*Nature*, 138, 165, 1936.
- (41) HEIDELBERGER, KENDALL y TEORELL.—*J. Exp. Med.*, 63, 819, 1936.
- (42) MARRACK, J. R. y SMITH.—*Proc. Roy. Soc. Biol.*, 106, 1, 1930.
- (43) TISELIUS, A. y KABAT, E. A.—*Science*, 87, 460, 1938.

- (44) NEURATH, H.—*J. Amer. Chem. Soc.*, 61, 1841, 1939.
- (45) TISELIUS, A.—*Biochem. J.*, 31, 313, 1937.
- (46) TISELIUS, A. y KABAT, E. A.—*J. Exp. Med.*, 69, 119, 1939.
- (47) VAN DER SCHEER, J., LAGSDIN, J. B. y WYCKOFF, R. W. G.—*J. Immunol.*, 41, 209, 1941.
- (48) CHOW, B. F. y GOEBEL, W. F.—*J. Exp. Med.*, 62, 169, 1935.
- (49) BESREDKA.—*Ann. Inst. Pasteur*, 33, 301, 1919.
- (50) BJORNEBOE, M.—*J. Immunol.*, 37, 201, 1939.
- (51) BJORNEBOE, M.—*Z. Immunitäts.*, 99, 245, 1941.
- (52) MADDEN, J. C. y WHIPPLE, G. H.—*Physiol. Rev.*, 20, 194, 1940.
- (53) HOWELL, K. M.—*The News Knowledge of Bacteriology and Immunology*. Univ. Chicago Press. Chicago, 1938.
- (54) GAY, F. P.—*Medicine*, 8, 211, 1929.
- (55) JAFFE, R. H.—*Physiol. Rev.*, 11, 277, 1931.
- (56) CARREL, A. e INGBRIGTSEN, R.—*J. Exp. Med.*, 15, 287, 1912.
- (57) SCHIFF.—*Zbl. Bakt.*, 97, 296, 1931.
- (58) MEYER y LOEWENTHAL.—*Ztschr. f. Immun.*, 54, 409, 1928.
- (59) KIMURA.—Citado por HAUROWITZ.
- (60) HAUROWITZ, F. y BREINL, F.—*Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 205, 259, 1932.
- (61) ROUS, P. y BEARD, J. W.—*J. Exp. Med.*, 59, 577, 1934.
- (62) SABIN, F. R.—*J. Exp. Med.*, 70, 67, 1939.
- (63) BOYD, W. C. y BERNARD, H.—*J. Immunol.*, 33, 111, 1937.
- (64) JAMERON, E. y ALVAREZ TOSTADO, C.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 51, 163, 1942.
- (65) WHITE, A. y DOUGHERTY, T. F.—*Endocrinology*, 32, 207, 1945.
- (66) WHITE, A. y DOUGHERTY, T. F.—*Ann. New York Acad. Sci.*, 46, 859, 1946.
- (67) KASS, E. H.—*Science*, 101, 337, 1945.
- (68) DOUGHERTY, T. F., WHITE, A. y CHASE, J. H.—*J. Immunol.*, 52, 101, 1946.
- (69) HARRIS, T. N., GRIMM, MERTENS, E. y EHRlich, W. E.—*J. Exp. Med.*, 81, 73, 1945.
- (70) DOUGHERTY, T. F., WHITE, A. y CHASE, J. H.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 56, 28, 1944.
- (71) DOUGHERTY, T. F. y WHITE, A.—*J. Lab. Clin. Med.*, 32, 584, 1947.
- (72) BJORNEBOE, M., GORMSEN, H. y LUNDQUIST, F.—*J. Immunol.*, 55, 121, 1947.
- (73) BERGER y ERLNMEYER.—*Ztschr. d. Hyg.*, 113, 71, 1931.
- (74) HAIDELBERGER, M., KENDALL, F. E. y SOO HOO, C. M.—*J. Exp. Med.*, 58, 137, 1933.
- (75) ALEXANDER, J.—*Protoplasma*, 14, 296, 1932.
- (76) PAULING, L.—*Amer. Chem. Soc.*, 62, 2643, 1940.
- (77) PAULING, L. y CAMPBELL, D. H.—*J. Exp. Med.*, 76, 211, 1942.
- (78) BURNET, F. M.—*The Production of Antibodies*. McMillan. Melbourne. 1941.
- (79) ARJONA, E.—*Rev. Clín. Esp.*, 1 Oct. 1940.

A N A F I L A X I A

Las primeras observaciones de fenómenos que hoy podemos con seguridad atribuir a la anafilaxia son los de VON BEHRING y col. (1 y 2), los cuales observaron en caballos inyectados para obtener antitoxina, un aumento de la sensibilidad a la toxina, a pesar de contener en su suero abundante cantidad de antitoxina. Los autores lo explicaban suponiendo que la toxina se uniría a receptores sesiles radicando en órganos vitales, los cuales a consecuencia de la inmunización habían adquirido una gran afinidad por la toxina.

Un año más tarde (1894) FLEXNER (3) observa que animales que habían soportado bien una primera inyección de suero de perro, morían más tarde por una segunda inyección. La misma dosis de suero no tenía ningún efecto sobre animales controles.

En 1898 RICHET y HERICOURT (3) observaron que los perros tratados con suero de anguila, en lugar de desarrollar, como era de esperar, una inmunidad, se hacían cada vez más sensibles.

En 1902 RICHET y PORTIER (3) publican un trabajo de hipersensibilidad de los perros al veneno de las actinias y dan al fenómeno el nombre de anafilaxia (falta de protección), en oposición al de profilaxis o inmunidad. Ellos no pensaron en una hipersensibilidad a las proteínas, sino a la toxina directamente.

En 1905 publican VON PIRQUET y SCHICK (4) su clásico libro sobre la enfermedad del suero, donde se demuestra por primera vez que la hipersensibilidad era a la albúmina y que este proceso podía separarse de la inmunidad frente a las toxinas.

En 1904 THEOBALD SMITH (5) demostró la hipersensibilidad del cobarra y en 1909 ARTHUS en el conejo. A partir de estos trabajos se intensificaron los estudios sobre anafilaxia, siendo sus principales jalones el descubrimiento de OTTO de la anafilaxia pasiva; el de DOERR y RUSS, de la antianafilaxia; el de FRIEDBERGER, identificando el anticuerpo anafiláctico con las precipitinas; el descubrimiento de SCHULZ y DALE de la anafilaxia en el órgano aislado, etc., etc.

LA REACCIÓN ANAFILÁCTICA.

Si a un animal normal le inyectamos una cierta cantidad de albúmina, por ejemplo, de suero de caballo, vemos que esta inyección no produce en el animal ningún síntoma ostensible de enfermedad. Si algunos días más tarde (15-20) practicamos a este mismo animal una segunda inyección en cantidad diez veces menor por vía intravenosa, observamos la aparición de una serie de síntomas de intoxicación que con frecuencia ocasionan la muerte del animal. Pues bien, a este estado de una mayor sensibilidad para la albúmina de por sí atóxica es lo que se denomina anafilaxia.

De la anterior observación se deduce que para que se produzca el fenómeno de la anafilaxia se necesitan varias condiciones: 1.^a La introducción por vía parenteral de un antígeno. 2.^a Un cierto espacio de latencia, ya que sin él no se desencadenan los fenómenos; y 3.^a Un animal receptivo en el cual se produzcan estos fenómenos reaccionales.

Por lo que se refiere al antígeno, ya hemos dicho en la primera parte de nuestro trabajo las condiciones que éstos deberían de reunir para actuar como tales, y aquí sólo nos restaría añadir que el antígeno anafiláctico en nada difiere de los demás antígenos y que cuanto se refiere a su especificidad y manera de comportarse es idéntica en la anafilaxia que en otros procesos inmunitarios que dependen de la unión antígeno anticuerpo. Los haptenos desencadenan el choque anafiláctico en animales sensibilizados, pero son incapaces de sensibilizar al animal.

Por lo tanto, lo característico de la reacción anafiláctica no radica en la naturaleza del antígeno, sino en las otras condiciones a que hemos hecho mención.

¿Por qué es necesario un espacio de latencia para producirse los fenómenos de la anafilaxia?

La explicación de este fenómeno no fué encontrada hasta que OTTO (6) descubrió la existencia de anticuerpos capaces de ser transmitidos pasivamente a otro animal y prepararlo para ulterior desencadenamiento de los síntomas del choque por la inyección del antígeno. Por tanto, el período de incubación no es más que el tiempo necesario para que este anticuerpo se produzca.

FRIEDBERGER (3), basándose en sus propias experiencias y en las de otros autores, identificó el anticuerpo anafiláctico con la precipitina. Los argumentos que apoyaron este aserto son múltiples y sería prolijo relatarlos. Fundamentalmente son los siguientes: En productos de desintegración de las proteínas, la capacidad de éstas para producir el choque anafiláctico y la formación de precipitinas es estrictamente paralela

(LAKE, OSBORNE y WELLS) (7). Productos como la peptona, leucina y tirosina, que son incapaces de producir anticuerpos, también se muestran incapaces de producir el choque anafiláctico.

El mismo paralelismo existe en cuanto a la vía de administración; aquellas vías como la intravenosa, que producen más rápidamente y en mayor cuantía precipitinas, se muestran también como las mejores productoras de anticuerpos anafilácticos (ROSENAU y ANDERSON) (8).

Como ya hicimos mención, se conoce desde los trabajos de UHLENHUTH (9), que la proteína del cristalino se muestra específica de órgano y no de especie y exactamente igual se demuestra para la anafilaxia. Conejos sensibilizados con cristalino de caballo reaccionan tanto a éste como al cristalino de vaca.

Las mismas diferencias serológicas encontradas para la especie humana y los monos, por el método de la precipitación, podrían demostrarse igualmente, como lo hizo YAMANOUCHI (10), por el método de la anafilaxia.

Los animales que son malos productores de precipitinas son también difíciles de sensibilizar; tal ocurre, por ejemplo, con el perro, mono, rata y ratón.

SCOTT (11) demostró que existía un paralelismo estricto en el conejo entre el grado de hipersensibilidad y el contenido de precipitinas en el suero, y observó la desaparición de las precipitinas después del choque mortal.

Los trabajos de DOERR y RUSS (12) pusieron de manifiesto que en animales inmunizados con suero se podría desencadenar el choque con el suero completo y con la fracción globulina, pero no con la albúmina. Las mismas relaciones se podían observar en el tubo de ensayo, en lo que se refiere a la precipitación. Por último, estos autores confirmaron las experiencias de SCOTT de la existencia de un paralelismo estricto en el conejo entre ambos anticuerpos.

Algunas investigaciones contradictorias entre este paralelismo son, sin duda, debidas a que no es el anticuerpo circulante en la sangre, sino el fijo en las células el que tiene importancia para el desencadenamiento del choque anafiláctico, y por tanto, puede existir una intensa hipersensibilidad para el antígeno, sin que existan precipitinas en el suero. Justamente es hoy en día bien conocido el hecho de que el cobaya posee pocas precipitinas en el suero, no obstante ser el mejor animal para experiencias de anafilaxia.

El paralelismo entre la precipitina y el anticuerpo anafiláctico sólo es válido cuando se usa la anafilaxia pasiva, ya que en estas experiencias es donde se transmite una cierta cuantía de anticuerpos que al fijarse en las células darán lugar, tras la nueva penetración del antígeno, al

desencadenamiento del choque. Efectivamente se ha podido demostrar, por innumerables autores, que el conejo, animal en que se producen fácilmente y en gran cantidad las precipitinas, es el animal ideal para la transmisión pasiva de la anafilaxia.

Modernamente, y con la posibilidad de obtener anticuerpos puros por su unión con el antígeno y su posterior disociación del precipitado, han confirmado plenamente que con estos anticuerpos puros se sensibiliza pasivamente para la anafilaxia.

En la actualidad, y de acuerdo con las ideas de ZINSER (13), se considera que el organismo responde a la introducción del antígeno con la formación de dos tipos de anticuerpos, unos dirigidos contra los antígenos tóxicos (toxina diftérica, etc.) y otros que serían contra las albúminas heterólogas. Este segundo tipo de anticuerpos daría lugar a distintos tipos de reacciones serológicas, según la naturaleza del antígeno con que se les hace reaccionar y las condiciones fisicoquímicas del medio en que la reacción tiene lugar. Así se podrían obtener aglutinaciones, precipitaciones, lisis, fagocitosis o desviaciones de complemento, según que se trate de antígenos unidos o integrando parte de partículas gruesas como bacterias o se trate de un antígeno soluble (albúmina, polisacárido) o de células capaces de sufrir la lisis en presencia del complemento (hematíes, bacterias) o las células sensibilizadas se pongan en presencia de fagocitos.

Las investigaciones modernas de ultracentrifugación y electroforesis han demostrado que, con escasas excepciones, esta opinión de ZINSER era correcta. Recuérdese lo que dijimos al hablar de la fracción T de los inmunoseros antitóxicos y cuanto hemos dicho acerca de la gamma-globulina. La reacción de desviación de complemento se debe a un anticuerpo cuya fracción reside entre la beta y gamma globulina (14). Recuérdense también los dos tipos de molécula ligera y pesada, a que ya hicimos referencia.

Es, pues, indudable que el antígeno anafiláctico no es más que el segundo tipo de anticuerpos citado por ZINSER y por tanto todo cuanto hemos dicho a propósito de anticuerpos se refiere también al anticuerpo anafiláctico.

Por lo tanto, vemos que ni el antígeno ni el anticuerpo son elementos fundamentales de la reacción anafiláctica; lo único importante es que la unión se produzca en el organismo animal y con ello dé lugar a una serie de síntomas característicos de la anafilaxia. Lo que presta, pues, un sello especial a la anafilaxia es el animal donde tiene lugar esta reacción, y es por tanto el mecanismo de desarrollo de los fenómenos anafilácticos lo que va a ocuparnos nuestra atención.

SINTOMATOLOGÍA DEL CHOQUE ANAFILÁCTICO.

La sintomatología del choque anafiláctico es distinta en los diferentes animales de experimentación y un análisis de esta sintomatología es imprescindible si queremos penetrar en el mecanismo íntimo de estos procesos. Igualmente para un mismo animal la sintomatología es distinta según la vía de penetración del antígeno.

En el choque del cobaya desencadenado por vía intravenosa se observa en primer lugar, y si la cantidad de antígeno inyectado fué suficientemente grande, que ya a los treinta segundos de la inyección comienza el desarrollo de los fenómenos, observándose en primer lugar excitación del animal que le impide permanecer quieto, seguidamente picor nasal que le obliga al rascamiento con las patas delanteras. Rápidamente se instala una acusada polipnea, seguida rápidamente de disnea espiratoria e intensa cianosis. En esta situación, y con emisión de heces y orina, el animal emite ruidos espiratorios y cae sobre un costado y con fuertes contracciones musculares muere en el espacio de dos-tres minutos. En la autopsia de estos animales llama la atención la enorme insuflación pulmonar, que cubre casi por completo el corazón, el cual continúa latiendo durante algún tiempo después de abierto el tórax. En el abdomen se observa congestión intensa de estómago e intestino. La sangre es intensamente oscura, demostrando la insuficiencia de su oxigenación.

En el conejo la sintomatología anafiláctica difiere totalmente de la observada en el cobaya. Si la cantidad de antígeno inyectado por vía intravenosa es suficientemente grande, se observa ya unos minutos después de la inyección, intranquilidad del animal, alteraciones de la respiración, generalmente en forma de una taquipnea, en la que se intercalan pausas respiratorias. El animal cae sobre un costado y con convulsiones de tipo tetanoide que afectan a los músculos de la nuca y de las extremidades, muere en el transcurso de 10-15 minutos. Con gran frecuencia los animales sobreviven al choque agudo y en ellos se observa que después de un cierto tiempo en que se presentaron los síntomas anteriormente descritos, aunque con frecuencia atenuados, el animal se repone en el transcurso de dos-seis horas, para morir unos días más tarde en estado de caquexia prolongada y con frecuencia con edemas (COCA) (15).

Un fenómeno que se observa constantemente es el enfriamiento de las extremidades y muy acusadamente de ambas orejas, que están pálidas y sin el normal relieve de venas y arterias. Con frecuencia hay emisión de orina y heces.

En la autopsia llama la atención la falta de insuflación pulmonar, observándose algunas veces pequeñas hemorragias en los pulmones. El co-

razón no se contrae y se observa ya macroscópicamente un aumento muy patente del ventrículo derecho. Con frecuencia se observa congestión y aumento del peristaltismo en el intestino delgado.

En el perro la sintomatología es distinta de la de los animales anteriormente señalados. Trabajando en condiciones óptimas se pueden producir choques graves e incluso mortales, si bien, y como regla general, el choque en este animal es más o menos grave, pero el animal se repone más tarde de él. Después de la inyección desencadenante los animales se muestran intranquilos y con frecuencia tienen síntomas por parte del aparato gastrointestinal, exteriorizados en forma de vómitos y diarreas. Estas últimas, si el choque es intenso, pueden llegar a ser hemorrágicas.

Los animales exhiben una gran debilidad muscular, caen y no pueden levantarse, aunque al principio lo intentan con frecuencia. Después caen en una profunda narcosis con respiración reposada y se muestran indiferentes, y en resumen con el aspecto de animales anestesiados, aunque el reflejo corneal y los cutáneos están conservados. En esta situación de postración el animal puede morir o, lo que es más frecuente, al cabo de varias horas se repone y al día siguiente tiene un aspecto completamente normal.

Si se sacrifica un perro en el acmé de las manifestaciones anafilácticas, se observa un considerable aumento del volumen del hígado y un estasis notable en el territorio del esplácnico.

En otros animales han sido observados también fenómenos anafilácticos y en ellos se pueden comprobar síntomas que adoptan el tipo de alguno de los animales ya descritos o que exhiben una mezcla de dos tipos de animales. Así, por ejemplo, en la cabra, los fenómenos observados, según KRAUSS y VON STEMITZER (16), se parecen a la anafilaxia del conejo, aunque con disnea.

La rata y el ratón manifiestan también fenómenos anafilácticos, si bien parece que sólo pueden desencadenarse en días muy limitados después de la sensibilización (10-15 días) (17). Los síntomas del ratón, según RITZ (18), se asemejan a la anafilaxia del cobaya.

Sobre anafilaxia en los pájaros existen datos de FRIEDBERGER y HARTOCH (3), así como de UNLENHUTH y HANDEL (3), pero que, dada su poca importancia experimental, no describimos en detalle.

La anafilaxia en la rana ha sido descrita por FRIEDBERGER y MITA (3) y tiene una gran acción sobre el corazón, caracterizada por una disminución de los latidos y parada del mismo. Estos efectos se pueden también comprobar en el corazón aislado de STRAUB.

Un análisis más detenido de la sintomatología del choque pone de manifiesto una serie de hechos de gran interés para el conocimiento de la patogenia de este estado.

En primer lugar se ha observado que el choque anafiláctico ejerce una gran influencia sobre la presión arterial, que tanto en el perro como en el conejo está profundamente afectada, produciéndose descensos de muy alto grado. En el cobaya también se comprueba un descenso de dicha presión, si bien menos acusado que en otros animales, cuando el desencadenamiento se hace por vía intravenosa, quizá porque la rapidez de la muerte impide una exacta observación del fenómeno. Pero cuando se practica la inyección desencadenante por vía intraperitoneal, produciéndose un choque de larga duración, la caída de la presión arterial es uno de los síntomas más manifiestos (BIEDL y KRAUSS (19), ARTHUS (20), FRIEDBERGER y GROBER (21)).

Otro de los fenómenos observados es la difícil o total incoagulabilidad de la sangre. Fenómeno muy acusado en la anafilaxia del perro (19) y menos manifiesto en la del cobaya y conejo (21). Con toda seguridad el retardo de la coagulación de la sangre es debido a un aumento de la heparina procedente del hígado, ya que WEIL (22) demostró que el hígado era necesario para la producción de la incoagulabilidad de la sangre, y por otra parte, JAKUES y WATERS (23) han aislado heparina cristalizada en la sangre del perro anafiláctico.

ROCHA y SILVA y col. (24), en el choque producido por la inyección de extractos de áscaris, suponen que además del aumento de heparina existe una fibrinólisis con disminución del fibrinógeno.

Otro de los fenómenos íntimamente ligado con el proceso de la anafilaxia es la desaparición del complemento. Hecho que ha sido puesto en relación con la absorción del mismo en la reacción antígeno-anticuerpo y ampliamente valorado por FRIEDBERGER (3) en su teoría de la anafilatoxina, que después nos ocupará.

Probablemente este hecho está relacionado con la incoagulabilidad de la sangre, ya que es sabido que la heparina inhibe la acción del complemento y los trabajos de FALKENHAUSEN y FUCHS han demostrado que la unión "in vitro" de células sensibilizadas con el complemento producen la incoagulabilidad de la sangre y que la adsorción por el hidróxido de magnesio de la protrombina, produce incoagulabilidad de la sangre y al mismo tiempo pérdida de su acción complementaria. Por estos mismos autores se ha identificado la pieza media del complemento con la protrombina.

Otro de los síntomas observados con gran frecuencia es una intensa leucopenia, puesta de manifiesto desde los primeros trabajos de WEISS y TSURU (26) en el cobaya y los de BIEDL y KRAUS (19) en el perro. También ha sido observada por numerosos autores en el conejo (DEAN y WEBB (27 y 28) y WEBB (29)). Estos últimos autores han hecho un estudio muy detenido de la leucopenia y de la distribución de los leucocitos

en el choque anafiláctico del perro, confirmando que esta leucopenia es comparable en todos los territorios sanguíneos y al mismo tiempo existe un acúmulo considerable de leucocitos en los capilares pulmonares. ROCHA y SILVA (30) han comprobado en sus experiencias de perfusión de hígado con sangre total citratada, que cuando se agregaba el antígeno se formaban grandes acúmulos de leucocitos y plaquetas demostrables histológicamente.

En contraposición a la afirmación de BIEDL y KRAUS (19), que las plaquetas están aumentadas en el choque anafiláctico del perro, las investigaciones de ACHARD y AYNAUD (31) encontraron una gran disminución de las plaquetas en la sangre periférica, y lo mismo han encontrado DE EDS (32) y KINSELL (33) en la anafilaxia de la paloma y del mono. Por algunos autores se ha hecho intervenir la disminución de las plaquetas en el mecanismo de la incoagulabilidad de la sangre en el choque (SCHULTZ) (34).

La eosinofilia ha sido señalada por SCHLECHT y SCHWENKER (35) en cobayas que sobrevivieron al choque anafiláctico, encontrando, además de esta eosinofilia en la sangre periférica, un gran aumento de eosinófilos en el pulmón. Como ha sido demostrado por HERRICK (36), determinados extractos de áscaris producen intensa eosinofilia; sin embargo, a juzgar por los trabajos de HAJOS (37), la eosinofilia se produce solamente después de repetidas inyecciones del antígeno en el choque prolongado.

Las alteraciones de la temperatura fueron muy bien estudiadas por PFEIFFER (38) y posteriormente por BRAUM y FRIEDBERGER (3). El comportamiento de la temperatura es distinto según la cuantía del antígeno empleado; cuando se emplean grandes cantidades de antígeno se producen descensos de la temperatura que llega a ser de 7° a 9° e incluso de 11° a 13° cuando el choque es letal. Por el contrario, cuando se inyectan pequeñas cantidades de antígeno se observa un aumento de la temperatura corporal, hasta tal punto constante, que fué señalada por FRIEDBERGER como el mejor indicio de que había tenido lugar una reacción anafiláctica en el animal.

SCOTT (39), ABDERHALDEN y WERTHEIMER (40) y LESCHKE (41) demostraron en el cobaya en choque una disminución de la eliminación de anhídrico carbónico y del consumo de oxígeno, indicios de una disminución del metabolismo celular que sería primitiva y como consecuencia habría un descenso de la temperatura.

Existen también datos sobre las alteraciones de la glucemia en sentido de una hipoglucemia, así como una desviación en la relación Ca K, por aumento del potasio y ligera disminución del calcio sanguíneo. También existen alteraciones del volumen de sangre en trabajos nuestros todavía no publicados y a que posteriormente haremos referencia; se de-

muestra en el choque agudo del cobaya una disminución de la cantidad total de la sangre circulante con un aumento relativo del valor hematocrítico.

MECANISMO DEL CHOQUE ANAFILÁCTICO.

Hemos dicho anteriormente que la anafilaxia es una reacción antígeno-anticuerpo, que tiene como característica fundamental el realizarse dentro de un organismo vivo y por tanto con plena capacidad de reaccionar frente a estímulos producidos de una manera mediata o inmediata por la unión del antígeno con el anticuerpo.

Interesa que nos ocupemos ahora de qué manera puede actuar esta unión antígeno-anticuerpo para dar lugar a las reacciones observadas en los distintos animales, y en segundo lugar, tratarnos de explicar por qué mecanismo patológico se desarrollan los síntomas del choque anafiláctico.

Los primeros intentos de aclarar este mecanismo se deben a FRIEDBERGER y SUS col. (3), que basados en el hecho anteriormente descubierto por FRIEDEMANN de que el complemento jugaba un papel importante en el desencadenamiento del choque anafiláctico, pensaron que de la unión antígeno-anticuerpo con el complemento se originaría una sustancia tóxica, la "anafilatoxina", capaz de desencadenar los síntomas del choque.

Los autores consiguieron, mezclando en el tubo de ensayo el antígeno con el anticuerpo y mediante la acción del complemento fresco de cobaya, obtener una sustancia que producía los síntomas del choque. Los argumentos en los que ellos se apoyaban para sustentar esta hipótesis de la anafilatoxina eran los siguientes: *a)* que la sustancia obtenida "in vitro" desencadenaba los mismos síntomas que en el choque activo o pasivo; *b)* que los hallazgos anatomopatológicos eran los mismos en ambos procesos; *c)* que los síntomas eran idénticos (caída de la temperatura, incoagulabilidad de la sangre, leucopenia, etc.); *d)* que la anafilatoxina se obtenía en el tubo de ensayo a partir de los mismos componentes que entraban a formar parte en la anafilaxia activa y pasiva; *e)* que la cantidad de antígeno necesaria para producir una dosis tóxica, era sólo ligeramente mayor que la necesaria para producir en un animal sensible los síntomas del choque, y, por último, *f)* que en el choque había una disminución o desaparición del complemento.

Ellos suponían, basados en la hipótesis de EHRLICH, que el antígeno más anticuerpo fijaría el complemento, el cual, por su grupo libre, actuaría como un enzima que digeriría el antígeno; los productos proteolíticos resultantes darían lugar a los fenómenos tóxicos. En apoyo de esta idea existían varios hechos: que de la unión de estas sustancias se obtenían productos que daban la reacción del biuret, según fué demostrado

por ABDERHALDEN y PFEIFFER, y que estos productos también podían obtenerse por digestión de bacterias con el anticuerpo y complemento (FRIEDBERGER) y justamente que la mayor cantidad de anafilatoxina podía obtenerse utilizando bacterias como antígeno.

Esta teoría de FRIEDBERGER sufrió su primer golpe al ser demostrado por RITZ y SACHS (43) que la acción del complemento sobre partículas inertes, tales como el kaolín, daban lugar a la producción de sustancias del tipo de la anafilatoxina. DÖRR y PICK (3) encontraron que bastaba filtrar el suero normal de cobaya por bujías Berkefield para que éste adquiriera propiedades tóxicas, bastando 3.5 c. c. del filtrado para producir choques típicos. Posteriormente BORDET (44) demostró que el agar puesto en contacto con el suero de cobaya, confiere a éste propiedades tóxicas, y NATHAN (45) obtiene lo mismo con el almidón.

Estos argumentos hicieron pensar en la posibilidad de que la adsorción, por distintos coloides, produjera una disminución del poder antitriptico del suero que permitiría la acción enzimática sobre las proteínas animales, ya que RUSZNYAK (46) había demostrado que en choque anafiláctico había una disminución del poder antitriptico del suero, lo que según las investigaciones de BAYLIES y ROSENTHAL demostraría una digestión de las albúminas del suero.

El que una acción enzimática del complemento sobre el antígeno diera lugar, como postulaba la teoría de Friedberger, a la formación de anafilatoxina, ha quedado definitivamente rechazado al ser demostrado por TOMSIK y KUROTCHKIN (47) que el choque anafiláctico podía producirse por la inyección de polisacáridos puros, los cuales, como es natural, no podían suministrar ningún producto tóxico proteolítico. Por otra parte, las experiencias de SCHULTZ y DALE (48) demostraron la posibilidad del choque, en el órgano aislado, completamente libre de sangre, en los cuales, por lo tanto, no existía complemento, quedando de esta manera completamente derrocada la teoría de Friedberger.

Modernamente DANIELOPOLU (49) ha resucitado la teoría humoral, haciendo intervenir el complemento en la reacción anafiláctica, en cuya reacción se liberaría colina que sería la responsable de los síntomas del choque.

La naturaleza de la llamada por FRIEDBERGER anafilatoxina y que coincide con la toxicación de los sueros frescos puestos en contacto con sustancias coloides, permanece todavía muy oscura. El que se produzcan por adsorción de ciertas sustancias que normalmente inhiben el poder proteolítico del suero, parece muy poco probable después de los trabajos de DE KRUIF y GERMAN (50), DALE (51) y DÖRR (52), que no han podido demostrar cambios químicos que indicaran una proteólisis en los sueros toxicados.

Según las experiencias de NOVY y de DE KRUIF (54), basta la simple desfibrinación de la sangre de conejo o la simple extracción de la misma, para que, inyectada al mismo animal o en otro de la misma especie, se produzca la llamada "serotoxina". La primitiva toxicidad del suero decrece con el transcurso del tiempo, según demostraron las experiencias de BESREDKA (55), RAMSDALL y DAVIDSON (56) y BAYLISS y OGDEN (57), pues en la mayor parte de los casos, ya al segundo o tercer día esta "serotoxina" se encuentra muy disminuída y a los treinta días ha desaparecido totalmente, proceso que se acelera con el calentamiento.

Parece ser, pues, que la toxicidad de los sueros no debe ser debida ni al anticuerpo heterófilo ni a su contenido en histamina, ya que estas dos sustancias son termoestables. Parece estar directamente relacionado con cambios coloidales que se producen en la sangre al ser extravasada e íntimamente ligados al proceso de la coagulación y a la desintegración de las células. Posiblemente la "anafylactoxina" de Friedberger guarda relación con la "serotoxina", pero, como hemos apuntado, su mecanismo de formación dista mucho de estar aclarado.

Una serie de hechos bien conocidos en las experiencias de anafilaxia eran difíciles de conciliar con la hipótesis humoral de la misma. Y así, por ejemplo, se sabía que aquellos procedimientos que conducían a la producción de grandes cantidades de anticuerpos circulantes no eran justamente los que favorecían el fenómeno de la anafilaxia. Igualmente era sabido que en la anafilaxia pasiva, la mayor cantidad de anticuerpos se obtiene inmediatamente después de la inyección del inmunosuero para ir descendiendo al principio bruscamente y después con más lentitud, mientras que la hipersensibilidad sigue un curso inverso, siendo imposible de desencadenar el choque en los primeros momentos de la inyección y sí solamente a partir de las cuatro horas y más fácilmente pasadas 24-48 horas (FENYVESSY y FREUD (58), DOERR (59) y WEIL (60).

Esto indicaba claramente que no son los anticuerpos circulantes los que estaban en relación con el fenómeno de la anafilaxia, sino los anticuerpos fijos o sésiles en los tejidos. SCHULTZ (61) tomó porciones de intestino de cobaya sensibilizado y los suspendió en solución de Ringer, estudiando la respuesta al antígeno específico y encontró que la respuesta era mucho mayor para éste que para otras sustancias no antigénicas. DALE (62) confirmó los hallazgos del anterior y perfeccionó su técnica utilizando el cuerno uterino de cobayas vírgenes en lugar del intestino.

Como han demostrado las investigaciones posteriores de DALE y colaboradores (51, 64, 65, 66 y 67) y la de un gran número de autores, el cuerno de útero es extraordinariamente sensible a pequeñas adiciones de antígeno y se muestra a la vez muy específico. La perfusión continua del animal antes de extirpar su útero no disminuye en nada la sensibi-

lidad. La contracción específica por el antígeno deja al cuerno de útero insensible para ulteriores adiciones del mismo.

También es posible sensibilizar cuernos de útero de cobaya normales perfundiéndolos o sumergiéndolos en solución de Ringer con adición de un 10 por 100 del antisuero específico, y también para esta manera de sensibilizar se demuestra que los anticuerpos se adhieren fuertemente al órgano, ya que lavados repetidos con solución de Ringer no hacen desaparecer la sensibilidad.

Las investigaciones de DALE y su escuela pusieron de manifiesto un hecho de gran importancia, y es que los animales muy reiteradamente tratados por antígeno y a los cuales no se había podido desencadenar el choque anafiláctico por vía intraperitoneal (inmunes), su útero, no obstante, reaccionaba en el baño de perfusión en presencia del antígeno, demostrando de esta manera que los anticuerpos fijos existían tanto en los animales inmunes como en los hipersensibles. Este hecho presta apoyo a la hipótesis de que estos animales son inmunes por excesivo contenido en anticuerpos circulantes.

Esta acción protectora de los anticuerpos circulantes fué también puesta de manifiesto por WEIL (68 y 69) en sus ingeniosas experiencias, en las cuales demostró que cuando el anticuerpo circulante existía en gran cantidad no se producía o eran muy pequeños los síntomas de choque. Sin embargo, las experiencias en otros animales, aparte del cobaya, no son tan claras y el poder protector de los anticuerpos circulantes no resulta tan fácil de demostrar. Así, por ejemplo, en animales inmunizados y conteniendo un alto título de anticuerpos contra el polisacárido del neumococo, tan alto que bastaban fracciones de c. c. para proteger a los ratones contra mil unidades letales de neumococo, sucumbían a la inyección intravenosa de una pequeña cantidad del polisacárido específico. Así, pues, el contenido de anticuerpos en la sangre no protege contra el choque (70).

GUGGENHEIN y LÖFFLER (71) han modificado la técnica de Schultz, empleando en vez del cuerno uterino del cobaya virgen la porción del íleo terminal del intestino del cobaya atropinizado, que tiene las ventajas, sobre el anterior preparado, de ser más sensible y de contraerse y descontraerse más rápidamente, lo que hace mucho más exacto y cómodo su empleo. Para este preparado es válido todo cuanto hemos dicho sobre especificidad y capacidad de sensibilización "in vitro".

Un fuerte apoyo a la teoría celular del choque es el fenómeno de la anafilaxia invertida estudiada por FORSSMAN y col. (72). Como es bien conocido, en las células de determinados animales existen antígenos que inyectados a otra especie de animal da lugar a la formación de hemolismas frente a los glóbulos rojos de carnero. Este hecho ha sido atri-

buído a existir en estos animales un antígeno llamado antígeno heterófilo. Los animales que poseen este antígeno en sus órganos (pulmón, riñón e hígado), pero no en sus glóbulos rojos, son la gallina, gato, cobaya, perro y caballo. Mientras que el carnero y la cabra lo poseen solamente en sus glóbulos rojos. FORSSMAN demostró que cuando se inyecta al cobaya por vía intravenosa el anticuerpo heterófilo se desencadena una serie de síntomas en todo análogos al choque anafiláctico. En esta experiencia queda demostrada con toda claridad la hipótesis celular de la anafilaxia, ya que aquí el antígeno radica en las células y con él reacciona el anticuerpo inyectado por vía intravenosa.

Análogamente a las experiencias de FORSSMAN se ha podido investigar en estos últimos años la anafilaxia invertida, es decir, inyectar primero al animal el antígeno y, una vez fijado en las células, producir el choque por la inyección de suficiente cantidad de anticuerpos (73). De los trabajos de Voss en el hombre nos ocuparemos posteriormente.

En la actualidad no cabe duda de que la reacción antígeno-anticuerpo se verifica en las células. DOERR piensa que, dada la rapidez del fenómeno anafiláctico, no puede pensarse en una penetración del antígeno en el interior de la célula, ya que por tratarse de cuerpos coloidales de molécula gruesa tardarían un cierto tiempo en difundirse, suponiendo el autor que la unión antígeno-anticuerpo tiene lugar en la membrana celular.

Esta suposición de DOERR ha tenido confirmación en las investigaciones de KALLOS (74), el cual inmuniza cobayas al mismo tiempo con dos antígenos, uno de molécula pequeña (albúmina de huevo de peso molecular 34,500) y otro de molécula muy grande (hemocianina del hélix pomacea de peso molecular 6.680.000) y prueba su cuerno de útero en el baño de Dale, comprobando que el tiempo de latencia entre la introducción del antígeno en el baño y la producción de la contracción del cuerno era idéntico para ambos antígenos, lo que habla en pro de una reacción en la membrana celular, ya que sería imposible suponer que difundieran en el mismo tiempo dos moléculas de peso tan distinto.

Si la sintomatología del choque es producida directamente por la excitación que origina la unión antígeno-anticuerpo en la membrana celular o esta sintomatología es originada por sustancias liberadas por las células, no quita ninguna importancia a esta hipótesis celular, ya que al fin de cuentas lo fundamental en el proceso sería la unión del antígeno con su correspondiente anticuerpo en la célula y lo accesorio las sustancias que se liberasen por esta unión.

Ya era conocido desde hace tiempo que un gran número de sustancias producen síntomas que recuerdan al choque anafiláctico cuando son introducidas intravenosamente. Muchas de estas sustancias, si bien producen en el animal de experimentación una sintomatología muy parecida,

si no idéntica al choque anafiláctico, se diferencian en el cuadro anatomopatológico. Muchas de ellas no producen la característica insuflación pulmonar del cobaya y sí en cambio cuadros de edemas, trombosis y hemorragias pulmonares. Otras de estas sustancias, especialmente la peptona, tripsina e histamina, no sólo dan sintomatología de choque en todos los animales de experimentación, sino que el cuadro anatomopatológico es indiferenciable del producido por la unión antígeno-anticuerpo, sustancias de este tipo son también las aisladas de diferentes vermes parásitos (ascaris) (30) y el veneno de la cobra (75).

Con respecto al choque producido por la peptona, se comprobó desde los trabajos de WAELE (76), BIEDL y KRAUS (19), HIRSCHFELDER (77), DOERR (59) y DALE (78 y 79), su semejanza con el choque anafiláctico, ya que no solamente se producían los síntomas típicos de choque en los diferentes animales de laboratorio, sino que también producían la típica incoagulabilidad de la sangre, tan característica de este proceso. Ya hemos dicho anteriormente que esta acción de la peptona ha sido utilizada como argumento de la teoría humoral.

De particular importancia fueron los descubrimientos de ACKERMANN y KUTSCHER (80) y los de BERGER y DALE (81), de que las sustancias aisladas por ellos del cornezuelo de centeno y llamada histamina, poseía acciones farmacológicas que le asemejaban a las producidas en el choque anafiláctico. Las investigaciones posteriores de DALE (82), MAUTNER y PICK (83), las de DALE y LAIDLAW (65, 66 y 67), LONGCOPE (84) y VÖEGLIN y DYER (85), fueron confirmatorias de la anterior e hicieron concebir la idea de que la sustancia que producía el choque anafiláctico era la histamina. Sin embargo, era difícil de explicar cómo se producía esta histamina en el choque antígeno-anticuerpo.

Como es sabido, desde los trabajos de WINDAUS y VOGT (86), la histamina puede obtenerse por decarboxilación de la histidina. Pero era muy dudoso que esta decarboxilación tuviera lugar en el organismo con la rapidez explosiva que caracteriza el choque anafiláctico. Los trabajos de THOMAS LEWIS (87), bajo otro punto de vista, completamente distinto al de la anafilaxia, vinieron a constituir un soporte de esta teoría histamínica. Este autor demostró que la excitación de la piel, así como otras injurias sobre la misma, daba lugar a la liberación de ciertas sustancias responsables de lo que él llamó "triple respuesta". Entre todas las sustancias por él estudiadas fué la histamina la que más se asemejaba a estas sustancias H encontradas en la piel. Con este descubrimiento quedaba demostrado que sustancias del tipo de la histamina eran fácilmente liberadas por las células bajo el influjo de determinados estímulos, y uno de ellos sería el producido por la unión antígeno-anticuerpo.

Estos hechos tuvieron una base más sólida al ser demostrado por

MANWARING y col. (88) que la sangre procedente del hígado del perro en choque anafiláctico contenía sustancias con fuerte acción histamínica. Lo mismo fué encontrado por GEBAUER-FUELNEGG y col. (89) en la linfa torácica del perro en choque anafiláctico. En este mismo año BARTOSCH y NAGEL (90) pudieron demostrar que el líquido de perfusión del pulmón del cobaya en choque contenía una sustancia de fuerte acción histamínica, al mismo tiempo que el contenido en histamina del pulmón mismo estaba muy disminuído.

A partir de este momento ha existido un gran interés por el estudio de la repartición de la histamina en órganos y tejidos. Estos estudios han sido hechos posibles gracias a haber sido encontrado por BARSOUH y GADDUM (91) un método que permitía el estudio cuantitativo de la histamina. Posteriormente CODE (92 y 93) modificó el método de los anteriores autores, dando otro que permite hacer dosificaciones con gran exactitud. Uno de nosotros, con el profesor JIMÉNEZ DÍAZ y PERIANES (94), hemos preconizado un método rápido y sencillo que permite determinar histamina de los tejidos con bastante exactitud.

Se ha encontrado que la cantidad de histamina plasmática es muy variable de una a otra especie animal; así BARCUM y GADDUM (91) dan para el conejo cifras entre 9 y 12 gammas por c. c. de plasma; en el cobaya, de 1 a 1,5 gammas; en el perro, de 0,04 a 0,075; en el hombre, de 0,03 a 0,04, y en el gato, cantidades inferiores a 0,13 gammas.

HAWORT y McDONALD (95) han publicado los datos de histaminemia en 103 estudiantes sanos, habiendo encontrado que esta cifra oscila entre 0,018 y 0,078 gammas por c. c., comprobando al mismo tiempo que la cifra hallada en cada persona se mantiene bastante constante en el transcurso del tiempo, llegando a pensar que la histaminemia es un factor constitucional del individuo.

Nosotros (96), trabajando con nuestro método rápido, hemos encontrado cifras de histaminemia en el cobaya normal entre 0,08 y 0,64 gammas por c. c.; en el conejo, cifras entre 1,90 y 8,5 gammas.

La comprobación de estas cifras de histamina en el plasma plantea el problema de si esta histamina se encuentra en el plasma circulante o se libera de las células en el momento de la extracción de la sangre, ya que las cantidades encontradas de histamina son de tal orden, que inyectadas al animal por vía intravenosa producen síntomas más o menos graves de choque. CODE e ING (97), así como SCHWARTZ (98), basados en su hallazgo de que los leucocitos contienen grandes cantidades de histamina, pensaron que sería de estas células de donde se liberaría la histamina en el momento de la extracción de la sangre. Asimismo MINARD (99) ha encontrado que las plaquetas contienen abundante histamina que se liberaría también al plasma en el momento de la coagulación.

En favor de esta hipótesis estaría el hecho señalado por BARSOUIM y GADDUM de que los valores de histamina encontrados en el suero son idénticos a los encontrados en la sangre total. Así, pues, no se formaría durante el proceso de la coagulación, sino que se liberaría de las células.

HISTAMINA EN EL PLASMA, SUERO Y SANGRE TOTAL DE CONEJOS NORMALES. (Gammas en c. c.)

CUADRO 1

Exp. número	Suero	Exp número	Plasma	Exp. número	Sangre total
29...	1,70	28	2,00	107...	8,30
30.....	1,25	95.	0,60	108....	2,25
35..	4,00	95' ...	1,09	109. ..	7,30
37.....	4,50	105 ..	0,48	110... ..	1,90
103 ..	2,50	117 ..	0,93		
95 ..	2,20	119 ..	0,14		
96	5,76	123 ..	2,80		
		96 ..	0,57		
		99 ..	0,85		
Valores medios: Suero					3,13
Plasma					1,05
Sangre total					4,93

HISTAMINA EN EL SUERO Y EN LA SANGRE TOTAL DE COBAYAS NORMALES (Gammas por c. c.)

CUADRO 2

Experiencia número	Suero	Experiencia número	Sangre total
15	1,30	44.	0,75
16	0,33	46.....	0,30
22	1,14	37.....	0,50
25	1,10	48	0,90
26	1,50	49.....	0,66
28	0,80	50.....	0,15
28'	0,50	51.....	1,50
32	1,70	52.	0,19
30	0,26	52'	0,16
31.	1,65	53.....	0,45
32	0,20	54.....	0,52
33	1,00	57.....	0,45
35	0,32	58.....	0,19
Valores medios: En el suero			0,86
En la sangre total			0,47

Por nuestra parte (100), en colaboración con PERIANES, JIMÉNEZ DÍAZ y LORENTE, estudiando separadamente la cantidad de histamina de la sangre total, suero y plasma de conejos normales y sangre total y suero de cobaya, hemos encontrado las cifras que pueden verse en los cuadros 1 y 2.

Como puede verse, comparando estas cifras, la cantidad de histamina en el suero es más de tres veces la histamina del plasma, demostrándose

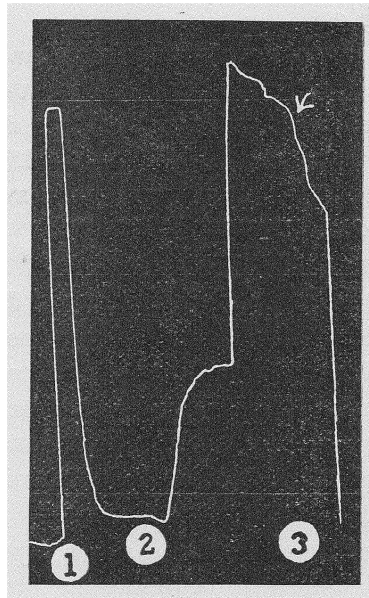


Fig. 7.—1, 0,3 gammas de histamina. 2, 0,3 c. c. de sangre de cobaya normal recién obtenida. 3, 0,3 gammas de Piribenzamina.

que en el proceso de la coagulación se produce una suelta de la histamina celular al suero.

Hemos podido también demostrar que durante el proceso de la coagulación se produce una liberación de histamina; introduciendo sangre recién extraída en el baño de perfusión del intestino aislado, se observa que en el momento mismo de la coagulación se produce una fuerte contracción del intestino que se inhibe específicamente por la adición de piribenzamina (fig. 7).

En contra de esta preexistencia de histamina en el plasma habla el hecho de que si efectivamente existiera, sería destruída por el poder histaminolítico encontrado por BEST y MCHENRY (101) en la sangre y en los órganos. Sobre todo si se tiene en cuenta que el poder destructor de histamina de algunos órganos es particularmente intenso. Así, por ejem-

plo, en experiencias de perfusión de riñón de perro con sangre sobrecargada de histamina se pudo demostrar que este órgano es capaz de destruir la enorme cantidad de 200 mg. de histamina en el transcurso de cuatro horas.

El que el contenido de histamina del plasma fuera exclusivamente debido a la ruptura de células y liberación de la histamina en ellas contenida, parece poco probable, ya que, dada la cantidad de histamina contenida en el plasma, supondría la ruptura de gran número de ellas, lo que parece poco probable.

Un nuevo apoyo a la existencia de histamina libre en el plasma lo han proporcionado los trabajos de EMMELIN y PALM (102), los cuales demuestran que la histamina es un constituyente del humor acuoso que, como es sabido, no representa más que un ultrafiltrado del plasma. Investigación que ha sido confirmada por nosotros en trabajos no publicados en colaboración con PERIANES y AGUIRRE.

Por otra parte, EMMELIN (103) ha obtenido ultrafiltrados de plasma de cobayas, y comparando la cantidad de histamina de ellos con la del plasma sin ultrafiltrar, observa que las cifras eran completamente idénticas y de acuerdo con las obtenidos por CODE. Esto parece demostrar que la histamina no se encuentra ligada a ninguna fracción proteica, ya que, como se ha demostrado, las sustancias que se unen a las proteínas, tal como el digilánido A, el calcio o el azul de tripan, no pueden separarse de las mismas por medio de la ultrafiltración.

En otras experiencias de este mismo autor y partiendo del hecho por él observado de que la cuantía de la histamina plasmática era constante en cada animal, aunque variable de unos a otros, practica circulación cruzada de un animal con histaminemia alta a otro con histaminemia baja, lo que da lugar a la aparición de síntomas de choque en el segundo animal. En cuanto a la objeción de que la histamina no fuera destruída en el organismo por la histaminasa, se puede argüir que la acción de la histaminasa "in vivo" no está comprobada.

Pese a estas experiencias de EMMELIN, sorprende el hecho de que cantidades relativamente importantes de histamina pueden existir libres y activas en la sangre circulante. Por esto se ha pensado que la histamina pueda estar ligada a otro cuerpo que impida sus efectos farmacológicos.

DALE (104) ha pensado que la histamina podía estar unida por su grupo NH_2 a diferentes sustancias que enmascararían su acción. Efectivamente, en este último tiempo ha sido demostrado por ALLES, WISERGNER y SHULL (105) la importancia del grupo $\text{CH}:\text{NC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2):\text{CH}$, de la molécula histamínica, para su acción farmacológica, ya que los com-

puestos resultantes al añadir grupos metílicos en la posición alfa se obtienen derivados con actividad mucho menor y que son atacables por la histaminasa. Por otra parte, existen tres piridinetilaminas dependientes de la posición de la cadena lateral en el anillo piridínico. El compuesto señalado como la 2-piridil-etilamina, tiene un efecto semejante al de la histamina y una actividad comparable a la de aquélla. Como puede verse en la figura 8, esta 2-piridiletilamina es la única que tiene la cadena

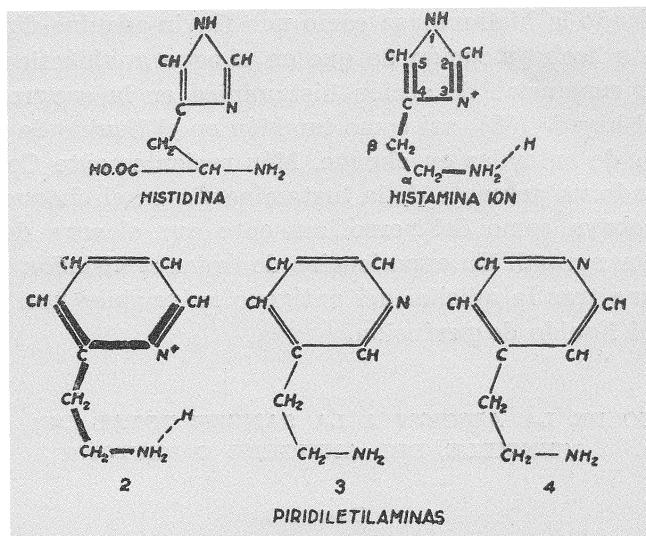


Fig. 8

estructural que hemos mencionado antes y que confiere la actividad a la histamina.

Dadas las dificultades para identificar químicamente la histamina en la cuantía en que se encuentra en los órganos y tejidos y la necesidad, por tanto, de recurrir a métodos biológicos para su valoración, se podía pensar que esta sustancia encontrada en los animales no fuera la histamina, sino otra amina biógena capaz de producir los mismos efectos farmacológicos. Esta duda ha quedado definitivamente rechazada al ser aislada, cristalizada e identificada químicamente, como tal histamina, en los leucocitos por CODE e ING (97).

Los eosinófilos, según CODE (92), son los leucocitos más ricos en histamina, y se ha supuesto que el gran contenido en histamina de la sangre del conejo se debería a que, como es sabido, los neutrófilos en este animal presentan algunas granulaciones eosinófilas. CODE, produciendo eosinofilia con nirvanol, ha conseguido simultáneamente un aumento de la histaminemia.

El hallazgo y aislamiento por BEST y MCHENRY (101) de la histaminasa en diferentes órganos de animales, a la cual ya hemos hecho antes referencia, vendría a prestar apoyo a la idea de que la histamina es un constituyente normal de los tejidos orgánicos y que sería esta enzima la encargada de producir su destrucción para ser eliminada. Las investigaciones de estos autores han demostrado que la inactivación de la histamina se hace por ruptura del anillo imidazólico. Estas experiencias han sido confirmadas recientemente por KAPPELLER-ADLER (107), los cuales han identificado la histaminasa como una flavin-adenina-dinucleótido.

Ya hemos hecho mención de que en choque anafiláctico habían sido encontradas sustancias de acción histamínica en la sangre y linfa precedentes del hígado (88), así como también en el líquido de perfusión del pulmón (90) de animales en choque. Más recientemente CODE (92 y 93) ha demostrado un aumento de la histaminemia en el choque anafiláctico, tanto del cobaya como del perro, aumento que alcanza de dos a ocho veces el valor normal. En experiencias de órganos aislados, SCHILD (118) comprobó que tras la adición del antígeno se produce una liberación de histamina al líquido de perfusión.

EFEECTO DE LA ADICION A LA SANGRE TOTAL DEL CONEJO
SENSIBLE, DEL ANTIGENO O PEPTONA

CUADRO 3

Experiencia número	Basal	Peptona	Antígeno
105.. .. .	0,48		0,88
117.. .. .	0,93	1,95	
119.. .. .	0,106	0,258	0,226
123.....	2,80		4,00

Por KATZ (109) y nosotros (110) se ha podido demostrar que la adición del antígeno a la sangre humana o de animal sensibilizado da lugar a la suelta por los leucocitos de histamina con un aumento por tanto de la histamina del plasma, como puede verse en el cuadro 3.

Por nuestra parte hemos podido confirmar las experiencias de CODE de liberación de histamina en el choque anafiláctico del cobaya. Como puede verse en el cuadro 4, los valores medios de histamina en sangre se elevan de 0,48 a 0,56 gammas por c. c.

HISTAMINEMIA EN EL CHOQUE ANAFILACTICO DEL COBAYA

CUADRO 4

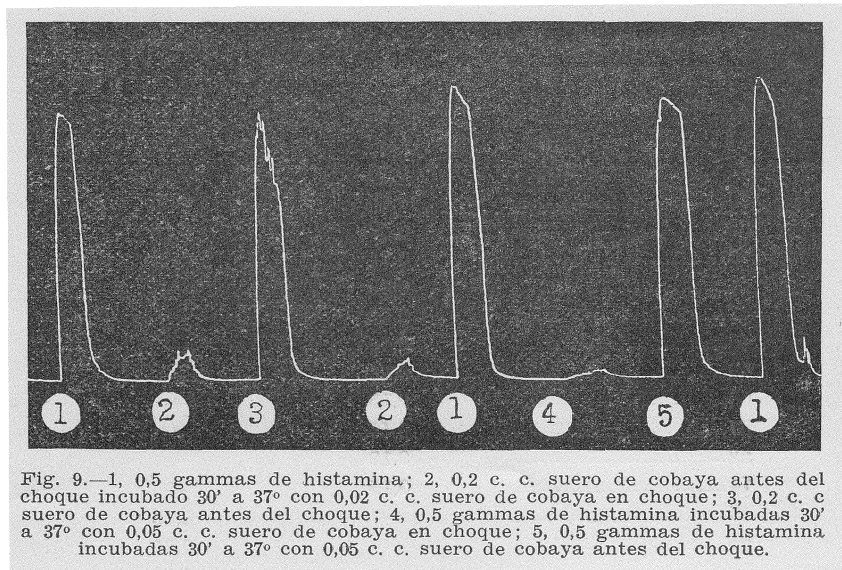
Experiencia número	Antes del choque	En pleno choque
44..	0,75	1,25
51..	1,50	1,29
52..	0,16	0,24
53..	0,45	0,85
54..	0,52	0,18
76..	0,24	0,36
46..	0,30	—
47..	0,50	—
48..	0,90	—
49..	0,66	—
50..	0,15	—
57..	0,45	—
58..	0,19	—
74..	0,15	—
45..	—	0,15
55..	—	0,61
60..	—	0,13
61..	—	1,08
63..	—	0,15
65..	—	0,15
67..	—	0,40
68..	—	0,30
69..	—	0,96
71..	—	1,12
72..	—	0,18
73..	—	1,20
Valor medio: Antes del choque.....		0,48
Después del choque.....		0,56

La altura de los valores encontrados en el choque anafiláctico del cobaya es variable y dependiente de la intensidad del choque y del momento en que se hace la toma de sangre, ya que el nivel de histamina baja rápidamente después de una intensa subida.

Este hecho está seguramente en relación con la aparición de una sustancia histaminolítica en la sangre de los animales en choque y que ha sido recientemente comunicada por nosotros e identificada con la histaminasa de BEST y MCHENRY (101).

En la figura 9 se aprecia el efecto de un suero de animal en choque sobre la histamina y sobre la acción contráctil del suero de un cobaya normal.

Sobre la potencia de esta acción antihistamínica da idea el cuadro 5, en el que la columna designada con U. Hasa representa las can-



tidades en gammas de histamina destruidas por un c. c. de suero en treinta minutos de incubación a 37°.

HISTAMINASA EN EL SUERO DE ANIMALES EN CHOQUE POR INYECCION INTRAVENOSA DEL ANTIGENO

CUADRO 5

Experiencia número	U. Hasa	Histamina añadida (en γ) por c. c. suero
51..	5	5
53...	8,89	10
55... ..	7,60	10
60. .	7,60	10
61... ..	20,0	20
63..	10,0	20
65... ..	9,5	20
67..	18,8	20
68..	20,0	20
71..	19,88	20
72... ..	19,60	20
73..	9,20	20

Como puede verse, la cantidad de histaminasa producida en el choque anafiláctico es suficiente para destruir en poco tiempo la histamina de la sangre, y ello explicaría el porqué se encuentran en la literatura datos muy dispares sobre la histaminemia en el choque anafiláctico del cobaya.

En los órganos se encuentra una cantidad variable de histamina, aunque mayor que la hallada en la sangre. De una serie de datos existentes en la literatura y procedentes de HARRIS, THORPE, BEST y MCHENRY y BARSCUM y GADDUM, no todos hechos con la misma técnica, puede verse en el libro de GADDUM y DALE (111) una tabla resumen de todos ellos. Según nuestra propia experiencia y por lo que se refiere al cobaya y conejo, la cantidad de histamina en la sangre, pulmón, bazo, hígado y riñón, es muy variable de unos animales a otros, pero dentro de cada uno de ellos la relación porcentual es bastante constante, como puede verse en los cuadros 6 y 7, 8, 9, 10 y 11.

CONTENIDO EN γ DE HISTAMINA EN LOS ORGANOS Y SANGRE TOTAL DE COBAYAS FUERA DE CHOQUE (NORMALES)

CUADRO 6

Experiencia núm.	SANGRE		BAZO		PULMON		HIGADO	
	c. c.	%	gramo	%	gramo	%	gramo	%
113.....	0,64	2,60	2,40	9,90	19,80	81,80	1,44	5,90
114.....	—	—	1,60	22,20	4,87	67,60	0,79	10,90
115.	0,51	1,70	2,46	8,40	24,00	82,40	2,16	7,40
116.	0,10	0,97	1,96	19,00	7,20	69,90	1,08	10,40
117.....	0,08	1,33	0,54	8,57	5,40	85,71	0,27	4,38

HISTAMINA EN LOS ORGANOS EN CONEJOS NORMALES

CUADRO 7

Exper. núm.	SANGRE		BAZO		PULMON		RINONES		HIGADO	
	c. c.	%	gramo	%	gramo	%	gr.	%	gr.	%
107..	8,5	8,5	79,00	79,00	9,10	9,10	1,80	1,80	1,20	1,20
108.....	2,25	6,70	23,50	72,20	5,90	18,10	0,50	1,50	0,48	1,20
109.	7,30	5,00	125,00	86,20	10,00	6,20	2,10	1,40	0,90	0,62
110	1.90	4.79	35.00	88,30	1,80	4,54	0,30	0,75	0,65	1,89

En el choque anafiláctico de estos dos animales se trastorna la normal repartición de la histamina entre sangre y tejidos.

CONTENIDO EN γ DE HISTAMINA EN SANGRE Y ORGANOS EN COBAYAS EN CHOQUE ANAFILACTICO

CUADRO 8

Experiencia núm.	SANGRE		BAZO		PULMON		HIGADO	
	c. c.	%	gramo	%	gramo	%	gramo	%
69	0,93	2,80	15,00	45,00	12,00	36,60	4,80	14,60
71...	1,26	4,80	4,70	18,10	7,50	28,90	12,50	48,20
72.....	0,16	1,10	5,00	26,00	4,00	29,10	4,60	35,50
73	1,50	5,50	6,50	24,00	16,00	59,20	3,00	11,10

% representa el porcentaje de distribución de la totalidad de la histamina en los órganos investigados.

VALORES MEDIOS ANTES Y EN EL CHOQUE (EN POR CIENTO)

CUADRO 9

	Sangre	Bazo	Pulmón	Hígado
Antes	1,75	14,80	75,40	8,60
En choque	3,55	31,00	38,40	26,70

HISTAMINA EN LOS ORGANOS DE CONEJOS EN CHOQUE

CUADRO 10

Exp. núm.	SANGRE		BAZO		PULMON		RIÑONES		HIGADO	
	c. c.	%	gramo	%	gramo	%	gr.	%	gr.	%
106..	0,90	1,40	26,00	43,00	25,00	41,00	2,30	3,80	6,20	10,20
111.....	1,25	1,70	40,00	54,40	23,30	31,70	1,60	2,25	7,20	9,40
118.....	0,20	1,08	12,00	64,96	5,00	27,07	0,37	2,03	0,90	4,57
119.....	0,05	0,68	5,20	70,74	1,22	16,59	0,18	2,44	0,70	9,52
122.....	0,36	2,26	12,33	77,05	1,25	7,85	0,32	2,01	2,25	8,28

VALORES MEDIOS DE ORGANOS EN CONEJOS ANTES. Y EN CHOQUE INTENSO O ATENUADO

CUADRO 11

	Sangre	Bazo	Pulmon	Riñones	Hígado
Antes	6,19	81,52	9,48	1,36	1,22
Choque agudo	1,55	48,70	36,35	3,02	9,80
Choque atenuado	1,83	71,60	16,09	2,08	8,26

Como puede observarse, en choque anafiláctico del cobaya se produce una disminución de la histamina del pulmón, posiblemente por liberación

COBAYAS

N - Normal
Ch - Choque

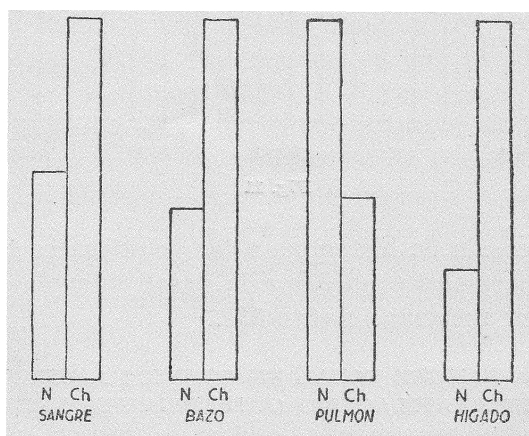


Fig. 10

de la misma, como demostraron BARTOSCH y col. (90), aumentando en cambio en la sangre, bazo e hígado. Este hallazgo nuestro confirma por completo las investigaciones de los mencionados autores, que, como ya queda dicho, observaron disminución de la histamina en el pulmón durante el choque.

En el conejo el comportamiento es distinto, ya que en ellos se observa una disminución de la cuantía de histamina en el bazo y sangre con aumento en los pulmones, riñones e hígado. Una síntesis gráfica de estos hallazgos se hace en las figuras 10 y 11.

Cabría pensar para estos animales en una movilización de la histamina del bazo hacia el pulmón y otros órganos, pero en estudios de la histaminemia en diferentes momentos del choque anafiláctico, no hemos

comprobado nunca un aumento de histamina en sangre, aunque fuera transitorio, ya que en tomas de sangre efectuadas 15" después de la administración del antígeno, ya se observa una clara disminución de la histaminemia y en tomas sucesivas se aprecia un continuo descenso que parece alcanzar el máximo entre los veinte y sesenta minutos, para repone-se después lentamente a medida que el animal va recuperándose del

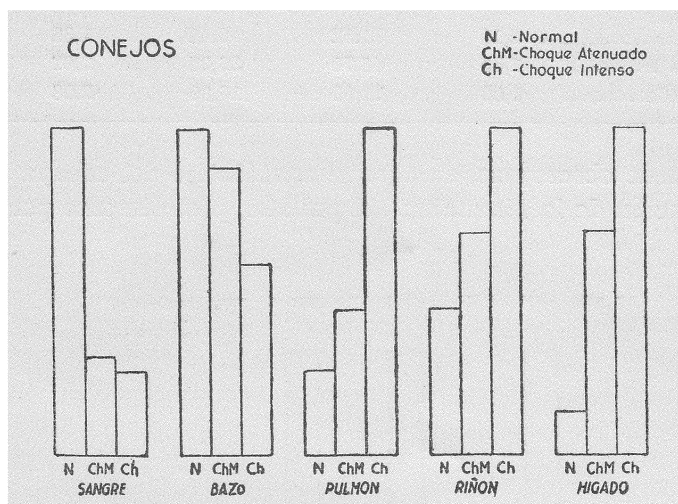


Fig. 11

choque. La dosificación de histamina a las veinticuatro horas del choque demostró cifras normales e iguales a la basal obtenida momentos antes de la inyección del antígeno (cuadro 12).

HISTAMINA EN LA SANGRE TOTAL EN CONEJOS ANTES Y DESPUES DEL CHOQUE ANAFILACTICO (A DIFERENTES TIEMPOS)

CUADRO 12

Número	Basal	15 segun.	5 minutos	10 min.	20 min	30 min.	60 min.	120 min.
101.....	5,25	—	—	0,45	—	1,80	--	-
104.....	1,00	—	—	-	0,14	0,40	0,52	—
105.....	2,00	—	—	0,37	—	0,34	0,21	0,78
106...	5,80	—	0,90	—	—	—	—	—
111.....	6,00	—	—	1,25	—	—	—	—
118.....	1,30	0,38	—	0,20	—	—	—	—
119..	0,50	0,43	—	0,05	—	-	-	—
122..	1,50	1,25	—	0,36	—	—	—	—
123	3,12	2,87	—	0,90	—	-	--	—
Valor medio.	2,94	1,23	0,90	0,51	0,14	0,84	0,36	0,78

Es posible que el aumento de histamina en el pulmón sea debida no a una movilización de la histamina del bazo, sino a acúmulo de la histamina de la sangre en el pulmón, ya que dada la gran cantidad de histamina sanguínea en este animal, la totalidad del aumento de ésta en el pulmón, hígado y riñón se explica por el enorme descenso de la histaminemia. Posiblemente la movilización de la histamina del bazo, cuyo contenido absoluto, dada la pequeñez del órgano, es poco importante comparado con el de la sangre, no es suficiente a compensar el descenso de la histaminemia. Si el descenso de la histaminemia en el conejo puede explicarse por la desaparición de leucocitos y plaquetas que se acumularían en el pulmón, como pretenden ROSE y BROWNE (112), no ha sido estudiado por nosotros.

Otro apoyo de la teoría histamínica sería dado por el hecho de que las ratas y ratones que, como es sabido, son animales en los cuales difícilmente se provoca el choque anafiláctico, son muy poco sensibles a la acción de la histamina, como fué demostrado por MARTIN y VALENTA (113).

Recientemente ROCHA y SILVA y colaboradores (24 y 30) han estudiado muy detenidamente el choque anafiláctico que se produce por la inyección de extractos de áscaris al perro. Estos autores han podido demostrar que la perfusión del hígado con solución de Tyrode o sangre desfibrinada a los que se agrega el extracto de áscaris no produce liberación de histamina por este órgano, mientras que si se perfunde el hígado con sangre total citratada y extracto de áscaris, se produce una liberación de histamina desde dicho órgano al líquido de perfusión, al mismo tiempo que una disminución de leucocitos y plaquetas, los cuales se comprueban por cortes histológicos acumulados en los espacios perivasculares del hígado.

Por otra parte, GOTZL y DRAGSTEDT (114) han demostrado que la inyección de tripsina da lugar a la liberación de una sustancia de los tejidos del tipo histamínico, y ROCHA y SILVA (29 y 30) comprueban que la tripsina al actuar sobre el pulmón o células sanguíneas libera histamina.

Según BERGMAN (citado por GADDUM), la tripsina cristalina libera histamina, actuando sobre la unión péptida formada por los grupos carboxílicos de la lisina y arginina, y ROCHA y SILVA y colaboradores suponen que el grupo amínico de la histamina está combinado con el grupo carboxílico de estos dos aminoácidos, formando así parte de la molécula proteica de los tejidos. Esta forma de pensar parece estar avalada por el hecho de que la quimotripsina, que ataca al grupo carboxílico de los aminoácidos aromáticos, no libera histamina de las células, mientras que la papaína, que contiene una mezcla de enzimas proteolíticos, da lugar a la liberación. Por la acción del choque anafiláctico o por la inyección de peptona o tripsina las plaquetas liberarían un enzima activador (tripsi-

noquinasa) que activaría la tripsina del plasma y esta tripsina daría lugar a la liberación de histamina y heparina desde las células del hígado.

Al choque producido por la peptona sigue, al igual que en el choque anafiláctico, una fase refractaria durante la cual una nueva inyección de peptona no es ya capaz de desencadenar un nuevo choque. Para explicar este fenómeno se ha pensado por DRAGSTEDT y colaboradores (115) en el agotamiento de las reservas de histamina.

UNGAR (116) ha demostrado que la incubación de la sangre de conejo o cobaya normal con peptona, produce liberación de histamina al plasma procedente de las células, pero que esta liberación no se produce si el animal del que procede la sangre había sido inyectado previamente con una dosis subletal de peptona. Como esta acción protectora del suero de los animales previamente tratados por peptona puede ser transferida pasivamente a otro animal, no cabe duda que la inyección de peptona produjo en el primer animal una sustancia que impide la liberación de histamina por las células. Como por otra parte los animales suprarrenalectomizados son incapaces de producir esta sustancia protectora, supone él que dicha sustancia es liberada por las cápsulas suprarrenales bajo el influjo de la hipófisis.

Estos hechos, aunque todavía insuficientes, ponen de manifiesto que quizá en el mecanismo de protección frente al choque anafiláctico jueguen un papel factores hormonales hasta hoy poco tenidos en cuenta.

Existen, pues, una serie de datos que apoyarían el que la sustancia farmacológicamente activa que se libera en el choque anafiláctico por la unión antígeno-anticuerpo es la histamina. La existencia de histamina preformada en la sangre y tejidos de los animales y la liberación de la misma en el momento del choque por los tejidos y subsiguiente aumento de la histaminemia, así como los experimentos de perfusión de órganos aislados de animales sensibles y la liberación de histamina a partir de leucocitos, al ser puestos en contacto con el antígeno o por la acción de la peptona y, por último, la labilidad de la unión de la histamina con otras sustancias, hasta ahora poco conocidas, que permiten su fácil liberación, son los principales argumentos que apoyarían la hipótesis histamínica del choque anafiláctico.

Sin embargo, una serie de argumentos pueden esgrimirse en contra de que sea sólo la histamina la causante de toda la sintomatología del choque anafiláctico. En primer lugar, el choque histamínico no produce la característica incoagulabilidad de la sangre que acompaña al choque anafiláctico; segundo, tampoco se observan las modificaciones de la temperatura que acompañan constantemente al choque; tercero, el cuerno uterino o el intestino aislado de un animal sensible, desensibilizados por la acción del antígeno, sigue siendo igualmente excitable por pequeñas

cantidades de histamina; cuarto, que la quinina aumenta la susceptibilidad del animal sensibilizado a proteínas extrañas, pero no a la acción de la histamina (SMITH) (117); quinto, los recientes hallazgos de PERRY y DARSIE (118) demuestran que el ratón, pese a ser muy resistente a la histamina, puede desarrollar choque anafiláctico y que este choque no es potenciado por la inyección de histamina. Argumento que es válido también para el caso de la rata, en la cual HOCHWALD y RACKEMANN (119) han podido provocar choque letal mediante el concurso del ácido ascórbico y la tiroxina, a pesar de la gran resistencia de la rata a la acción de la histamina; sexto, otro argumento de gran peso ha sido el hallazgo realizado por CODE y HESTER (120) y por ROSE y WEIL (121, 122, 123) y confirmado por otros autores y nosotros mismos, de que en el choque anafiláctico del conejo, lejos de producirse aumento de la histamina en sangre, se observa una gran disminución, y como ya hemos señalado en nuestras experiencias y había sido observado anteriormente por ROSE, también existe una disminución de la cantidad de histamina del pulmón.

El descubrimiento por STAUB y BOVET (124) de sustancias antihistamínicas y la ulterior síntesis realizada por numerosos autores (125, 126, 127 y 128) de un gran número de sustancias que comportan farmacológicamente como frenadoras de la acción histamínica, aportan nuevos datos que impiden considerar a la histamina como la única sustancia liberada en el choque. Como es sabido, los diversos antihistamínicos de síntesis impiden en gran parte los efectos provocados por la histamina, y así, en el baño de perfusión, tales agentes son capaces de impedir la contracción del intestino o cuerno de útero aislado por la acción de la histamina, cuando se agrega al líquido de perfusión una pequeña cantidad de estas drogas.

Asimismo otros investigadores han demostrado que la piribenzamina impide la insuflación del pulmón aislado cuando se perfunde con histamina y que esta droga tiene el mismo efecto cuando se administra por inhalación al animal íntegro (129).

Los primeros antihistamínicos empleados no protegían frente a todos los efectos de la histamina, ya que sobre la hipotensión provocada por esta droga en perros y cobayas tenían una acción inconstante. Últimamente BROW, WEISS y MAHER han comunicado que la decaprina es capaz de inhibir totalmente la acción depresora de la histamina en el gato, así como también suprime la acción hipertensora que esta droga ejerce sobre el conejo.

En una serie de estudios de ROSE y colaboradores (131) se comunicó la acción protectora de distintos compuestos antihistamínicos frente a la acción de la histamina del cobaya. Ellos encontraron que el benadryl

protege a la dosis de 3 mg. frente a 5 D. L. M., el anteragán frente a 6, la piribenzamina frente a 37 y el neoantergán frente a 125.

Sin embargo, todos los autores están de acuerdo en que ninguno de los antihistamínicos es capaz de inhibir la acción secretoria del jugo gástrico provocada por el influjo de la histamina. HALPERN (132) ha señalado el hecho de la frecuencia con que animales protegidos frente a la intoxicación por grandes dosis de histamina con los antihistamínicos, mueren al día siguiente con perforación de estómago, atribuída por estos autores a una autodigestión de la pared gástrica por la enorme acidez provocada con estas dosis enormes de histamina.

También los fenómenos de la anfilaxia son impedidos por la acción de los antihistamínicos, y así, por ejemplo, GARCÍA DE JALÓN (133), trabajando con el novargeno, ha observado que esta droga, al igual que los otros antihistamínicos, impide la contracción del intestino y cuerno de útero en el baño de perfusión. Sin embargo, un hecho interesante ha sido observado por ROSE y colaboradores (131), y es que, así como cada antihistamínico posee una acción cuantitativamente diferente para la histamina, la dosis protectora frente al choque anafiláctico es igual para todos ellos.

Por otra parte, CAMPBELL y colaboradores (134) han encontrado que el benadryl es incapaz de proteger frente al choque anafiláctico del conejo y del cobaya. Tampoco son atenuados por los antihistamínicos los fenómenos tóxicos consecutivos a la inyección de peptona y tripsina (WEISS, MORRIS y DRAGSTEDT).

Así, pues, parece existir una diferencia de comportamiento de estas drogas frente al choque histamínico por un lado y al choque anafiláctico por otro, en lugar de un estricto paralelismo, como sería de esperar si el choque anafiláctico fuese debido exclusivamente a la acción de la histamina.

RAIMAN, LATER y NECHELES (135) han señalado últimamente que la "rutina" administrada por vía intraperitoneal a animales sensibilizados, es capaz de proteger a éstos frente al choque anafiláctico desencadenado por la subsiguiente inyección del antígeno, pero que esta droga no tiene efecto alguno sobre el choque histamínico. Este trabajo sería por sí sólo un argumento suficiente contra la teoría histamínica, pero en recientes investigaciones nuestras, con PERIANES, JIMÉNEZ DÍAZ y AGUIRRE, aún no publicadas, no ha sido en absoluto confirmado este trabajo. La rutina, a ~~las dosis~~ y por la vía preconizada por estos autores, no ha protegido a ninguno de nuestros cobayas ni frente a la acción de la histamina ni contra el choque ~~anafiláctico~~ por albúmina de huevo.

De todos los argumentos ~~esgrimidos~~ contra la teoría histamínica, sólo

las discrepancias encontradas en el comportamiento de la histaminemia en el conejo, la acción de los antihistamínicos y el distinto comportamiento del choque anafiláctico en ratas y ratones son fundamentales, ya que los otros argumentos son fácilmente superables si se tiene en cuenta que no es lo mismo la inyección de histamina que la provocación de una reacción de antígeno anticuerpo en el organismo con posterior liberación de esta sustancia, y así, por ejemplo, de las investigaciones de ROCHA y SILVA, que hemos mencionado ya, se deduce que la acción de los extractos de áscaris o de la tripsina, provoca al mismo tiempo que una liberación de histamina, la de heparina, que explica la incoagulabilidad de la sangre en el choque de este tipo, y lo mismo podíamos decir sobre la acción de la temperatura.

El distinto comportamiento del conejo y del cobaya, en cuanto a la liberación de histamina, quizá pueda explicarse, como diremos después, por la situación del órgano de choque en estos animales.

Todo induce a pensar que si bien la liberación de histamina produce un gran número de síntomas de los observados en el choque, no debe de ser ésta la única responsable de toda la sintomatología del mismo, y así se ha pensado que la acetilcolina u otras colinas pudieran jugar un papel en el desencadenamiento del choque anafiláctico. Recientemente CAMPBELL y NICOLL (136), demuestran que el útero de la rata, insensible para las dosis ordinarias de histamina, responde en el baño de perfusión a alguna sustancia liberada por el pulmón del cobaya durante el choque anafiláctico. No se ha identificado ésta, pero quizá sea alguna sustancia colinérgica o posiblemente peptona.

DANIELOPOLU (137) ha hecho una serie de experiencias que de ser confirmadas adquirirían gran valor en el sentido de que la acetilcolina juega un papel importante en el choque anafiláctico. Sensibiliza cobayas con suero de caballo y albúmina de huevo al mismo tiempo, y utilizando el yeyuno en el baño de perfusión, comprueba que el intestino desensibilizado por el suero de caballo no es capaz de reaccionar a la albúmina de huevo, pero la adición al baño de acetilcolina restituye la capacidad reaccional del intestino para ambos antígenos.

Estas experiencias parecerían indicar que la adición del primer antígeno agota las reservas de colina del intestino y que la ulterior adición de acetilcolina restaura ésta.

Estas experiencias están en contradicción con las de FABER y LANDSTEINER (138) los cuales no fueron capaces de demostrar la liberación de acetilcolina por los órganos aislados del animal sensible, con la sola exposición a un antígeno. En un 10 por 100 de ellos se liberaba acetil-

En investigaciones realizadas por LORENTE en el Instituto de Investigaciones del profesor JIMÉNEZ DÍAZ, éste no ha podido demostrar liberación de acetilcolina ni en sangre ni en los órganos de conejos y cobayas durante el choque anafiláctico.

Se han discutido otras sustancias por TREETHEWIE y KELLAWAY liberadas por el pulmón aislado del cobaya durante el choque anafiláctico y por la acción "in vitro" del antígeno sobre los tejidos. Estas sustancias, llamadas S. R. S., pueden jugar un papel en el choque, pero hoy por hoy están muy imperfectamente estudiadas.

PATOGENIA DEL CHOQUE ANAFILÁCTICO.

Como hemos visto, todavía no reina una unanimidad absoluta respecto a la sustancia o sustancias responsables del choque anafiláctico y ni aun siquiera si estas sustancias serían absolutamente necesarias para desencadenar la sintomatología del choque o bastaría simplemente con la unión antígeno-anticuerpo en la célula para producir lesiones de tal naturaleza que fueran incompatibles con la vida o al menos dieran lugar a graves trastornos en su metabolismo. En este caso, las sustancias encontradas, y muy particularmente la histamina, no sería más que la consecuencia de los trastornos irrogados, sobre todo en la permeabilidad celular por la unión antígeno-anticuerpo.

Sea cual fuere el mecanismo íntimo de esta reacción, lo positivo es que da lugar a una serie de síntomas, distintos según la especie animal, y cuyo estudio más detenidamente nos va a ocupar ahora.

En el cobaya, como ya dejamos dicho, la característica esencial cuando se desencadena el choque anafiláctico por vía intravenosa, es la intensa insuflación pulmonar, unida a síntomas vesicales e intestinales que se traducen por la suelta de orina y heces y que se justifican en la autopsia por el enorme peristaltismo intestinal acompañado de una mayor o menor congestión de las vísceras abdominales.

¿A qué es debida esta insuflación pulmonar?

Indudablemente puede ser determinada por tres mecanismos distintos: 1.º, por acción del nervio vago, que rige la musculatura bronquial; 2.º, por acción directa contractil, independiente del sistema nervioso, sobre dichas fibras musculares, y 3.º, por edema de la mucosa bronquial.

La primera de las hipótesis contaría en su apoyo con las experiencias antiguas de BESREDKA, el cual comprobó que la inyección de antígeno desencadenante por vía cerebral era más eficaz y producía el choque con dosis más pequeñas que las necesarias utilizando otras vías. Estas expe-

riencias no han podido ser confirmadas, así como tampoco las de FRIEDBERGER y GROEBER (21) de que la trepanación de los animales antes de la producción del choque los protegía contra éste.

Las experiencias de AUER y LEWIS (139 y 140) demostraron que la sección de ambos vagos y la destrucción de la médula oblonga y espinal no impedían la aparición del choque anafiláctico. Con estas experiencias quedó brillantemente demostrada la no participación de influjos nerviosos en la patogenia del choque anafiláctico, y con ello se inaugura la teoría del espasmo bronquial sustentada por estos mismos autores y por BIEDL y KRAUSS (141) (1910).

Esta teoría encuentra un apoyo decidido en las investigaciones de SCHULTZ (142) y de éste con JORDAN (143), de que la musculatura bronquial del cobaya tiene un intenso desarrollo en este animal superior al de otras especies afines. Como también el descubrimiento por el mismo autor de que la reacción anafiláctica podía ser demostrada en el intestino aislado, confirmado después por DALE, para el cuerno de útero del mismo animal.

A partir de este momento se ha admitido por casi todos los autores esta teoría de la broncoconstricción en el choque anafiláctico del cobaya.

Esta teoría presupone dos hechos que tendrían que ser demostrados; en primer lugar, que la contracción de las fibras musculares lisas de los bronquios produzcan estrechamiento de su luz, y segundo, que esta disminución de la luz bronquial sea tan intensa que no permita el paso del aire.

El primero de estos hechos no está, ni mucho menos, fuera de dudas, ya que, según MARCHAND (144), la musculatura bronquial tiene una disposición en espiral, con lo cual la contracción de los músculos bronquiales daría lugar a un ensanchamiento con acortamiento del bronquio en lugar de un estrechamiento de su luz. Esto parecía lógico, ya que no se comprende qué objetivo puede tener la existencia de un dispositivo para estrechar el calibre de los bronquios; más lógico parece que sea un dispositivo para ensanchar su luz, en caso que sea requerido un gran aporte de oxígeno.

MILLER (145 y 146), por el contrario, en un estudio muy minucioso hecho de la musculatura bronquial, llega a la conclusión de que esta musculatura adopta en los bronquios yuxtaalveolares una ~~disposición de esfínter por condensación de las fibras musculares~~ y que en el resto de los bronquios la disposición en haces entrecruzados producirían por su ~~contracción~~ la reducción de la luz del bronquio.

Por lo que toca a la teoría no existe un completo acuerdo sobre cuál es la

configuración de las fibras musculares bronquiales, por lo tanto no podemos dar como admitido con absoluta certeza que la contracción de los mismos produzca el estrechamiento de los bronquios.

Por lo que refiere al segundo hecho, no parece comprensible que el espasmo de las fibras musculares dé lugar a la oclusión total del bronquio sin que otros fenómenos concomitantes contribuyan a esta oclusión.

SCHMIDT (147) ha sostenido la hipótesis de que la insuflación pulmonar no se debería a un espasmo bronquial, sino a un edema de la mucosa de los bronquios. Es evidente que en choque prolongado se puede comprobar siempre la existencia de un tal edema bronquial y alveolar. En apoyo de esta idea está el hecho de que todas las sustancias anafilactógenas son venenos capilares que producen lesiones endoteliales con trasudación de líquido de edema.

Por nuestra parte (148) hemos podido observar, tanto en el choque anafiláctico por inyección intravenosa del antígeno como en el producido por inhalación del antígeno o de histamina, un aumento en contenido en líquidos de los pulmones, como puede verse en los cuadros 13 y 14.

CONTENIDO EN AGUA DE LOS PULMONES. EN POR CIENTO

CUADRO 13

Normales	Choque anafiláctico por inyección	Asma por pulverización con antígeno	Asma por pulverización con histamina	Asma por pulverización con acetilcolina
80,8	82,5	85,5	82,0	81,0
81,1	80,3	86,1	86,0	84,0
81,5	83,4	84,0	84,5	86,3
80,4	--	84,0	80,6	--
81,0	--	83,9	--	--
80,5	--	86,5	--	--
81,1	--	84,5	--	--
79,2	--	81,6	--	--
79,6	--	83,8	--	--
81,1	--	--	--	--
81,5	--	--	--	--
81,6	--	--	--	--
Valores medios:				
80,8	82,0	84,0	83,2	83,7

CONTENIDO EN SANGRE DE LOS PULMONES

(Relación Peso seco/Hemoglobina.)

CUADRO 14

Normales	Choque anafiláctico por inyección	Asma por pulverización con antígeno	Asma por pulverización con histamina	Asma por pulverización con acetilcolina
17,2	8,0	37,4	32,7	16,4
17,0	15,2	28,6	21,3	22,3
24,0	15,9	24,4	17,0	14,4
24,7	14,8	23,8	--	27,0
24,3	14,2	13,8	--	--
16,3	--	22,2	--	--
26,3	--	20,5	--	--
10,9	--	12,3	--	--
14,2	--	37,7	--	--
12,8	--	--	--	--
20,1	--	--	--	--
21,3	--	--	--	--
11,7	--	--	--	--
Valores medios:				
18,4	13,6	24,4	23,6	20

De este estudio se deduce que en el choque anafiláctico existe un aumento notable del contenido en líquidos de los pulmones, y como al mismo tiempo se observa un aumento en la cantidad de hemoglobina, se puede deducir que en el momento del choque el pulmón se ingurgita de sangre, mientras que el choque producido por la inhalación del antígeno aumenta el peso de los pulmones y su contenido en líquido, pero con disminución de la cantidad de hemoglobina, lo que supone una edematización del pulmón.

En trabajos todavía en curso, bajo la dirección del profesor JIMÉNEZ DÍAZ y con la colaboración de SEGOVIA, estamos estudiando en cobayas normales y en choque anafiláctico los cambios originados en el volumen del plasma y sangre total y su relación con los cambios en el volumen de la sangre de los pulmones, peso de los mismos y volumen.

En la tabla 15 reunimos los hallazgos obtenidos en más de 80 experiencias llevadas a cabo. Estas cifras han sido sometidas por el doctor SEGOVIA a un análisis matemático y encontrado que son significativas.

CUADRO 15

	Valor hematocrito %	Volumen de plasma %	Volumen de sangre animal %	Volumen de los pulmones %	Volumen sangre pulmones, c. c.	Relación peso animal a vol. de plasma	Relación peso animal a vol. de sangre	Rel. vol. sangre total a sangre pulmones %	Relac. peso total a peso pulmones %	Relac. peso pulmones a sangre pul'
Normales..	43,3	29,2	51,4	5,1	0,52	21,0	11,8	1,27	0,67	15,0
Choque..	46,1	28,2	53,0	15,0	1,38	20,0	10,7	2,60	0,77	27,4

De estos datos obtenidos podemos deducir que en choque anafiláctico del cobaya ocurren los hechos siguientes: *a*) un aumento del valor hematocrito, del cual ya hicimos mención; *b*) ligera disminución en el volumen del plasma y de la sangre circulante, como puede observarse comparando la relación del peso del animal con el volumen de sangre y plasma, respectivamente; *c*) un aumento considerable del volumen de los pulmones; *d*) un aumento del contenido de sangre de los pulmones, reflejado no sólo en la cifra absoluta, que se eleva de 0,52 en los normales a 1,38 en los animales en choque, sino lo que es más importante todavía, en la repartición porcentual entre la sangre total y la sangre de los pulmones, que de 1,27 se eleva a 2,60 en el choque; *e*) un aumento en el peso de los pulmones, y por último, *f*) un aumento porcentual del contenido en sangre de los pulmones en relación con su peso.

Estas investigaciones confirman totalmente las anteriores de que en choque anafiláctico existe un aumento del contenido en líquido de los pulmones y que este líquido es en su mayor parte, si no en su totalidad, sangre. Los resultados obtenidos en el choque histamínico son exactamente comparables a éstos.

En contra de la teoría de SCHMIDT (147) del edema de la mucosa y en favor de la teoría de AUER y LEWIS del espasmo (139 y 140) de la musculatura bronquial, se ha esgrimido siempre el efecto de la adrenalina, opuesto al de la histamina, y cuyos efectos en el choque anafiláctico son tan rápidos, que sería imposible explicar la desaparición de un edema de la mucosa en tan corto espacio de tiempo.

Ahora bien, la acción farmacológica de los distintos agentes que actúan en el choque anafiláctico ha sido sometido a una crítica por TSUJI y su escuela y por nosotros. MIYAQUI (149) ha estudiado la acción de los distintos fármacos sobre la musculatura bronquial de diferentes especies

animales (vaca, conejo, cobaya, etc.), así como también sobre las arterias y venas del pulmón y del mesenterio. De estas interesantísimas investigaciones se deduce que la histamina y la pilocarpina producen contracción de la musculatura bronquial, pero de estos dos fármacos, la acción de la pilocarpina es mucho más intensa que la de la histamina. La adrenalina y la atropina producen una relajación de la musculatura bronquial de la misma intensidad para cada una de estas drogas.

Si el choque anafiláctico se produjera por la contracción de la musculatura bronquial producida por la histamina, cabría esperar que la pilocarpina produjera en el animal el mismo efecto de insuflación pulmonar que produce la histamina. Pero en las investigaciones de estos autores se pudo observar que dosis fuertes de pilocarpina son incapaces de producir la menor insuflación pulmonar. Por otra parte, cabría también esperar que, dada su acción idéntica de relajación, en el choque anafiláctico o en el producido por la histamina, la atropina fuera tan eficaz como la adrenalina, y sin embargo es bien conocido en la clínica que la adrenalina es mucho más eficaz que la atropina.

Estas experiencias fueron comprobadas en estudios de pulmón aislado perfundido con diferentes fármacos. La histamina disminuye el flujo en la vena, al mismo tiempo que produce una gran disminución de la amplitud respiratoria y un aumento del peso del pulmón. La adrenalina igualmente produce una disminución del flujo venoso (por contracción de la arteria) de menor grado que el producido por la histamina y sin aumento del peso del pulmón y carece de todo influjo sobre la amplitud de los movimientos respiratorios.

Esta acción de los diferentes fármacos sobre la musculatura bronquial y de venas y arterias pulmonares se observa muy bien en el cuadro siguiente, tomado de TSUJI (75):

	Musculatura lisa de la arteria pulmonar	Musculatura lisa de la vena pulmonar	Musculatura lisa del bronquio
Histamina	1 : 2.500.000 Ligera contracción	1 : 10.000.000 Fuerte contracción	1 : 10.000 Ligera contracción
Pilocarpina	1 : 50.000 Ninguna acción	1 : 50.000 Ninguna acción	1 : 10.000.000 Fuerte contracción
Adrenalina	1 : 10.000.000 Fuerte contracción	1 : 500.000 Contracción débil	1 : 10.000.000 Fuerte relajación
Atropina	1 : 100.000 Ninguna acción	1 : 100.000 Ninguna acción	1 : 10.000.000 Fuerte relajación

Estas experiencias han sido confirmadas por ITO (150), haciendo un estudio radiológico de la circulación pulmonar en conejos con inyección de medios de contraste.

Estos autores piensan, basados en sus estudios, que el efecto de la

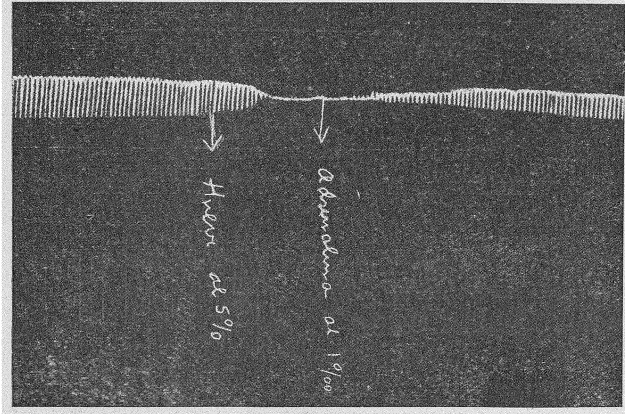


Fig. 12

histamina, peptona (la acción de la peptona sobre los preparados es igual a la de la histamina) y choque anafiláctico, sería el de producir una con-

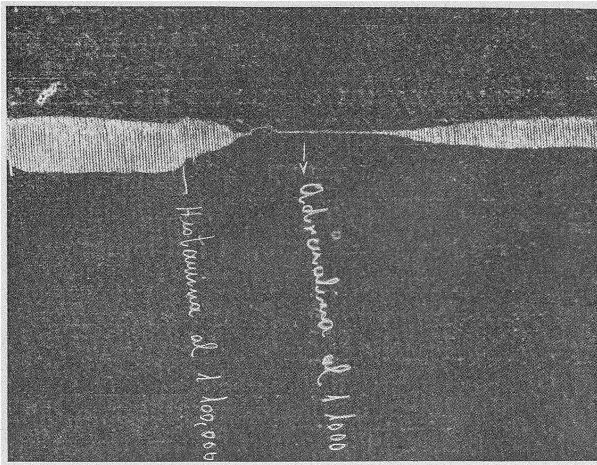


Fig. 13

tracción de las venas pulmonares con subsiguiente estasis y trasudación capilar y secundariamente la producción de un espasmo bronquial reflejo.

Por nuestra parte (151, 152, 153, 154 y 155), y sin conocimiento to-

davía de los trabajos de TSUJI y su escuela, emprendimos una serie de investigaciones encaminadas a esclarecer el mecanismo de acción de distintos fármacos, como la histamina y pituitrina, en el choque anafiláctico. En un primer grupo de experiencias realizadas sobre el pulmón aislado del cobaya, probamos el influjo sobre los movimientos respiratorios de diferentes drogas administradas por perfusión arterial; en ellas pudimos comprobar, como era de esperar, que la histamina, al igual que el antígeno en los animales sensibilizados, producía una disminución de la amplitud respiratoria, que llegaba en la mayoría de los casos a la completa abolición y que esta disminución o abolición podía ser contrarrestada por la acción de la adrenalina (figs. 12 y 13).

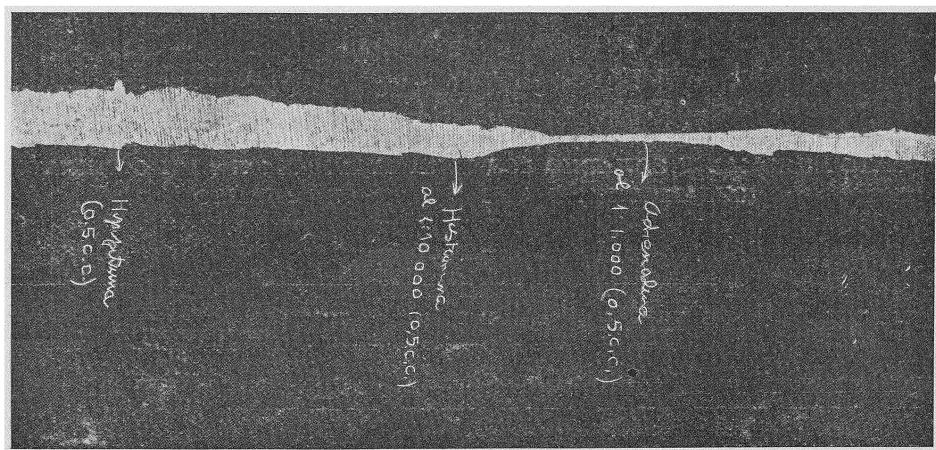


Fig. 14

La pituitrina no producía ninguna reducción de la amplitud de los movimientos respiratorios (fig. 14).

Por otra parte, perfundiendo el pulmón a través de la tráquea con solución de Ringer y dándole salida mediante cortes practicados en las bases pulmonares, pudimos estudiar los cambios del calibre bronquial por la magnitud del líquido recogido, manteniendo, como es natural, una presión constante de entrada. Mediante perfusión del círculo menor podíamos introducir medicamentos por esta vía y observar su efecto sobre el calibre de los bronquios. En estas experiencias comprobamos que la histamina, así como la pituitrina, disminuyen el tamaño de los bronquios y que esta acción no puede ser antagonizada por la adrenalina, mientras que si ésta es inyectada previamente no se observa un aumento del flujo, pero la ulterior inyección de histamina queda sin efecto (figs. 15, 16 y 17).

Estas experiencias demuestran claramente que dos drogas que en la clínica tienen efectos antagonistas, como son la pituitrina y la histamina, producen contracción del bronquio y que la adrenalina es capaz de pre-

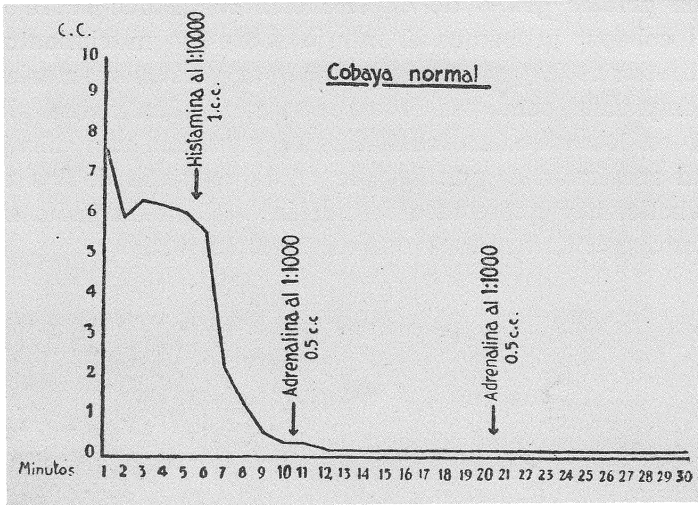


Fig. 15

venir la acción contractil de la histamina, pero que cuando es inyectada después de la histamina no tiene efecto antagonista y al mismo tiempo la adrenalina no produce relajación de la musculatura bronquial.

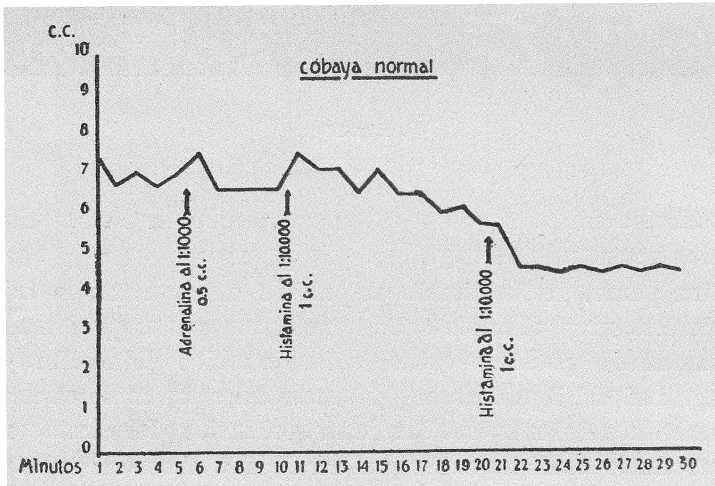


Fig. 16

A la misma conclusión llegamos (152) cuando en lugar de hacer la perfusión por la tráquea del pulmón aislado, medíamos con dispositivo especial la presión intrabronquial bajo el influjo de distintos medica-

mentos. Por esta vía se puede demostrar que tanto la pituitrina como la histamina producen un aumento de la presión intrabronquial, mientras que la adrenalina no tiene efecto depresor.

Estos estudios nos hicieron pensar que puesto que la adrenalina y la

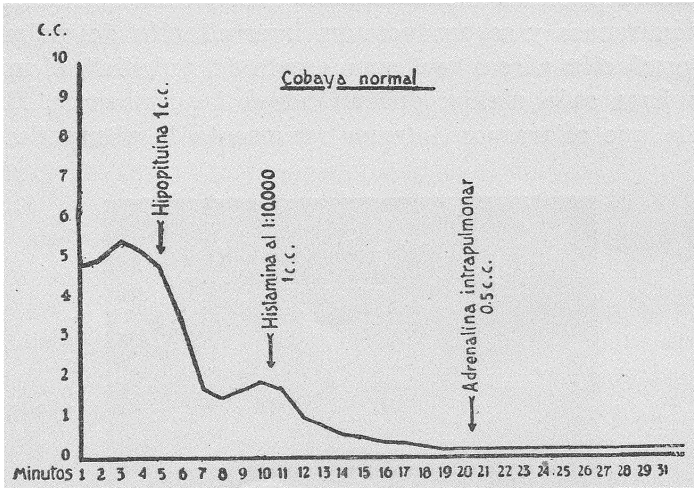


Fig. 17

pituitrina tienen un efecto similar, aunque de distinta intensidad, deben de actuar por un mecanismo distinto que el de relajación de la musculatura bronquial, ya que para la adrenalina no pudo ser observado este

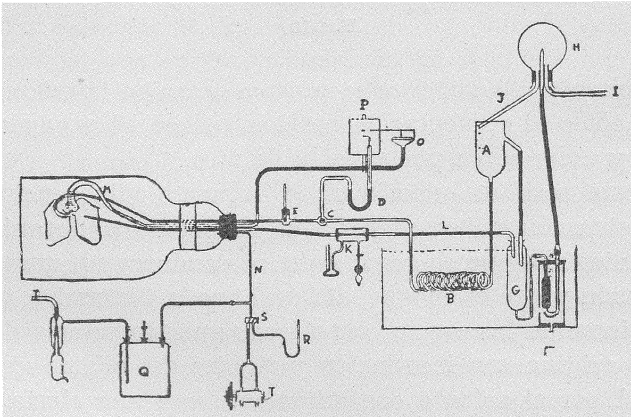


Fig. 18

efecto y la pituitrina tiene justamente un efecto broncoconstrictor. Basados en ello, pensamos que el efecto tiene que ser sobre la circulación menor. Esta presunción nuestra tuvo una confirmación ulterior (154), utilizando el dispositivo que se aprecia en la figura 18 y que nos

permitía registrar al mismo tiempo los cambios habidos en la presión del círculo menor y los de la tráquea. Al mismo tiempo el dispositivo nos permitía aumentar a voluntad la presión venosa y de esta manera comprobar el efecto de los cambios de dicha presión sobre el contenido aéreo. De esta manera pudo ser brillantemente demostrado que cuando aumenta la presión venosa y se produce una ingurgitación del pulmón, se origina una insuflación aérea, "enfisema agudo del pulmón", al mismo tiempo que se hace más rígido, dificultándose la espiración. En la figura 19, en la que el trazado inferior representa la altura de la presión

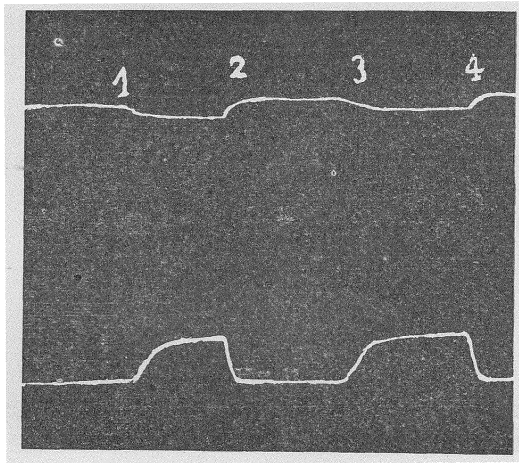


Fig. 19

venosa en el círculo y la superior la presión aérea en la tráquea, se observa muy bien cómo al aumentar la presión venosa se produce una disminución de la presión aérea por succión de aire.

De toda esta serie de experimentos llegamos a la conclusión de que la broncoconstricción no es seguro que se produzca durante el choque anafiláctico, mientras que es seguro que se produzca un aumento de sangre en el pulmón y que el choque, al igual que la histamina y la peptona, produce un cierre de las venas con el consiguiente estasis del pulmón y éste a su vez origina una insuflación y rigidez del mismo que serían suficientes quizá por sí solos o conjuntamente con una cierta contracción bronquial y el edema de la mucosa, para producir toda la sintomatología pulmonar del choque anafiláctico agudo del cobaya.

En apoyo de que la acción del choque anafiláctico se ejerce fundamentalmente en el territorio venoso, está el hecho de que cuando el antígeno desencadenante se inyecta por vía intraperitoneal, se produce en el cobaya, como ya ha sido observado por DALE (67) y ha sido confir-

mado por nosotros, en trabajos aún no publicados, una sintomatología y un cuadro anatomopatológico en todo semejante al choque anafiláctico del perro.

Esto quiere decir que cuando el antígeno se inyecta por vía intravenosa y alcanza primero el pulmón, es allí donde se producen los principales síntomas, pero cuando el antígeno se inyecta por vía intraperitoneal y es recogido por el territorio de la porta y conducido a través del hígado, es esta víscera y los territorios por debajo de la porta los que exhiben los síntomas del choque.

La escuela de TSUJI (75) ha mostrado que las venas pulmonares de los animales hervíboros son especialmente ricas en fibras musculares lisas y es sobre esta musculatura donde actúa el antígeno o las sustancias que por su intermedio se produzcan. El territorio venoso influenciado depende de la vía por donde penetra el antígeno y la sintomatología está en consonancia con el territorio venoso más profundamente afectado.

El órgano de choque en el cobaya no es la musculatura lisa bronquial, sino fundamentalmente la musculatura lisa de las venas.

La mayor parte de los síntomas secundarios observados en el choque anafiláctico del cobaya se explican fácilmente por esa afectación difusa del sistema vascular, por los fenómenos asfícticos producidos durante el choque y tal vez por una acción contractil sobre las fibras musculares de otros territorios, como el intestino y la vejiga urinaria.

* * *

Ya hicimos observar al describir la sintomatología del choque anafiláctico del conejo, que en este animal no se producía ingurgitación del pulmón y que la característica en él era un descenso de la presión arterial y el fracaso del ventrículo derecho.

AUER (156) observó que el corazón del conejo muerto en choque anafiláctico no respondía a los estímulos mecánicos ni eléctricos y fué el primero en pensar que en este animal se producían en el momento del choque lesiones de la musculatura cardíaca, principalmente del ventrículo derecho, que eran responsables del fracaso del mismo.

Este mismo autor, con ROBINSON (157), demostró modificaciones electrocardiográficas con gran constancia en el momento del shock, alteraciones que fueron confirmadas por HECH y WENGRAFF (158).

AIRILA (159) y COCA (15) observaron que los vasos pulmonares eran impermeables a presiones de agua superiores a la presión arterial normal, mientras las vías aéreas eran perfectamente permeables. Estas investigaciones fueron más tarde comprobadas por DRINKER y BRONFEM-BRENNER (160) los cuales demostraron que el fracaso circulatorio es secundario a la obstrucción de las arteriolas pulmonares. Estos trabajos

recibieron ulterior confirmación con los estudios de FRIEDBERGER y SEIDEMBERG (161), que demostraron cómo en la oreja aislada de conejo perfundida la adición del antígeno provocaba intensa contracción arteriolar y consiguiente disminución del flujo.

GROVE (162) demostró que tiras preparadas de carótidas de conejos sensibles, sumergidas en baño de perfusión, son capaces de contraerse cuando se les agrega el antígeno.

Posteriormente ABELL y CHENCK (163) han señalado que en el choque anafiláctico del conejo se produce una contracción arteriolar generalizada, es decir, no exclusivamente en las arteriolas pulmonares, si bien la contracción en este territorio, por su mayor importancia vital, es la que da lugar a la aparición de la sintomatología.

En virtud de estos trabajos debemos admitir que el choque anafiláctico del conejo está producido por una contracción arteriolar generalizada que tiene su máxima expresión en la contracción de las arteriolas pulmonares, lo que origina una hipertensión en el círculo menor e hipotensión en el mayor como consecuencia de la no repleción de la aurícula y ventrículo izquierdo por falta de aporte de la sangre pulmonar. La primera fase de hipertensión, observada en los momentos iniciales de la inyección del antígeno, estaría determinada por la contracción arteriolar generalizada, a la cual sigue la segunda fase de hipotensión, realizada mediante el mecanismo que dejamos señalado.

La no respuesta a la adrenalina en el choque anafiláctico de este animal observada por SCOTT y BRETON (164) se debe sin duda a que esta droga actúa también, como va ha quedado mencionado en los trabajos de TSUJI (75), produciendo una contracción de las arteriolas y capilares.

Mejor estudiados que los fenómenos de la anafilaxia general del conejo han sido los fenómenos de anafilaxia local, que con tanta facilidad se producen en este animal y que se conocen con el nombre de fenómeno de ARTHUS (165). Este autor observó que si se practicaba inyección de un antígeno (suero de caballo o de cerdo) en la piel del abdomen de un conejo por espacio de varios días consecutivos, las tres o cuatro primeras inyecciones apenas dejaban como señal más que un ligero enrojecimiento e hinchazón de la piel, pero en las subsiguientes inyecciones se producía un especial apergaminamiento de la piel, con inyección de las zonas periféricas caracterizado por enrojecimiento, hinchazón y hemorragia que aparecían en unas horas en el sitio de la inyección. A los dos o tres días se formaba una costra rojiza, seca, que al desprenderse daba lugar a una ulceración de la piel. Este mismo autor hizo un detenido estudio histológico de los cambios aparecidos en estas condiciones en la piel, como consecuencia de una inyección de antígeno en un animal previamente sensibilizado, estudios posteriormente confirmados y ampliados por numero-

sos autores, y muy particularmente por RÖSSLE (166), GERLACH (167), KLINGE (168), BERGER y LANG (169), PAGEL (170) y ASCHOFF (171), etc.

Aunque no entra en nuestro propósito hacer una descripción detallada de las alteraciones anatomopatológicas de los fenómenos alérgicos, sí debemos dejar sentado aquí, a grandes rasgos, los caracteres fundamentales de estas lesiones, ya que juegan un papel importante en la identificación de una determinada lesión como de naturaleza alérgica.

La inyección local del antígeno en un animal previamente sensibilizado provoca la aparición de una serie de lesiones que tienden a impedir la reabsorción del antígeno y a eliminarlo. Estas lesiones son las siguientes: en el tejido conjuntivo adyacente al sitio de la inyección (conjuntivo subcutáneo e intersticios musculares) se produce un hinchamiento de las fibras colágenas con hialinización de las mismas, que da lugar a formación de focos de masas hialinas rodeados o no por leucocitos necrosados. Alteraciones de los vasos en los alrededores del lugar de la inyección se observan en forma de trombosis de los pequeños y grandes vasos, así como necrosis parcelar de las arteriolas precapilares y de las venas postcapilares, necrosis que se acompañan de hinchazón y quizá proliferación del endotelio al mismo tiempo que de un acúmulo de leucocitos en los espacios perivasculares. En determinadas zonas se producen necrosis de los vasos que en unas partes están repletos de leucocitos y en otras se muestran vacíos con adosamiento de plaquetas (trombosis hialina). En el tejido subcutáneo próximo al sitio de la inyección aparece un aumento de leucocitos, fundamentalmente de eosinófilos. Frecuentemente se observan hemorragias cutáneas y necrosis celular consecutiva a los trastornos circulatorios producidos por el estasis vascular.

En opinión de la mayoría de los autores que han estudiado estas alteraciones histológicas, ninguno de estos fenómenos aislados puede considerarse como específico, ya que la especificidad del carácter alérgico la proporciona el conjunto de los fenómenos acaecidos, la rapidez de aparición y sobre todo el acúmulo de eosinófilos en las proximidades del foco.

* * *

Ya dijimos al hablar de la sintomatología de la anafilaxia en el perro que estaba principalmente ligada a dos fenómenos fundamentales: el primero, la brusca caída de la presión arterial, y el segundo, la gran congestión del hígado y vísceras abdominales.

La observación de estos hechos indujeron a los investigadores a buscar una explicación plausible para estos fenómenos. BIEDL y KRAUS (41) sugieren que la inyección del antígeno daba lugar a la liberación de sustancias activas de la leptona, y éstas, a su vez, originarían una deprimición de la actividad de las terminaciones vasoconstrictoras

del esplácnico. En apoyo de su teoría adujeron que la adrenalina, que actúa sobre dichas terminaciones vasomotoras del esplácnico, se muestra poco eficaz para restaurar la hipotensión producida por el choque y, por el contrario, el cloruro bórico, que tiene acción directa sobre las fibras musculares lisas de los vasos, daba lugar a un aumento de la presión arterial en los animales chocados.

PEARCE y EISEMBREY (172) pudieron demostrar que el choque se producía en los animales decapitados y con la médula espinal destruida, lo que descarta la existencia de todo influjo central en la hipotensión de estos animales.

Las investigaciones de MANWARING (173) demostraron que la exclusión del hígado de la circulación antes de la inyección del antígeno impide el choque anafiláctico. DENECKE (174) demuestra que en perros con fístula de Eck es imposible conseguir se hagan sensibles, mientras que si a perros normales se les practica una fístula de Eck al final del período de incubación de la sensibilización, entonces sí se da lugar al desencadenamiento de los síntomas de choque por la reinyección del antígeno. Perros con fístula de Eck invertida, si se les prepara mediante la inyección directa del antígeno en la circulación del hígado, desencadenan el choque ante la reinyección y este choque es tanto más intenso cuanto mayor fué la cantidad de albúmina que pasó por el hígado durante la sensibilización. Estas investigaciones parecían demostrar que el hígado era absolutamente necesario para producir la sensibilización del animal.

WEIL (175) pensó que el aumento de volumen del hígado no era la consecuencia de una parálisis en el territorio esplácnico, como sostenían BIEDL y KRAUS, sino determinado directamente por la acción del antígeno sobre la célula hepática, y apoyaba esta hipótesis en los siguientes hechos: a) que en los animales chocados, si la autopsia se practica dentro de la primera hora después de la inyección del antígeno, sólo el hígado se encuentra congestivo, pero no las restantes vísceras, mientras que el estómago e intestino mostraban un contenido en sangre menor que el de los animales normales. Si se tratase de una parálisis del esplácnico, era de esperar que la congestión del hígado y de las demás vísceras marchasen paralelos. El trató de comprobar su hipótesis inyectando antígeno directamente en el hígado por debajo de la cápsula y comprobó que ello daba lugar a una congestión inmediata en el sitio de la inyección. Si se hacía la inyección intraparenquimatosa, se producía también una congestión, pero sólo del lóbulo inyectado, lo que parecía comprobar que efectivamente no se trataba de un mecanismo vasomotor.

Muy importantes para el esclarecimiento del choque anafiláctico en el perro han sido las investigaciones de MANWARING y col. (176 y 177), por

un lado, y las de MAUTNER y PICK (83), por otro. En una serie de trabajos del primero con sus colaboradores, con vistas a localizar el sitio de la reacción en la anafilaxia del perro, pudieron comprobar que la ligadura de los vasos abdominales impedía la aparición del choque, y entonces emprendieron una serie de experiencias operatorias encaminadas a investigar cuál de los órganos abdominales era el responsable de esta acción. Así llegaron a la conclusión de que el hígado excluido impedía los síntomas del choque. La interpretación dada por estos autores a los fenómenos anafilácticos en el perro, es de que se producían unas sustancias que darían lugar a un aumento brusco de la permeabilidad de los sinusoides y por tanto se produciría un edema brusco con un gran hinchamiento del parénquima que originaría un aumento de la presión tisular, suficiente para producir una constricción mecánica de los sinusoides. Puesto que ellos habían demostrado que en el choque anafiláctico se producía un espesamiento de la sangre, este aumento de la viscosidad sanguínea contribuiría al estasis de los sinusoides y venas hepáticas, ya estrechadas por la hipertensión tisular. En apoyo de esta hipótesis estaría el hecho, demostrado por estos autores, de que el peso neto del hígado, excluyendo el peso de la sangre que contiene, aumentaba en más de un 95 por 100 en los primeros momentos del choque, lo que habla en favor de un edema intersticial. El estasis producido en el hígado produce la congestión de las vísceras abdominales, especialmente del estómago e intestino, y por otra parte, la disminución del aporte sanguíneo en el círculo menor origina la intensa caída de la presión arterial.

Se ha calculado que el hígado de los animales muertos en choque contiene de un 30 a un 60 por 100 de la sangre circulante.

MAUTNER y PICK (83) encontraron en experiencias de perfusión del hígado aislado con sustancias productoras de choque, que el hígado de los carnívoros, en los cuales se produce una caída brusca de la presión arterial, mostraba una gran congestión y ensanchamiento de los capilares del hígado por cierre de la vena hepática, mientras que en los herbívoros no se producía esta contracción de la musculatura de la vena hepática y por lo tanto faltaba su consecuencia, la congestión del hígado.

Esta hipótesis de la venoconstricción, ya esbozada por MAUTNER y PICK (83), ha encontrado su mayor defensor en SIMONDS (179), el cual, haciendo un estudio del comportamiento de las presiones en la vena porta, yugular y carótida del perro durante el choque producido por la peptona, pudo comprobar una caída acelerada de la presión arterial por debajo de los 30 mm. de Hg., una caída simultánea de la presión en la vena yugular y un aumento considerable en la presión de la vena porta, al mismo tiempo que se observaba un aumento del flujo de linfa por el conducto torácico, hecho que ya había sido observado por HEIDENHEIM

en 1891 y por STARLING en 1896. Al mismo tiempo que estos fenómenos, se observa un gran aumento de volumen del hígado, por acúmulo de sangre en este órgano, y a la hora de la inyección de peptona, una congestión intensa con hemorragia de la mucosa intestinal.

Para encontrar una explicación a todos estos fenómenos y basados en su hallazgo con AREY (180), de que la vena hepática del perro tiene una musculatura lisa muy desarrollada y superior a la de otros muchos animales estudiados, pensaron que el choque anafiláctico del perro como la respuesta a la inyección de peptona se producía por una constricción de las venas hepáticas que daría lugar a un estasis hepático y al mismo tiempo por la enorme retención de sangre en el territorio de la porta, a una falta de repleción en el círculo mayor que originaría una caída brusca de la presión arterial. Contra esta hipótesis de SIMONDS objetó MANWARING que ella presumía que los vasos hepáticos adquirirían durante la sensibilización propiedades que no tenían los otros vasos. Pero en la actualidad esta objeción carece de valor, ya que hoy sabemos que muy probablemente el choque anafiláctico no se realiza de la unión directa antígeno-anticuerpo, sino sólo a través de las sustancias liberadas de esta reacción y serían estas sustancias vasoconstrictoras las que actuando en el sitio de más desarrollo muscular producirían (en este caso venas hepáticas) el estrechamiento de las mismas con el subsiguiente desencadenamiento de la congestión hepática y el descenso de la presión arterial.

Como ya dijimos al hablar de la teoría histamínica, las investigaciones de ROCHA y SILVA prestan un gran apoyo a que la sustancia liberada en el hígado sea la histamina, bien por el mecanismo preconizado por este autor o por otro cualquiera.

La hipótesis de SIMONDS, evidentemente explica todos los síntomas del choque en el perro, y en cuanto a la mayor riqueza de las venas hepáticas en fibras musculares lisas, han sido confirmados recientemente por trabajos de la escuela de TSUJI (75).

Sin embargo, conviene recordar aquí que también en el cobaya, cuando el antígeno se introduce por vía intraperitoneal, se desencadena una sintomatología muy parecida a la del choque en el perro, sin que hasta ahora, que sepamos, se haya podido demostrar que las venas hepáticas del cobaya sean especialmente ricas en fibras musculares lisas. Es por ello, y teniendo en cuenta el carácter de venenos capilares que tienen las sustancias liberadas en el choque o las capaces de producir fenómenos anafilactoides, por lo que no creemos sea necesario una venoconstricción específica de ~~las venas hepáticas para explicar el desencadenamiento de todos los fenómenos, y si recordamos la precocidad con que según MANWARING se produce el edema hepático, y por otra parte recordamos la producción aislada de un tal edema en los trabajos de WEIL, nos parece~~

más lógico admitir que lo fundamental es el estasis capilar con aumento de permeabilidad y edema intersticial del parénquima hepático y que, como consecuencia de él, se desencadena el resto de los fenómenos.

Quizá el mecanismo de desencadenamiento del choque anafiláctico en los distintos animales no sea tan diferente como a primera vista parece, sino determinado fundamentalmente por la distinta receptividad del animal para las noxas en él producidas. Tal vez el mecanismo íntimo de estos fenómenos esté ligado al desplazamiento de los depósitos sanguíneos, problema al que dedicamos nuestra atención actualmente, sin que por el momento podamos dar todavía conclusiones definitivas.

ANAFILAXIA EN EL HOMBRE.

Hasta ahora nos hemos venido ocupando de los fenómenos de hipersensibilidad que ocurren en los animales de experimentación consecutivos a la inyección de un antígeno heterólogo, y en el capítulo próximo vamos a ocuparnos de los fenómenos alérgicos, fenómenos que han sido observados en la especie humana. Por ello creemos útil intercalar entre este capítulo y el venidero los fenómenos que se observan en el hombre cuando, al igual que el animal de experimentación, es inyectado con una proteína heteróloga, ya que de la manera de reaccionar el hombre a los estímulos que ya han sido estudiados en los animales, como choque anafiláctico, podemos deducir enseñanzas para la interpretación de los fenómenos alérgicos, que al fin de cuentas éstos representan la reacción anormal a estímulos en la mayor parte de las veces de naturaleza antigénica.

La introducción de la seroterapia por VON BEHRING en 1890 ha hecho que el hombre se constituya en sujeto de experimentación de los fenómenos anafilácticos, en una medida que casi no es sobrepasada por las experiencias en animales de laboratorio.

Ya desde las primeras observaciones consecutivas a la inyección de sueros heterólogos, se pudo comprobar que tal proceder no era tolerado sin protestas por parte del organismo. Ya HEUBNER y BOKAY (181), en el año 1894, interpretaron que los fenómenos consecutivos a la inyección de suero equino antitóxico, no eran debidos a su contenido en antitoxina, sino a propiedades tóxicas de los mismos, independientes de éstas. Un año más tarde, JOHANNESSEN (182), en 1895, pudo demostrar que estos fenómenos de intolerancia sérica se podían producir con suero normal de caballo.

A VON PIRQUET y SCHICK (4) se debe un estudio completo y detenido de la sintomatología que se desarrolla como consecuencia de las inyecciones de suero y que desde entonces se conoce con el nombre de enfer-

medad del suero, así como a un intento de explicar la patogenia de este síndrome.

Ya, pues, desde los primeros trabajos se observa un distinto comportamiento entre el hombre y los animales de experimentación frente a la sensibilización a antígenos heterólogos. En éste, como ya ha sido reiteradamente relatado, los síntomas de hipersensibilidad, choque anafiláctico en sus distintas modalidades, no se manifiestan sino cuando a un animal previamente tratado se le reinyecta el antígeno que fué utilizado para su preparación, mientras que en aquél observamos fenómenos de respuesta anormal ya a la primera inyección del antígeno.

No es nuestro propósito hacer una descripción minuciosa y detallada de la sintomatología de la enfermedad del suero en el hombre, sintomatología de sobra conocida y a la cual, por nuestra parte, nada podemos añadir. Pero sí nos interesa hacer resaltar que la inmensa mayoría de los síntomas de la enfermedad del suero se presentan en la piel; es más, podíamos decir que no hay enfermedad del suero en que ésta no esté afectada, en mayor o menor grado, pudiendo faltar el resto de los síntomas (fiebre, infartos ganglionares, afección articular, etc.), pero casi nunca los fenómenos cutáneos.

La existencia de esta sintomatología cutánea establece una clara diferencia entre la anafilaxia en el animal de experimentación y la anafilaxia humana. Ahora bien, ¿es la enfermedad del suero un fenómeno anafiláctico determinado por una reacción antígeno-anticuerpo? La respuesta a esta pregunta es una premisa fundamental para aceptar que los fenómenos cutáneos establecen un hecho diferencial entre la anafilaxia humana y la animal. Para identificar la enfermedad del suero como fenómeno anafiláctico debemos nosotros exigir que en dicha enfermedad se produzcan anticuerpos y que éstos, al reaccionar con el antígeno, sean los causantes directos o indirectos de los fenómenos observados en la clínica.

Que en la enfermedad del suero existen anticuerpos fué ya demostrado por HAMBURGER y MORO (183), los cuales interpretaron la sintomatología de la enfermedad del suero como producida por una precipitación del antígeno por el anticuerpo y cuya precipitación daba lugar a la obstrucción de los capilares, que serían los responsables de la sintomatología.

Los trabajos posteriores parecían demostrar que no había relación entre la existencia de anticuerpos en suero (precipitinas) y la presentación de la enfermedad, y así, por ejemplo, FRANCIONE (184) por un lado y WELLS (185) por otro, demostraron la existencia de precipitinas en sujetos inyectados con suero, pero que no habían exhibido sintomatología.

Son fundamentales a este respecto los trabajos de LONGCOPE y RAC-

KEMAN (186), así como los de MACKENZIE y LEAKE (187), a los cuales debemos el estudio más detenido que se ha hecho sobre la relación existente entre la presencia de precipitinas en la sangre circulante y la presentación de síntomas de enfermedad del suero e igualmente la persistencia del antígeno inyectado y su relación con el anticuerpo y la enfermedad. De los trabajos de estos autores se deduce que la cantidad de precipitinas circulantes alcanza su máximo en los últimos días de la enfermedad del suero, para descender lentamente después de la terminación de la sintomatología. El contenido en antígeno de la sangre se mantiene alto durante el período de incubación de la enfermedad y sólo decrece de una manera brusca cuando hacen su aparición las precipitinas en cantidad considerable. Igualmente pudieron comprobar en sujetos que previamente habían sido inyectados con suero de caballo, que se producía una aparición muy rápida de precipitinas y una caída brusca del contenido de antígeno del suero.

LONGCOPE y RACKEMAN (186) encontraron en 19 casos de enfermedad del suero, 11 casos con precipitinas, y en dos enfermos inyectados con suero, pero sin enfermedad, no pudieron demostrar la existencia de precipitinas. TUFT y RAMSDALL (189) confirmaron la existencia de precipitinas en los sujetos de enfermedad del suero y su ausencia cuando no se presentaba la enfermedad. Igualmente COOKE y SPAIN (190) encontraron precipitinas en dos casos de sus cuatro de enfermedad del suero.

Parece, pues, deducirse de las investigaciones mencionadas, que el antígeno desaparece rápidamente de la sangre a medida que el anticuerpo hace su aparición en gran cantidad. Este hecho ha sido también demostrado por RAMON y FALCHETTE (191) en el conejo, comprobando que la eliminación del suero se hace con una gran rapidez, juzgado por el descenso del título de antitoxina del mismo, cuando a un animal que había sido previamente inyectado con suero antitetánico se le repite la inyección con catorce días de intervalo.

En las investigaciones citadas de MACKENZIE y LEACKE (187), en sujetos a los cuales se les había inyectado una gran cantidad de suero de una sola vez y no presentaban enfermedad sérica o ésta era muy atenuada, comprobaron una falta de precipitinas o su presentación muy fugaz, al mismo tiempo que una gran persistencia del antígeno en la sangre circulante, que podía ser demostrado de 52 a 67 días después de la administración de estas grandes cantidades de suero.

Estos mismos autores comprueban también que la aparición de precipitinas puede ser muy fugaz y pasar desapercibidas cuando se hace una sola determinación de las mismas. Muchos de los datos existentes en la literatura de no existencia de precipitinas durante la enfermedad del suero se deben a que la sangre no fué tomada en el momento oportuno

y no se repitió la investigación en diferentes períodos de tiempo para poderla poner de manifiesto.

Muy interesantes han sido los intentos de transmisión pasiva de la enfermedad del suero a los animales de laboratorio. LONGCOPE y RACKEMAN (186) pudieron hacer la transmisión pasiva al cobaya una o más veces en 11 de 12 sujetos con enfermedad del suero, mientras que en tres que no tuvieron la enfermedad, pero que habían sido inyectados, no lograron transmitirla pasivamente. La duración de los anticuerpos transmisibles al cobaya es de corta duración; no obstante, los mismos autores obtuvieron reacción positiva en cinco casos de 10, a los 72 días después de la administración de 40 c. c. de suero de caballo administrado por vía intrarraquídea.

TUFT y RAMSDELL (189) pudieron demostrar la anafilaxia pasiva en 14 de 25 sueros estudiados; en 10 casos que no se logró la transmisión pasiva, no se pudo demostrar tampoco la existencia de precipitina; en seis casos existía una relación estrecha entre el título alto de precipitinas y la transmisión pasiva, y en siete, en que el título de precipitinas estaba por debajo del 1:10, no se logró la transmisión pasiva.

Por lo tanto, parece existir una relación bastante estrecha entre el contenido de precipitinas en el suero y su capacidad para sensibilizar al animal. La transmisión pasiva no se conseguía hasta que la enfermedad del suero estaba avanzada o acababa de terminar, y mientras que el promedio de presentación de la enfermedad en sus casos era del cuarto al octavo día, la aparición de los anticuerpos transmisibles era entre los días décimo y décimoquinto, después de la inyección del suero. COOKE y SPAIN (190) demostraron también en sus cuatro casos la transmisión pasiva de los anticuerpos.

Por otra vía se pudo también demostrar la existencia de anticuerpos en la enfermedad del suero, y fué mediante la transmisión pasiva a lo Praustnitz-Küstner. Esta posibilidad fué demostrada por COOKE y SPAIN (190) en sus cuatro casos ya mencionados. En relación con el contenido de precipitinas, estos autores demostraron que el P. K. era positivo en dos casos en que no existían precipitinas en el suero. Posteriormente, TUFT y RAMSDELL (189) aportaron un estudio muy detenido del P. K. y su relación con los otros anticuerpos, demostrando que existe una estrecha relación entre la transmisión pasiva humana y la existencia de otros anticuerpos en la enfermedad del suero, con la sola diferencia que la transmisión pasiva al hombre sería una reacción mucho más sensible que la determinación grosera de precipitinas en el suero.

Como ya dijimos anteriormente, el antígeno de Forssman está presente en el suero de caballo y cabría esperar que contra él se formasen anticuerpos que puedan tener relación con la enfermedad del suero. HAN-

GANUTZIU (192) demostró en 12 casos de enfermedad del suero la presencia de anticuerpos heterófilos para los glóbulos rojos del carnero, caballo, cobaya, conejo, ternera y cerdo. Posteriormente DEICHER (193) comprobó en numerosos pacientes inyectados con suero de caballo la existencia de aglutininas para los glóbulos rojos del carnero. Los estudios de DAVIDSOHN (194) demostraron que en los casos de enfermedad del suero el título de anticuerpos heterófilos suele estar elevado, encontrando en 21 casos títulos entre 1:4 y 1:64; en 450 casos sin historia previa de enfermedad del suero, sólo en un 4,2 por 100 se encontraron títulos bajos hasta la dilución 1:4.

SMEALL (195) reúne en un trabajo la experiencia de seis autores que estudian en varios miles de casos el contenido de estos anticuerpos en sujetos normales, encontrando que la mayoría de ellos no aglutinan los glóbulos rojos del carnero o lo hacen a títulos muy bajos y sólo excepcionalmente se encuentran títulos de 1:64.

Una investigación posterior de DAVIDSOHN (196) demuestra que la inmensa mayoría de los pacientes con enfermedad del suero tienen un aumento de anticuerpos heterófilos y que el tanto por ciento de los sujetos que reaccionan con enfermedad es seis veces mayor en los que tenían aglutininas heterófilas antes de la inyección de suero que en los que no las tenían.

Posteriormente se ha podido demostrar que los anticuerpos heterófilos del suero normal son de tipo Forssman y distintos de los aparecidos en los sujetos inyectados con suero de caballo y de los que aparecen en la mononucleosis infecciosa o fiebre ganglionar. Las aglutininas del suero normal son absorbidas por el extracto de riñón de cobaya, pero no por los glóbulos rojos de buey, mientras que las aparecidas en la enfermedad del suero se absorben por ambos y las de la mononucleosis infecciosa solamente por los glóbulos rojos de buey.

Probablemente este anticuerpo heterófilo que aparece en la enfermedad del suero no es el anticuerpo de Forssman, pero es también de naturaleza heterogénica y probablemente guarda relación con el anticuerpo reaccionante de la piel, del cual nos vamos a ocupar seguidamente.

MOSS (197) fué el primero en llamar la atención sobre la importancia de la reacción intradérmica en los sujetos que previamente habían recibido una inyección de suero heterólogo. Posteriormente HAMBURGER y POLLAK (198), así como MICHEILLS (199) y COWIE (200) estudiaron la velocidad de aparición de esta reacción intradérmica en los sujetos inyectados con suero de caballo, pudiendo demostrar que la reacción aparece por primera vez al quinto día de la inyección y persiste durante años, y que dicha reacción no es posible ponerla de manifiesto en el momento de la enfermedad, pero reaparece una vez pasada ésta.

LONGCOPE y RACKEMAN (186) utilizan para la inyección intradérmica diluciones bajas de suero, comprobando su aparición entre quince y veinte días después de la inyección y es positiva también en sujetos inyectados, pero sin que presenten síntomas de la enfermedad del suero. SUTLIFF (201) comprueba que a las tres semanas casi todos los sujetos inyectados dan ya una reacción positiva. MACKENZIE (202) piensa que esta reacción no es específica, ya que se podían comprobar reacciones cruzadas con el suero de carnero, conejo y pollo y en algunos casos la reacción heteróloga era más fuerte que la homóloga.

También sensibilizando a niños sanos con albúmina de huevo ha demostrado TEZNER (203) la aparición de reacciones cutáneas, primero tardíamente y más adelante inmediatas. Por otra parte, GYÖRGY, MORO y WITEBSKY (204) comprobaron la existencia de desviación de complemento, tanto en las zonas de la derecha como en las de la izquierda, en niños normales inyectados con clara de huevo, es decir, que se comportan igual que el conejo sensibilizado.

Hemos visto que como consecuencia de la inyección de un antígeno heterófilo se desarrollan en el hombre una serie de anticuerpos que son demostrables por distintas vías y que estos anticuerpos son: precipitinas, anticuerpos heterófilos, anticuerpos sensibilizantes de la piel y anticuerpos que desvían el complemento. Independientemente de estos anticuerpos y sin que podamos atribuirlo a la existencia de los mismos, se pone de manifiesto una hipersensibilidad de la piel frente a la inyección de antígeno. Por otra parte, la transmisión pasiva de la enfermedad sérica puede ser lograda en los animales de laboratorio y el anticuerpo responsable de esta transmisión pasiva está estrechamente relacionada con el contenido en precipitinas del suero utilizado.

¿Cómo se explica la sintomatología de la enfermedad del suero? La primera explicación dada por v. PIRQUET y SCHICK (4) es la de que el antígeno daría lugar a la formación de anticuerpos y una vez alcanzado cierto grado, lo que justificaría el período de incubación de la enfermedad, éstos reaccionarían con el antígeno aún circulante, dando lugar a un fenómeno de anafilaxia, en el sentido de fenómenos desencadenados por reacción antígeno-anticuerpo. Esta teoría fué aceptada por SCHMIDT y puesta en consonancia con los conocimientos más recientes sobre la anafilaxia experimental en los animales. Existen sin embargo algunos hechos difíciles de explicar por la teoría de v. Pirquet y Schick, como ya hemos dejado dicho, y en esencia son los siguientes: La existencia de precipitinas en sujetos inyectados, pero que no manifiestan la enfermedad del suero, y la no existencia de precipitinas circulantes en sujetos que padecen la enfermedad. Contra la primera objeción puede argumentarse que, como sabemos por la experiencia, en la anafilaxia no son los anti-

cuerpos circulantes los que tienen mayor importancia en el desencadenamiento de la reacción antígeno-anticuerpo, sino los anticuerpos fijos en las células. Y en cuanto a la segunda parte, que, como ha sido demostrado por LANGCOPE y RACKEMAN, MACKENZIE y LEAKE, el no hallazgo de precipitinas es debido a que la sangre no fué tomada en el momento óptimo y a que no se reiteró la investigación lo suficiente para descubrir la existencia de las mismas de una manera pasajera. También puede aducirse que el hecho de que el sujeto no tenga precipitinas en la sangre circulante en el momento de la enfermedad del suero no quiere decir que estos anticuerpos no existan fijos en las células, pues ya hemos visto que el aumento de precipitinas en la sangre circulante es justamente máximo al final de la enfermedad o en los primeros días de la convalecencia y no justamente al principio de la misma. La presencia de precipitinas circulantes no indica más que el hecho de su formación por el organismo humano, pero no nos da idea de la cuantía de los anticuerpos fijos en las células, que son los fundamentales en la anafilaxia.

Por otra parte, es bien conocido el hecho serológico de que un exceso de antígeno inhibe la presentación de precipitación, hecho bien estudiado por HEIDELBERGER y que explica los fenómenos de zona de las reacciones serológicas. El exceso de antígeno produce la redisolución del precipitado. Cabría, pues, pensar que en una parte de los casos en que no se han podido demostrar precipitinas, a pesar de la existencia de síntomas de enfermedad, fuera el exceso de antígeno el responsable de esta aparente no existencia. Sin embargo, dado el paralelismo entre la precipitación "in vitro" y la transferencia pasiva a los animales de laboratorio, no parece muy plausible esta explicación.

KALLET (205) pensó, basado en las experiencias inyectando suero de caballo intradérmicamente en las que se producía al cabo de siete días una reacción en el sitio de la inyección, que los anticuerpos formados durante este tiempo reaccionaban "in situ" con el antígeno fijo en las células. En contra de la hipótesis de PIRQUET y SCHICK, LONGCOPE y RACKEMAN, MACKENZIE y LEAKE, pensó que no eran los anticuerpos fijos en las células los que reaccionaban con el antígeno circulante, sino, por el contrario, los anticuerpos circulantes los que reaccionarían con éste.

Voss (206 y 207) hizo una serie de experiencias que parecían estar conformes con esta teoría; extrajo suero de convalecientes de niños que habían padecido la enfermedad del suero y se lo inyectaba intravenosamente a otros niños en el período de incubación de una posible enfermedad del suero, y observó los siguientes hechos: Cuando al día siguiente de la inyección de suero equino se administra un c. c. de suero de convaleciente por vía intravenosa se observa una reacción local pasajera en el sitio de la inyección. Si al día siguiente se administran cuatro c. c. por

vía intravenosa, se vuelve a repetir la reacción, aunque de menor intensidad. Más tarde ya no vuelve a reaccionar el niño a nuevas inyecciones de suero de convaleciente. Pero si en el cuarto día del presunto período de incubación de la enfermedad del suero se inyectan por vía intravenosa cinco c. c. de suero de convaleciente, la enfermedad hace explosión a los pocos minutos, pero es de corta duración, ya que a las tres horas sólo resta una pequeña fiebre. Al día siguiente brota un exantema sérico sin urticaria ni manifestaciones generales. La inyección de suero de convaleciente en el acmé del exantema sérico espontáneo modifica el curso de la enfermedad unas veces, y otras no lo influencia para nada.

Estas experiencias demuestran que la inyección del suero de convaleciente hace aparecer la enfermedad del suero en todos los casos, y puesto que se observa ya al final del primer día una urticaria localizada y al cuarto una urticaria generalizada acompañada de fenómenos generales, hace suponer que el anticuerpo suministrado por vía intravenosa reacciona con el antígeno fijo, primeramente en el mismo sitio de la inyección del suero de caballo, y más tarde, cuando el antígeno se ha generalizado y fijado en otros territorios orgánicos, se producen síntomas generalizados. De estas experiencias se deduce que en el hombre quizá tenga una mayor importancia la anafilaxia inversa que el mecanismo habitual en los animales de laboratorio.

Por otra parte, este mismo autor ha comprobado el hecho interesante de que si se inyecta a un sujeto normal en distintas zonas de la piel sueros de vaca, carnero y caballo y ocho horas más tarde se inyecta por vía intravenosa suero de convaleciente de sujetos con enfermedad del suero, las tres zonas de la piel reaccionan con la misma intensidad, y que ello no es debido a un fenómeno de paraalergia lo demuestra el hecho de que suprimiendo el suero de caballo en la sensibilización intradérmica, los otros dos siguen reaccionando. Esta investigación está de acuerdo con las ya anteriormente reseñadas y vendría a demostrar que el anticuerpo heterófilo puede tener importancia en la producción de la enfermedad del suero.

COCA (208), que no pudo comprobar la existencia de precipitinas en 26 indios inyectados con suero normal de caballo por vía intravenosa, a pesar de que en algunos de ellos se presentó la enfermedad del suero, asimila esta enfermedad a la alergia medicamentosa y no cree que ninguno de las anticuerpos existentes en esta enfermedad expliquen su sintomatología.

Más adelante, cuando tratemos de los anticuerpos bloqueantes, nos ocuparemos de los anticuerpos monovalentes y su importancia para la explicación de muchos hechos serológicos y entre los cuales quizá esté también la enfermedad del suero.

Como hemos visto, en esta enfermedad consecutiva a la primera inyección del suero, y lo mismo podíamos decir para la que se produce tras la segunda inyección, y que fueron designadas por PIRQUET y SCHICK como reacción inmediata o acelerada, la mayor parte de la sintomatología afecta a la piel. Sin embargo, no es ésta la única manera de reaccionar el hombre a la inyección de proteínas heterólogas. En un corto número de casos se han visto fenómenos anafilácticos que por su sintomatología recuerdan las formas de la anafilaxia del cobaya, conejo o perro, pero en la mayoría de los casos en que se presenta esta dramática sintomatología existían síntomas de idiosincrasia, y de ellos tendremos ocasión de hablar en el capítulo de la alergia. Un pequeño número de casos, en los cuales se pudo descartar la existencia de una hipersensibilidad previa, la sintomatología propiamente anafiláctica se desarrolló bajo la base de una sensibilización provocada por la inyección de un suero semanas o meses antes de la inyección desencadenante (casos de TUFT, KOJIS, etc.) (209).

No cabe duda que, aunque en muy limitados casos, el hombre puede responder a la sensibilización con una sintomatología típicamente anafiláctica. Pero dada la enorme experiencia sobre inyecciones de suero con propósito terapéutico, podemos afirmar que esta manera de reaccionar el hombre es totalmente excepcional.

Por otra parte, existe un gran número de individuos que no dan sintomatología clínica, no ya a la primera inyección de suero, sino a la reinyección, incluso si ésta se hace por vía intravenosa, siendo la estadística coincidente de muchos autores de que un 25 por 100 aproximadamente de los sujetos inyectados por vía intravenosa no responden con la enfermedad. Este hecho contrasta con las experiencias de laboratorio que muestran una sensibilidad cien por cien a la reinyección del antígeno. En este sentido el hombre representa un animal poco sensible a las reacciones anafilácticas y ocuparía un lugar intermedio entre el perro y la rata.

Ya hemos visto por los trabajos de LONGCOPE y RACKEMAN (186) y MACKENZIE y LEAKE (187), que en los individuos que no desarrollan la enfermedad del suero no se encontraban precipitinas en la sangre circulante, ni se transmitía pasivamente la enfermedad al cobaya, y a esta ausencia de precipitinas en el suero se ha conferido gran valor en la no producción de la enfermedad. A diferencia de lo que observamos en los animales de laboratorio, en la producción de fenómenos anafilácticos en el hombre, se necesita una especial predisposición y seguramente ésta es heredada.

Si esta predisposición es una falta de producción de anticuerpos anafilácticos (precipitinas) o por el contrario, se trata de anticuerpos dis-

tintos a los que forman los animales muy sensibles a los fenómenos de anafilaxia, en un problema del que nos ocuparemos en el capítulo de alergia. Lo que sí nos interesa dejar sentado aquí es que en el hombre, a diferencia de lo que ocurre en los animales, existe un factor predisponente absolutamente necesario para el desencadenamiento de los fenómenos experimentales de la anafilaxia. Si este factor no ha jugado ningún papel al hablar de la anafilaxia animal, no es porque en éstos no existan estas diferencias individuales, sino que, para facilitar los trabajos de anafilaxia, se han elegido aquellos animales en que este factor no tenía importancia. En otro tipo de éstos, como el caballo y la ternera, así como en el mono, se observan variaciones individuales en la respuesta, y en ellos ha sido señalada la enfermedad del suero o respuesta a la primera inyección de una proteína heteróloga con sintomatología clínica que puede parangonarse con la humana (CODE y HESTER (120), GERLACH (210)).

BIBLIOGRAFIA

- (1) VON BEHRING.—D. Med. Wochen., 48, 1253, 1893.
- (2) VON BEHRING y KITASHIMA.—Berl. Klin. Wochen., núm. 6, 1901.
- (3) Citados por FRIEDBERGER, E. — Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Urban y Schwarzenberg. Berlin-Viena, 1919.
- (4) PIRQUET, C. y VON SCHICK, D.—Die Serum Krankheiten Leipzig, 1905.
- (5) SMITH, T.—J. Med. Res., 22, 1904.
- (6) OTTO, R.—Mün. Med. Wochen., 34, 1907.
- (7) LAKE, G. C., OSBORNE, T. B. y WELLS, A. G.—J. Inf. Dis., 14, 364, 1914.
- (8) ROSENAU y ANDERSON.—Journ. Am. Med. Ass., 62, 1906.
- (9) UHLENHUTH y ANDREJEW.—Arb. Kais. Ges., 30, 2, 1910.
- (10) YAMANOUCHI.—Win. Klin. Wochen., 47, 1908.
- (11) SCOTT, W. M.—J. Pat. Bact., 15, 1910.
- (12) DOERR y RUSS.—Zt. f. Immun., 3, 706, 1909.
- (13) ZINSER, H.—Infection and Resistance. New York, 1923.
- (14) DAVIS, B. D.—J. Immunol., 50, 1, 1945.
- (15) COCA, A. F.—J. Immunol., 4, 219, 1919.
- (16) KRAUS y VON STENITZER.—Win. Med. Wochen., 1907.
- (17) HOCHWOLD, A. y RACKEMAN, F. M.—J. Immunol., 53, 191, 1946.
- (18) RITZ, H.—Zt. f. Immunol., 12, 644, 1912.
- (19) BIEDL, A. y KRAUS, R.—Wien. Med. Wochen., 22, 363, 1909.
- (20) ARTHUS.—Com. Rend. Ac. Sci., 15, 1909.
- (21) FRIEDBERGER, E. y GROEBER.—Zt. f. Imm., 9, 216, 1911.
- (22) WEIL, R.—J. Immunol., 2, 469, 1917.
- (23) JAQUES, L. B. y WATERS, E. T.—Amer. J. Physiol., 129, 389, 1940.
- (24) ROCHA y SILVA, M. y S. O. ANDRADE.—Exp. Med. and Surg., 4, 260, 1946.
- (25) FALKENHAUSEN, H. y FUCHS, J.—Verth. dtsh. Ges. inn. Med., 372, 1927.
- (26) WEIS y TSURU.—Zt. f. Imm., 5, 516, 1910.
- (27) DEAN, H. R. y WEBB, R. A.—J. Path. Bact., 27, 51, 1924.

- (28) DEAN, H. R. y WEBB, R. A.—*J. Path. Bact.*, 27, 65, 1924.
- (29) WEBB, R. A.—*J. Path. Bact.*, 27, 79, 1924.
- (30) ROCHA y SILVA, M.—*Rev. Bras. Med.*, 2, 365, 1945.
- (31) ACHARD y AYNAUD.—*Comp. rend. Soc. Biol.*, 67, 1909.
- (32) DE EDS, F.—*J. Pharma. Exp. Therap.*, 28, 451, 1926.
- (33) KINSELL, L., KOPELOFF, L. M. y ZWERNER, R. L.—*J. Immunol.*, 42, 35, 1941.
- (34) SCHULTZ, H.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 22, 343, 1924.
- (35) SCHLECHT y SCHWENKER, G.—*Arch. Exp. Phat.*, 68, 163, 1912.
- (36) HERRICK, W. W.—*Arch. Int. Med.*, 11, 165, 1913.
- (37) HAJOS, K.—*Zts. f. d. Ges. Exp. Med.*, 59, 383, 1928.
- (38) PFEIFFER.—*Berl. Klin. Wochen.*, 36, 1909.
- (39) SCOTT, W. M.—*J. Path. Bact.*, 15, 31, 1910.
- (40) ABDERHALDEN, E. y WERTHEIMER, E.—*Pflügers. Arch.*, 195, 487, 1922.
- ABDERHALDEN, E. y WERTHEIMER, E.—*Pflügers. Arch.*, 196, 429, 1922.
- ABDERHALDEN, E. y WERTHEIMER, E.—*Pflügers. Arch.*, 196, 440, 1922.
- (41) LESCHKE, E.—*Zts. f. Exp. Path. u. Therp.*, 14, 151, 1913.
- (42) FRIEDEMANN.—*Zts. f. Imm.*, 2, 5, 1909.
- (43) RITZ, H. y SACHS, H.—*Berl. Klin. Wochen.*, 48, 987, 1911.
- RITZ, H. y SACHS, H.—*Zt. Hyg. Infekt.*, 86, 235, 1918.
- (44) BORDET.—*Comp. rend. Soc. Biol.*, 74, 877, 1913.
- (45) NATHAN.—*Zt. f. Imm.*, 18, 636, 1913.
- (46) RUSZNYAK.—*Deut. Med. Wochen.*, 4, 1912.
- (47) TOMESIK, J. y KUROTCHKIN, T. J.—*J. Exp. Med.*, 47, 379, 1928.
- (48) DALE, H. H.—*J. Pharm. Exp. Ther.*, 21, 167, 1913.
- (49) DANIELOPOLU, D.—*Rev. d'Immunol.*, 10, 297, 1946.
- (50) DE KRUIF, P. H. y GERMAN, W.—*J. Inf. Dis.*, 20, 833, 1917.
- (51) DALE, H. H.—*Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 31, 310, 1920.
- (52) DOERR, R.—*Ergebn. Hyg. Bak.*, 15, 71, 1922.
- (53) NOVY, F. G. y DE KRUIF, P. H.—*J. Inf. Dis.*, 20, 618, 1917.
- (54) NOVY, F. G. y DE KRUIF, P. H.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 68, 1524, 1917.
- (55) BESREDKA, A.—*Anaphylaxis and Antianaphylaxis*. C. W. Mosby. S. Louis, 1919.
- (56) RAMSCELL, S. G. y DAVIDSON, J.—*J. Exp. Med.*, 49, 497, 1929.
- (57) BAYLISS, L. E. y OGDEN, E.—*J. Physiol.*, 77, 34, 1933.
- (58) FENYVESSY, B. y FREUD, J.—*Zt. f. Imm.*, 22, 59, 1914.
- (59) DOERR, R.—*Allergie und Anaphylaxie*. Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen. G. Fischer, 1929.
- (60) WEIL, R.—*J. Med. Research.*, 29, 233, 1913.
- (61) SCHULTZ, W. H.—*J. Pharm. Exp. Therap.*, 1, 549, 1910.
- (62) DALE, H. H.—*J. Pharm. Exp. Therap.*, 4, 167, 1913.
- (63) DALE, H. H. y HARTLEY, P.—*Biochem. J.*, 10, 408, 1916.
- (64) DALE, H. H. y KELLAWAY, S. H.—*J. Physiol.*, 54, 143, 1921.
- (65) DALE, H. H. y LAIDLAW, P. P.—*J. Physiol.*, 41, 318, 1910.
- (66) DALE, H. H. y LAIDLAW, P. P.—*J. Physiol.*, 43, 182, 1911.
- (67) DALE, H. H. y LAIDLAW, P. P.—*J. Physiol.*, 52, 355, 1919.
- (68) WEIL, R. J.—*J. Immunol.*, 1, 119, 35 y 47, 1916.
- (69) WEIL, R. J.—*J. Immunol.*, 2, 95, 109, 399, 469, 525 y 571, 1917.
- (70) BRONFENBRENNER, J.—*J. Allergy*, 19, 71, 1948.
- (71) GUGGENHEIN y LÖFFLER.—*Biochem. Zeit.* 72, 303, 1916
- (72) FORSSMAN, J. y HINTZE.—*Biochem. Zeit.* 44, 336, 1912.
- (73) ZINSSER H y ENDERS, F.—*J. Immunol.* 30, 327, 1936.

- (74) KALLOS, P.—Fortschritte der Allergielehre. S. Karger. Basilea-Nueva York, 1939.
- (75) TSUJI, K.—Wesen und Behandlung des Bronchialasthmas. Urban y Schwarzenberg. Berlín y Viena, 1939.
- (76) DE WAELE, H.—Bull. Acad. Med. Bel., 21, 75, 1907.
- (77) HIRSFELDER, A. D.—J. Exp. Med., 12, 586, 1910.
- (78) DALE, H. H.—The Lancet, 1179, 1233, 1285, 1929.
- (79) DALE, H. H.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 31, 257, 1920.
- (80) ACKERMENN, D. y KUTSCHER, F.—Zts. f. Biol., 54, 387, 1910.
- (81) BERGER y DALE, H. H.—J. Physiol., 41, 499, 1911.
- (82) DALE, H. H.—J. Pharmac. Exp. Therap., 4, 167, 1913.
- (83) MAUTNER, H. y PICK, E. P.—Mün. Med. Wochen., 62, 1141, 1915.
- (84) LONGCOPE, W. T.—J. Exp. Med., 36, 627, 1922.
- (85) VOEGLIN, C. y DYER, H. A.—J. Pharmac., 24, 101, 1924.
- (86) WINDAUS, A. y VOGT, W.—Berl. Deut. Chem. Ges., 40, 3691, 1907.
- (87) LEWIS, T.—The Bloodvessels of the human skin and their responses. Londres, 1927.
- (88) MANWARING, W. H., HOSEPHIAN, W. M., O'NEILL, F. L. y MAY, H. B.—J. Immunol., 10, 575, 1925.
- (89) GEBAUER FUELNEGG, F., DRAGSTEDT, C. A. y MULLENIT, R. B.—Proc. Soc. Biol. Med., 29, 1084, 1932.
- (90) BARTOSCH, R., FELDBERG, W. y NAGEL, C.—Arch. Ges. Physiol., 230, 129, 1932.
- (91) BARSOUM, G. S. y GADDUM, J. H.—J. Physiol., 85, 1, 1935.
- (92) CODE, C. F.—J. Physiol., 89, 257, 1937.
- (93) CODE, C. F.—J. Physiol., 90, 485, 1937.
- (94) ARJONA, E., JIMÉNEZ DÍAZ, C., PERIANES, J., LORENTE, L. y AGUIRRE, M.—Rev. Clín. Esp., 21, 29, 1948.
- (95) HAWORTH, E. y MAC DONALD, A. D.—J. Hyg. Camb., 37, 234, 1937.
- (96) JIMÉNEZ DÍAZ, C., PERIANES, J., ARJONA, E., AGUIRRE, M. y LORENTE, L.—Rev. Clín. Esp., 31, 165, 1948.
- (97) CODE, C. F. e ING, H. R.—J. Physiol., 90, 501, 1937.
- (98) SCHWARTZ, A.—Comp. rend. Soc. Biol. París, 123, 1181, 1936.
- (99) MINARD.—Amer. J. Physiol., 132, 327, 1941.
- (100) PERIANES, J., ARJONA, E., JIMÉNEZ DÍAZ, C., LORENTE, L. y AGUIRRE, M.—Rev. Clín. Esp., 8, 85, 1948.
- (101) BEST, C. H. y MCHENRY, W.—Amer. J. Physiol., 93, 633, 1930.
- (102) EMMELIN, N. y PALM, E.—Acta Ophtal. Suplemento, 22, 117, 1944.
- (103) EMMELIN, N.—Acta Physiol. Scand., 11, 34, 1945.
- (104) DALE, H. H.—Werch. Deutsch. Ges. Inn. Med., 13, 1937.
- (105) ALES, G. A., WISERGANER, B. B. y SHULL, M. A.—J. Pharmac., 77, 54, 1946.
- (107) KAPELLER-ADLER, R.—Biochem. J., 44, 70, 1949.
- (108) SCHILD, H. O.—J. Physiol., 95, 393, 1939.
- (109) KATZ, G.—Science, 91, 221, 1940.
- (110) PERIANES, J., JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., LORENTE, L. y AGUIRRE, M.—Rev. Clín. Esp., 31, 85, 1948.
- (111) GADDUM, J. H. y DALE, H. H.—Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. G. Thieme. Leipzig, 1936.
- (112) ROSE, B. y BROWNE.—Amer. J. Physiol., 124, 412, 1938.
- (113) MARTIN, J. y VALENTA, A.—Arch. f. Exp. Path. Pharm., 193, 305, 1939.
- (114) GOTZLI, F. R. y DRAGSTEDT, C. A.—J. Pharmac., 4, 33, 1942.

- (115) DRAGSTEDT, C. A., EYER, S. W. y RAMÍREZ DE ARELLANO, M.—Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 38, 642, 1938.
- (116) UNGAR, G.—J. Physiol., 103, 333, 1944.
- (117) SMITH, M. I.—J. Immunol., 5, 239, 1920.
- (118) PERRY, S. M. y DARSIE, A. L.—Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 63, 453, 1946.
- (119) HOCHWALD, A. y RACKEMAN, F. M.—J. Immunol., 53, 191, 1946.
- (120) CODE, C. F. y HESTER, H. R.—Amer. J. Physiol., 127, 71, 1939.
- (121) ROSE, B. y WEIL, P.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 42, 494, 1941
- (122) ROSE, B.—J. Allergy, 12, 441, 1941.
- (123) ROSE, B.—J. Immunol., 42, 401, 1941.
- (124) STAUB, A. M. y BARET, D.—Comp. Rend. Soc. Biol., 125, 878, 1939.
- (125) BARET, D. y HORCOLIS, R.—Comp. Rend. Soc. Biol., 138, 165, 1944.
- (126) LOEW, E. R., KAISER, M. E. y MOORE, V.—J. Phar. Exp. Therap., 83, 1201, 1945.
- (127) MAYER, R. L., HUTTREER, C. P. y SCHOLZ, C. R.—Science, 102, 93, 1945.
- (128) MAIER, R. y BUCHER, K.—Rev. Clin. Esp., 28, 357, 1948.
- (129) MAYER, R. L., BROUSSEAU, D. y EISMAN, P. C.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 187, 1946.
- (130) BROWN, E. A., WEISS, L. R. y MACHER, J. P.—Ann. of Allergy, 61, 1948.
- (131) ROSE, F. M., FEIMBERG, A. R. y FRIEDLANDER, S.—J. Allergy, 18, 149, 1927.
- (132) HALPERN, B. N.—J. Allergy, 18, 263, 1947.
- (133) Citado por MEJÍAS, G., y MORENO DE LA VEGA, F.—Rev. Clin. Esp., 27, 266, 1947.
- (134) CAMPBELL, B., BARONOFKY, F. D. y GOOD, R. A.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 64, 281, 1947.
- (135) RAIMAN, R. J., LATER, E. R. y NECHELES, H.—Science, 106, 368, 1947.
- (136) CAMPBELL, D. H. y NICOLL, P. A.—J. Immunol., 39, 103, 1940.
- (137) DANIELOPOLU, D. y BRUCKANER, I.—Rev. d'Immunol., 10, 119, 1946.
- (138) FABER, S. P. y LANDSTEINER, E.—Arch. Path., 37, 275, 1944.
- (139) AUER, J. y LEWIS, P. A.—Journ. Am. Med. Ass., 53, 458, 1909.
- (140) AUER, J. y LEWIS, P. A.—J. Exp. Med., 12, 151, 1910.
- (141) BIEDL, A. y KRAUSS, R.—Wien. Klin. Wochen., 23, 385, 1910.
- (142) SCHULTZ, W. H.—J. Pharm. Exp. Therap., 1, 549, 1909.
- (143) SCHULTZ, W. H. y JORDAN, H. E.—J. Pharm. Exp. Therap., 2, 375, 1911.
- (144) Citado por DUANICIC.—Zt. f. Kreisf. forsch., 34, 21, 1942.
- (145) MILLER, W. S.—The Lung., 1940.
- (146) GARDNER, W. D.—Marquette Med. Review, 14, 1, 1948.
- (147) SCHMIDT, P.—Zts. f. Hyg., 83, 89, 1917.
- (148) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., ALÉS, J. M. y LÓPEZ GARCÍA, E.—Rev. Clin. Esp., 21, 105, 1946.
- (149) Citado por TSUJI en (75).
- (150) ITO—Citado por TSUJI en (75).
- (151) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E. y ALÉS, J. M.—Rev. Clin. Esp., 11, 216, 1943.
- (152) ALÉS, J. M., JIMÉNEZ DÍAZ, C. y ARJONA, E.—Rev. Clin. Esp., 15, 256, 1944
- (153) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., ALÉS, J. M. y LÓPEZ GARCÍA, E.—Rev. Clin. Esp., 21, 105, 1946
- (154) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., ALÉS, J. M., GRANELL, F., LÓPEZ GARCÍA, E. y OYER, J. C.—Rev. Clin. Esp., 21, 297, 1946
- (155) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., ALÉS, J. M. y LÓPEZ GARCÍA, E.—Bull. Inst. Med. Univ. Madrid, 1, 181, 1948
- (156) KAMETANI, T.—J. Exp. Med., 14, 476, 1911

- (157) AUER, J. y ROBINSON.—*J. Exp. Med.*, 18, 1913.
- (158) HECHT y WENGRAF.—*Zt. f. Ges. Exp. Med.*, 2, 271, 1913.
- (159) AIRILA, Y. y SKADIN.—*Arch. f. Physiol.*, 31, 388, 1914.
- (160) DRINKER, C. K. y BRONFEMBRENNER, J.—*J. Immunol.*, 9, 387, 1924.
- (161) FRIEDBERGER, E. y SEIDENEERG.—*Zts. f. Immunol.*, 51, 276, 1927.
- (162) GROVE, E. F.—*J. Immunol.*, 23, 101, 1932.
- (163) ABELL, R. G. y CHENCK, H. P.—*J. Immunol.*, 34, 195, 1938.
- (164) SCOTT.—*J. Phat. Bact.*, 15, 1910.
- (165) ARTHUS, M. y BRETON, M.—*Comp. r. Soc. Biol.*, 55, 1048, 1903.
- (166) RÜSSLE, R.—*Virchow Arch.*, 288, 780, 1933.
- (167) GERLACH, W.—*Virchow Arch.*, 247, 294, 1933.
- (168) KLINGE, F. y FRISCKE, G.—*Krankhforsch.*, 9, 81, 1931.
- (169) BERGER, W. y LANG, F. J.—*Beit. Path. Anat.*, 87, 71, 1931.
- (170) PAGEL, W.—*Pathologie und Histologie der Allergischen Erscheinungen en (74)*.
- (171) ASCHOFF, L.—*Ergeb. inn. Med. Khlk.*, 26, 1, 1924.
- (172) PEARCE, R. M. y EISEMBERG, A. B.—*J. Inf. Dis.*, 7, 575, 1910.
- (173) MANWARING, W. H.—*Zts. f. Immunol.*, 8, 1, 1910.
- (174) DENECKE, G.—*Zts. f. Immunol.*, 22, 501, 1914.
- (175) WEIL, R.—*J. Immunol.*, 2, 469, 1917.
- (176) MANWARING, W. H. y BRILL, S.—*J. Immunol.*, 8, 47, 1923.
- (177) MANWARING, W. H., BRILL, S. y BOYD, W. H.—*J. Immunol.*, 8, 121, 1923.
- (178) SIMONDS, J. P.—*Amer. J. Physiol.*, 65, 512, 1923.
- (179) SIMONDS, J. P.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 73, 1437, 1919.
- (180) AREY, L. B. y SIMONDS, J. P.—*Anatomical Record*, 18, 219, 1920.
- (181) HEUBNER.—*Deut. Med. Wochen.*, 36, 1894.
- (182) JOHANNESSEN.—*Deut. Med. Wochen.*, 13, 1895.
- (183) HAMBURGER, F. y MORO, E.—*Wien. Klin. Wochen.*, 16, 415, 1903.
- (184) FRANCIONE. Citado por COOKE y SPAIN.—*J. Immunol.*, 17, 291, 1929.
- (185) WELLS, C. W.—*J. Inf. Dis.*, 16, 63, 1915.
- (186) LONGCOPE, W. T. y RACKEMAN, F. N.—*J. Exp. Med.*, 27, 341, 1918.
- (187) MACKENZIE, G. M. y LEAKE, W. H.—*J. Exp. Med.*, 33, 601, 1921.
- (188) MACKENZIE, G. M.—*Proc. New York Phat. Soc.*, 20, 91, 1920.
- (189) TUFT, L. y RAMSDELL, S. G.—*J. Immunol.*, 17, 539, 1929.
- (190) COOKE, R. A. y SPAIN, W. C.—*J. Immunol.*, 17, 291, 1929.
- (191) RAMON y FALCHETI.—*Comp. r. Soc. Biol.*, 119, 6, 1935.
- (192) HANGANUTZIU, M.—*Comp. r. Soc. Biol.*, 91, 457, 1924.
- (193) DEICHER, H.—*Zts. f. Hyg. u. Infektionkrank*, 106, 561, 1926.
- (194) DAVIDSOHN, I.—*J. Immunol.*, 16, 259, 1929.
- (195) SMEALL, J. T.—*Edimburg Med. J.*, 49, 5, 1942.
- (196) DAVIDSOHN, I.—*J. Immunol.*, 18, 31, 1930.
- (197) MASS, W. L.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 55, 776, 1910.
- (198) HAMBURGER, F. y POLLAK, R.—*Wien. Klin. Wochen.*, 23, 1171, 1910.
- (199) MICHEILLS, J.—*Arch. Med. des Enfants.*, 16, 835, 1913.
- (200) COWIE, D. M.—*Amer. J. Dis. Child.*, 7, 253, 1914
- (201) SUTLIFF, W. D.—*J. Allergy*, 1, 156, 1930.
- (202) MACKENZIE, J. M.—*J. Immunol.*, 9, 333, 1924.
- (203) Citado por SMIDT, H.—*Tratado de Alergia*. Hansen. Ed. Labor, 1946.
- (204) GYÖRGY, MORO y WITEBSKY.—*Klin. Wochen.*, 9, 1012, 1930.
- (205) KALLET, C. E.—*J. Phat. Bact.*, 43, 503, 1946.
- (206) VOSS, E. A.—*Klin. Wochen.*, 17, 703, 1938.

- (207) VOSS, E. A. y HUNDT, O. —Zts. f. Immunol., 94, 281, 1938.
- (208) COCA, A. F.—Astma and Hay Fever in Theory and Practice. Ch. Thomas. Baltimore, 1931.
- (209) RATNER, B.—Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. W. Wilkins Comp. Baltimore, 1943.
- (210) GERLACH, F.—Zts. f. Immunol., 34, 75. 1922.

A L E R G I A

Si los hechos relatados en los capítulos anteriores datan de primeros de siglo, el conocimiento de las enfermedades alérgicas se remonta a tan lejanos tiempos como los recuerdos históricos existentes en la humanidad, y así era de esperar, ya que las manifestaciones alérgicas como el asma bronquial, la jaqueca y las idiosincrasias alimenticias, representaban cuadros de tal relieve y en algunos casos de tan dramática sintomatología, que forzosamente no podían pasar desapercibidos a los ojos de los clínicos sagaces de la antigüedad. La palabra idiosincrasia, usada por los griegos y romanos como expresión de una intolerancia para un alimento o medicamento, demuestra este aserto.

La primera vez que fué descrita con toda claridad una enfermedad alérgica fué por BOSTOCK (1), en el año 1819, basado en las observaciones en su propia persona y en la de enfermos vistos por él, comunicando en el año 1828 sus observaciones sobre el catarro estival. GORDON (1) atribuyó la causa de la enfermedad al olor de determinadas plantas gramineas y PHOEBUS (1) publicó en el año 1862 una monografía sobre el catarro primaveral.

ELLIOSTON (2), en 1831, sugirió que esta enfermedad era debida directamente al polen. BLACKLEY, en 1863, fué el primero en emplear el polen de las flores para las pruebas cutáneas en escarificación y también para inhalación. Ya en 1903, DUMBAR confirma los hallazgos de los anteriores autores y demuestra por primera vez que los individuos afectos de la enfermedad son sensibles fuera de la estación primaveral y que existía una relativa especificidad en esta idiosincrasia polínica.

A continuación, y con el descubrimiento de RICHET de la anafilaxia y por VON PIRQUET y SCHICK (3) de la enfermedad del suero, la historia de estas enfermedades se confunde con la de estos otros descubrimientos y la idea de la diátesis artrítica que englobaba todos estos padecimientos, va a llamarse a partir de 1905 con VON PIRQUET, alergia, en el sentido de una reacción alterada. Y puesto que estos autores consideraron dichos

fenómenos como de naturaleza reaccional entre antígeno y anticuerpo, fué considerado el conjunto de estas enfermedades alérgicas como un caso especial de la anafilaxia humana, en la cual jugaba un papel predominante la reacción antígeno-anticuerpo. WOLF-EISNER, en 1906, adscribe la fiebre del heno a los fenómenos de la anafilaxia, y cuando BIEDL y KRAUSS establecen que en el choque anafiláctico del cobaya existe una broncoconstricción, MELTZER en 1910 sugirió, por analogía, que el asma bronquial debía de ser un fenómeno de la misma naturaleza que el choque anafiláctico del cobaya. A partir de este momento el trabajo de numerosos autores se encamina a la búsqueda de los antígenos responsables de estas enfermedades y a la preparación de extractos con propósitos desensibilizantes.

En 1921, PRAUSNITZ y KÜSTNER hacen el interesantísimo descubrimiento de que el suero de los enfermos alérgicos es capaz de transmitir pasivamente la sensibilidad a sujetos normales, y con ello parecía quedar cerrado el círculo de que estas afecciones eran de naturaleza semejante a la anafilaxia.

En la actualidad sabemos que no en todos los casos de alergia es posible la demostración de un antígeno desencadenante o la existencia de un anticuerpo responsable de la reacción (¿alergia medicamentosa? ¿alergia alimenticia?), de tal forma que aunque es indudable que muchas reacciones alérgicas se exteriorizan por mecanismos antígeno-anticuerpo, no es posible dudar, como afirma JIMÉNEZ DÍAZ (5), que este mecanismo no es el único, aunque sí uno de los más importantes.

Una gran parte de nuestros conocimientos actuales sobre la alergia se ha basado en los hechos demostrados en aquellos tipos de alergia que obedecen al mecanismo antígeno-anticuerpo, y es por ello por lo que, aun conscientes de que esto no es el todo en la alergia, nos ocuparemos de este tipo de reacciones, y más adelante, al hablar del mecanismo de la reacción alérgica y de sus relaciones con la anafilaxia, destacaremos los hechos que no pueden encontrar explicación en este mecanismo y la necesidad de someter a nueva revisión el concepto amplio de la alergia a la luz de los nuevos conocimientos que sobre estos procesos hemos ido adquiriendo al fracasar la explicación anafiláctica para muchos de ellos.

Las observaciones clínicas de estos últimos años han demostrado, sin género de duda, que un cierto número de enfermedades llamadas alérgicas obedecían a un mecanismo antígeno-anticuerpo (fiebre del heno, asma polínico, asma por inhalación de productos dérmicos, ciertos tipos de urticaria, etc.), y son justamente estos procesos los que tienen más interés, desde nuestro punto de vista, ya que partiendo de los hechos conocidos en este tipo de afecciones, podemos dilucidar mejor lo que les une y lo que les diferencia de otros grupos de estas mismas afecciones, en

las que el mecanismo antígeno-anticuerpo no es demostrable fácilmente o no puede ser demostrado en absoluto.

Por esta razón y porque, desde el punto de vista de la investigación, es el más asequible para nosotros, es el que vamos a tratar con más extensión, precindiendo de la importancia que uno u otro tipo tiene en la clínica humana. Al igual que dijimos en el capítulo de la anafilaxia, para que una reacción de antígeno-anticuerpo provoque síntomas de enfermedad, son necesarias las siguientes condiciones: *a*) la existencia de un antígeno que haya dado lugar a la formación de anticuerpos específicos contra él dirigidos; *b*) la existencia de anticuerpos capaces de reaccionar con el antígeno al ser éste introducido en el organismo por segunda vez o estar presentes cuando se forman los anticuerpos en suficiente cantidad, como ya hemos visto ocurre en la enfermedad del suero, y *c*) que esta reacción antígeno-anticuerpo tenga lugar dentro de un organismo vivo, que en este caso es el hombre.

Estudiaremos en primer lugar las particularidades de los antígenos en aquello que no se hubiese tenido en cuenta al hablar de los antígenos en general; nos ocuparemos después de la naturaleza de los anticuerpos encontrados en las enfermedades alérgicas, y por último, de las condiciones en que la reacción alérgica se presenta en la especie humana y el mecanismo por el cual se desarrolla.

ANTÍGENOS.

No vamos a ocuparnos en este lugar de las condiciones que han de reunir determinadas sustancias para ser antígenos, puesto que ya ha sido tratado ampliamente en la primera parte de esta ponencia. Allí dejamos sentado que nosotros entendíamos como antígeno, en el concepto más amplio de la palabra, todas aquellas sustancias capaces de unirse específicamente con los anticuerpos, y creemos que justamente es en las manifestaciones alérgicas donde este amplio concepto tiene su mejor aplicación, ya que al médico le interesa fundamentalmente saber qué sustancia es capaz de desencadenar la reacción alérgica, mucho más que cuál es la sustancia que dió origen a la sensibilización, puesto que, desde el punto de vista práctico, lo que interesa es suprimir el agente desencadenante mucho más que el sensibilizante, y en muchas ocasiones no tienen por qué coincidir el uno con el otro, como ya fué suficientemente aclarado al hablar de especificidad.

Más interesante para el clínico es el estudio sistemático de los posibles alérgenos o adyuvantes (102), pero esta ordenación sistemática nos

parece fuera de lugar en esta ponencia, ya que, desde nuestro punto de vista inmunológico, el relatar minuciosamente la procedencia de cada uno de estos antígenos, alargaría innecesariamente esta exposición.

En todas las obras dedicadas a esta especialidad existe un capítulo dedicado a esta materia, y en nuestra patria ha sido extensamente tratado por JIMÉNEZ DÍAZ (6) y también recogido en una monografía por SÁNCHEZ CUENCA (7).

Estos antígenos se suelen clasificar en inhalantes, alimentarios y medicamentosos, por contacto, por inyección (medicamento y venenos de origen animal y vegetal) y endozooantígenos. Nosotros no seguiremos una ordenación en la descripción de los mismos y sólo estudiaremos aquellos en que podamos aportar nuevos conocimientos que sirvan de guía para el clínico.

La mayoría de los alérgenos son de naturaleza proteica y por lo tanto poseen la propiedad de ser tanto sensibilizantes como desencadenantes, y a este grupo pertenecen la mayoría de los alérgenos que penetran por la vía digestiva (carnes, pescados, legumbres, etc.). Al hablar de la sensibilización anafiláctica hicimos mención de que era necesario que el antígeno penetrara por vía parenteral para producir la sensibilización, pero, sin embargo, en la actualidad sabemos que la desintegración de las proteínas en el aparato digestivo puede no ser perfecta y absorberse proteínas íntegras o fracciones de la molécula proteica capaces de sensibilizar. ROSENAU y ANDERSON (8), ya en el año 1906, haciendo ingerir a los cobayas carne de caballo desecada, pudieron observar la aparición de sensibilizaciones para el suero de caballo. Posteriormente BERNARD y PORAK (9) llamaron la atención sobre la frecuente intensidad de los accidentes séricos en tuberculosos tratados con suero antituberculoso de caballo y encontraron que estos sujetos hipersensibles habían comido toda carne de caballo cruda. Estos mismos autores suministraron a niños y adultos una cierta cantidad de carne de caballo cruda y les hicieron tomas de sangre entre el cuarto de hora y las tres horas después de la ingestión, comprobando con un suero anticaballo la presencia de proteínas de caballo en 24 de los 31 individuos sometidos a esta experiencia. Ya en 1925 JIMÉNEZ DÍAZ (5) demostró el paso de la albúmina de huevo con carácter antigénico no sólo por el intestino humano, sino también a la leche de la madre. Estas observaciones fueron posteriormente confirmadas por DOMNALLY (10) en 1929, quien también observó el paso del huevo a la leche de la madre, y por BRUNNER y BARON, los cuales observaron el paso de la albúmina de la semilla de algodón por esta misma vía. En el caso de JIMÉNEZ DÍAZ, la ingestión de huevo por la madre antes de dar el pecho al niño, provocaba en éste fiebre, disnea y acentuación de un eczema coexistente.

Posteriormente las investigaciones de RATNER y GRUEHL (12), alimentando cobayas pequeños, adultos y madres lactantes con leche de vaca y suero normal de caballo, pudieron demostrar la frecuencia con que los cobayas adultos, así como los pequeños y muy particularmente los recién nacidos de madres así alimentadas, se sensibilizaban a la leche y suero; el 50 por 100 de los animales así alimentados exhibían una sensibilización de alto grado. Igualmente animales sensibilizados por vía parenteral con leche, exhibían también síntomas de anafilaxia cuando fueron alimentados con leche.

WALTZER y colaboradores (13), utilizando la técnica de Prautnitz-Küstner, pudieron demostrar que en un 88 por 100 de los adultos normales se podía demostrar albúmina de huevo o de pescado circulantes en la sangre, después de la ingestión de estos alimentos. HILL (14 y 15) demostró también que en niños alimentados con leche de vaca desarrollan reacciones dérmicas a la misma, precipitinas y desviación de complemento, los cuales desaparecen ulteriormente sin dejar ninguna sensibilización.

Otro tipo de anticuerpos sensibilizan por inhalación, algunos de ellos parecen ser de indiscutible naturaleza proteica, como ocurre con los procedentes del reino animal (polillas, carcomas, caspas, etc.); en otros su condición de proteína es más discutible, así, por ejemplo, en los pólenes. En las primeras investigaciones de DUMBAR (16) y WOLFF-EISNER (17) se admitió la naturaleza proteica de la fracción sensibilizante de los pólenes, pero las posteriores investigaciones de GROVE y COCA (18) parecían demostrar era de menor importancia, ya que extractos de polen digeridos por fermentos proteolíticos continuaban dando reacción positiva en los sujetos sensibles. Estos trabajos parecían ser confirmados por WALZER y GROVE (19) en animales. Posteriormente BLACK (20) y BLACK y MOORE (21) obtuvieron del polen de ambrosía una fracción carbohidrato, con un contenido de un 6 por 100 de nitrógeno, que provocaba reacciones en sujetos sensibles, atribuyendo estos autores a esta fracción el poder antigénico de los pólenes. Nosotros mismos (22), sometiendo extractos de polen a la digestión tríplica de la papaína y de la ptialina, pudimos también observar que extractos desprovistos de nitrógeno proteico y de carbohidratos digestibles por la ptialina, daban reacciones idénticas a las del extracto no digerido. Como la fracción que daba la reacción positiva, al igual que en los digeridos de COCA y GROVE, no dializaba, pensamos entonces que la fracción reaccionante de los extractos de polen no era de naturaleza proteica, aunque de molécula suficientemente grande para no atravesar las membranas de celofán. Acerca de la naturaleza de esta sustancia no pudimos llegar a una conclusión aunque suponíamos que se trataba de un hipocloro que probablemente necesitaba el complejo proteína anticuerpo para producir la reacción cutánea local.

Otra serie de autores consideran la fracción activa de los extractos de polen de naturaleza proteica; LOEB (23) dice haber inactivado totalmente los extractos de polen sometidos a una digestión muy prolongada; STULL y colaboradores (24, 25, 26, 27 y 28) obtienen de varias clases de pólenes una fracción albuminoidea, con la cual provocan reacciones hasta la dilución 1:1.000.000; esta fracción inactiva también el suero de enfermos de polinosis "in vitro". Estos autores encuentran también una fracción carbohidrato que contiene un 5 por 100 de nitrógeno, la cual provoca reacciones en un determinado número de casos, pero su acción ha sido atribuida a la pequeña cantidad de proteínas que lleva mezclada. HARLEY (29), por otra parte, ha obtenido una fracción proteica de los pólenes que se mostraba activa en sujetos sensibles a la dilución de 1:5.000.000; esta fracción en la prueba de P. K. era capaz de desensibilizar frente al extracto crudo del polen; el autor supone que esta fracción es del tipo de las albúminas y constituiría una molécula compleja, en la cual sólo una parte pequeña y termoestable es la activa, pero que necesita estar unida a un grueso complejo capaz de activarla. BENJAMINS y colaboradores (30) filtran extractos de polen a alta presión por membranas de celoidina impermeables para las albúminas. El filtrado se muestra activo sobre la piel del enfermo; estos filtrados, si se diluían a un determinado título, perdían, como es natural, su capacidad para reaccionar, pero agregándoles albúmina u otro coloide, volvían a reactivarse, lo que hace suponer que su actividad específica dependía de una molécula pequeña, pero para su actividad completa debía de unirse a una molécula de tamaño mayor.

Recientemente RHODEN y SUTHERLAND (31) han insistido sobre las dificultades para obtener de grandes complejos moleculares compuestos totalmente exentos de proteínas, así como la imposibilidad de destruir por digestión todas las proteínas de estos complejos y predicen que quizá con los métodos modernos de la física, tales como la electroforesis, se puedan conseguir mejores resultados; efectivamente, ABRAMSON (32) ha podido aislar por electroforesis del polen de la "ambrosia trifida", de la "ambrosia artemisiaefolia" y del "phleum pratense", dos moléculas distintas, una incolora y otra pigmentada. Demuestran que la sensibilización al polen no es debida a los grandes agregados proteicos, sino a estas dos moléculas, de las cuales la no coloreada, mejor identificada, tiene un peso molecular de 5.000 y la identifican como un polipéptido de alto peso molecular acoplado a otra molécula de tipo carbohidrato, cuya naturaleza química no está completamente estudiada. Este autor piensa que los extractos de polen no son una solución simple de antígenos, sino mezclas de complejos teniendo varios componentes, uno de los cuales es esta pequeña molécula por él aislada y que se muestra biológicamente activa,

tanto la fracción coloreada como la incolora. Propone para estas pequeñas moléculas el nombre de protoproteínas y cree que es la molécula más pequeña capaz de producir sensibilización; dado su escaso peso molecular, se comprende su fácil paso a través de la mucosa de las vías respiratorias, que tanta importancia tiene en esta clase de sensibilizaciones.

Estas protoproteínas representarían el paso intermedio entre las proteínas de bajo peso molecular, como la miohemoglobina y la lactoalbúmina, y los polipéptidos de gran peso molecular. Su comportamiento frente al ácido sulfosalicílico y tricloroacético es distinto del de las verdaderas proteínas.

BALDWIN y colaboradores (33) han investigado tres fracciones obtenidas del polen de ambrosia, obtenidas por precipitación con el alcohol y cloroformo y han hecho un estudio comparativo de su actividad en relación con la del extracto original; estas tres fracciones las designan con las letras B, D y S. La fracción B contiene 7 por 100 de nitrógeno y 14 por 100 de carbohidrato; la fracción D contiene un 5 por 100 de nitrógeno y un 58 por 100 de carbohidrato, y la S un 1,4 por 100 de nitrógeno y un 60 por 100 de carbohidrato. El extracto original y la fracción B y D son precipitados por un suero de conejo preparado con la fracción B, pero no con la fracción S. Un suero anti-D no es capaz de producir precipitación con ninguno. Sensibilizando cobayas con las distintas fracciones observan que éstos quedan sensibles para el extracto total. La fracción B sensibiliza a los cobayas para todas las fracciones, excepto para la S. La fracción D no sensibiliza nada más que para la fracción D y no se pudo sensibilizar a los cobayas con la fracción S. Las tres fracciones producen en sujetos sensibles reacciones más fuertes que con el extracto total. Parece, pues, deducirse de estas experiencias que la fracción carbohidrato (S) es menos antigénica que las restantes, pues aunque sensibiliza a los cobayas para el antígeno total y da reacción positiva en los sujetos sensibles, no es capaz de producir precipitinas en los conejos. La actividad de las fracciones decrece a medida que decrece también su contenido en nitrógeno.

Como puede verse por todos estos estudios, parece muy probable que los extractos de polen no contienen un solo antígeno, sino varios antígenos y haptenos capaces de reaccionar. Que las fracciones de molécula muy pequeña, en el límite ya de la molécula proteica, son muy activas y que estas pequeñas moléculas parecen estar unidas a otros grupos moleculares de mayor tamaño, que son los que confieren su capacidad de sensibilizar. Dados nuestros actuales conocimientos, es muy discutible que la actividad de los extractos de polen esté relacionada directamente a su contenido en nitrógeno. Es probable, en tanto que la standardización de los extractos de polen se realiza con métodos biológicos, hasta tanto que un

mejor conocimiento de la naturaleza química de los principales alérgenos del polen permitan una standardización química.

Sobre los polvos de casa no existía unanimidad de cuál era la sustancia alergizante del mismo. Para algunos autores el alérgeno de los polvos de casa no era distinto de los alérgenos ya conocidos y que formaban parte del ambiente o del aire de las casas. Así pensaron ROWE (34) y DAVIDSOHN (35), mientras que otros autores, como COOKE (36) y JIMÉNEZ DÍAZ (5), pensaban que en los polvos de casa existía un alérgeno especial (X) y distinto de los alérgenos conocidos. Cuando FRIEDMAN (37), en 1939, demostró que los extractos de polvo de casa adsorbidos por el alumbre se mostraban capaces de sensibilizar al cobaya y desencadenar en ellos fenómenos de anafilaxia, se abrió un camino nuevo para investigar cuáles eran las sustancias activas en estos alérgenos. Utilizando este método COHEN y COHEN y HAWYER (38) concluyen de que se trata de un alérgeno especial de la vivienda, mientras que HAMPTON y STULL (39) demostraron que en cobayas preparados por el extracto se podía desencadenar un choque anafiláctico por extractos de caspa humana. Posteriormente COULSSON y STEVENS (40) han podido desencadenar el choque por el huevo, algodón, lana, etc., lo que parecía indicar que en la constitución del antígeno del polvo entran a formar parte múltiples elementos de la vivienda. Posteriormente SUTHERLAND (41), utilizando su técnica de adsorción con el benzoato, ha obtenido una fracción de los polvos de casa, llamada fracción S, que no da la reacción de las proteínas, tiene un gran contenido en carbohidratos y reacciona en sujetos sensibles a los extractos del polvo total.

REMINGTON y colaboradores (42) han hecho un estudio muy detenido de la fracción S de los polvos de casa, y encuentran que esta fracción purificada contiene de un 40 a un 60 por 100 de carbohidratos y de un 5-7 por 100 de nitrógeno y que éstos no dan ninguna reacción coloreada ni de precipitación de las proteínas. Por hidrólisis ácida y estudio cromatográfico demuestran que contiene un gran número de aminoácidos, pero no histidina, lisina ni triptofano. El azúcar reductor obtenido es identificado como galactosa. Estudiando la sensibilización de las distintas fracciones obtenidas por hidrólisis pudieron demostrar que la hidrólisis del polisacárido no produce disminución de la actividad del polvo, pero que ésta comienza a desaparecer en el momento en que aparecen aminoácidos y llega a hacerse nula cuando la hidrólisis es completa. Practicando estudios con el aparato de electroforesis de Tiselius comprueban que existen dos fracciones, una relativamente inmóvil y otra que emigra con la misma velocidad que el pigmento pardo que colorea la solución. Los autores sugieren la posibilidad de que el antígeno esté adsorbido por el

pigmento o que sean dos compuestos muy similares, pero diferentes en los grupos de cargas eléctricas que poseen.

En otro trabajo (43) los mismos autores llegan a la conclusión de que el antígeno de polvo de casa es un complejo de aminoácidos agregados en una cadena de polipéptidos y a la cual se asociaría un polisacárido.

Este hecho explicaría las conclusiones a que llegó la Comisión de standardización de los extractos de polvo de casa (44) la cual encontró que existía una estrecha relación entre el contenido en nitrógeno precipitable por el ácido fosfotúngstico con idéntico número de átomos de nitrógeno y la prueba biológica de especificidad.

Parece ser, pues, que en el polvo de casa, aparte de la posible existencia de alérgenos del ambiente (lana, huevo, caspas, algodón, hongos, etcétera), y que explicarían determinadas sensibilizaciones cruzadas, existe un alérgeno propio para casi todas las viviendas y que este alérgeno parece ser un complejo polipéptido-polisacárido y muy próximo al complejo del grupo sanguíneo A, pero que no da reacciones cruzadas con éste.

En los polvos de limpia, polvo de granero y harinas de cereales tiene una especial importancia la "tilletia", hongo productor de la niebla o tizón del trigo y cuyo papel sensibilizante, entre los molineros principalmente, ha sido destacado por primera vez por JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores (45 y 46). También los macroparásitos de los granos tienen importancia sensibilizante, como ha sido demostrado para los distintos gorgojos de las legumbres y muy especialmente la "calandra granaria", descrita también como agente asmógeno por JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores (47). Pero otras veces la sensibilización no tiene nada que ver con la parasitación de los cereales y legumbres, como ha sido demostrado por JIMÉNEZ DÍAZ y nosotros (48) para la harina de algarroba. Immunizando cobayas con polvo de granero y harina de algarrobas, con el método del alumbre de FRIEDMAN (37), pudimos demostrar en el preparado de SCHULIZ-DALE que la sustancia contenida en el polvo de granero sensibiliza para la harina de algarroba, y al contrario, que cobayas sensibles a la harina de algarroba reaccionan con los extractos de polvo de granero donde se almacena esta leguminosa y no con el polvo de granero de otras legumbres o granos. Purificando las proteínas de la algarroba se pudo demostrar que era ésta la fracción activa, tanto en la harina de algarroba como en el polvo de granero, y que esta alúmina era específica de esta legumbre, ya que no daba reacciones cruzadas con las albúminas obtenidas de otras (lentejas, judías, garbanzos). Tampoco desencadenaba contracción alguna el útero sensible al polvo de granero de algarrobas con extractos de gorgojos (49), además de esta legumbre.

Por los resultados obtenidos puede ser también que la fracción pro-

teica es la sensibilizante, como ha sido demostrado en varios casos en nuestra clínica, en sujetos sensibles a esta harina y en los que se vió que solamente el gluten era capaz de producir reacciones positivas tanto directamente como en las pruebas de transmisión pasiva.

En los antígenos de productos dérmicos de los animales (caspas, pelos, plumas, etc.) se obtiene una fracción hidrosoluble, precipitable por el alcohol y que seguramente es de naturaleza proteica, ya que los trabajos de GROVE y COCA (18) demostraron que la digestión triptica de este extracto los inactivaba completamente. Particularmente estudiado ha sido aquello que se refiere a la caspa de caballo. Las observaciones de DR BESCHE (49) en sí mismo y en pacientes por él estudiados demuestran que existía cierta relación entre la sensibilización a la caspa de caballo y al suero del mismo animal. Este autor pudo sensibilizar cobayas pasivamente mediante el suero de enfermos sensibles a la caspa de caballo, los cuales reaccionan en casi un 50 por 100 a la inyección de suero de caballo. En cuatro casos daban reacción ocular y cutánea con el extracto de caspa de caballo y sólo reacción cutánea con el suero de caballo, mientras que otros cinco enfermos con cuyo suero no fué posible hacer la transmisión pasiva a los cobayas sólo reaccionaban cutánea y ocularmente a la caspa de caballo. Por tanto, no todos los casos sensibles a la caspa de caballo lo son al suero del mismo animal. De 23 casos suyos sensibles a la caspa, sólo 10 daban reacción con el suero.

RATNER (50), haciendo la experiencia a la inversa, demostró que en individuos sensibles al suero de caballo, por inyección terapéutica del mismo, muy rara vez aparecían reacciones positivas con la caspa del mismo animal.

TUFT (51) demostró por la prueba de Fraustnitz-Küstner que la caspa de caballo era mucho más eficaz para desensibilizar frente al suero de caballo que dicho suero de caballo frente a la caspa del mismo animal.

Existen ya numerosos casos en la literatura de provocación de choques graves e incluso mortales en sujetos sensibles a la caspa de caballo por la inyección de suero de caballo con fines terapéuticos (COCA, GUILLETTE, SUMNER, SIMON, RATNER, etc.).

Las relaciones inmunológicas existentes entre la caspa de caballo y el suero de los mismos animales ha sido estudiada por BUSSON y OGATA (52) y por RATNER y colaboradores (53, 54) y FORSTER (55), tanto por inyección como por inhalación de extractos de caspa o caspa seca, así como también por pruebas de precipitación cruzada. De toda esta serie de experiencias se desprende que de los animales sensibilizados con suero de caballo sólo una pequeña fracción responden con choque a la inyección de caspa de caballo, mientras los sensibilizados a la caspa res-

ponden casi en el 75 por 100 con choque a la inyección de suero de caballo o la de globulinas separadas del suero de este mismo animal.

Así, pues, parece deducirse de estas experiencias que en las caspas de animales existen por lo menos dos fracciones, una común al suero del animal de que procede y otra específica propiamente de la caspa.

Según se desprende de las observaciones de JIMÉNEZ DÍAZ (6), existe un cierto número de reacciones cruzadas entre las caspas de animales muy afines, por ejemplo caballo, mulo y asno, y entre el cordero y la cabra.

También la caspa humana puede ser antigénica para el propio hombre, como ha sido demostrado por S. V. LEEUWEN (56), posiblemente por producirse modificaciones en la especificidad por alteraciones químicas (¿denaturación por el alcohol del agua de colonia?), o tal vez porque realmente no se trata de sensibilización a la propia caspa, sino a productos a ella adheridos, como fué demostrado en un caso por JIMÉNEZ DÍAZ (6).

Ya es conocido el papel que juegan los hongos del ambiente en estos procesos alérgicos y que en España han sido muy bien estudiados por JIMÉNEZ DÍAZ y su escuela en Madrid y por FRUCHTMAN en Barcelona. Sin embargo, la sustancia antigénica de los hongos es, hasta ahora, muy poco conocida. STILLWEL y colaboradores (43) han encontrado para los hongos un complejo polipéptido-polisacárido al igual que el encontrado por ellos en el polvo de casa, pero que no daba reacción cruzada con éste más que en muy escasas ocasiones.

Interesantes nos parecen las observaciones y estudios efectuados en estos últimos años de sensibilización a la penicilina, que a veces puede ser tan intensa como para producir un choque mortal, como en el caso de WALDBOTT (57). Entre los numerosos casos descritos en la literatura de sensibilización a la penicilina existe una observación de LAHOZ (58) cuyo paciente se mostró, al mismo tiempo, sensible al penicillium.

Los intentos de sensibilizar al conejo y cobaya con la penicilina han fracasado en las experiencias de CHU y CUTTING (59), los cuales sólo pudieron conseguir el fenómeno de Arthus atenuado en algunos animales, pero no sensibilización general.

Posteriormente CORMIA y colaboradores (60) han conseguido provocar choques con penicilina en animales sensibilizados con el hongo "trichophyton gypseum", lo que parece apoyar la idea de que muchas sensibilizaciones a la penicilina son provocadas en sujetos sensibilizados a hongos de otras especies afines. También existen numerosos casos de sensibilización a la estreptomycinina.

Una cuestión muy debatida y aún no resuelta es si las bacterias juegan un papel de gran importancia en ciertos cuadros de alergia humana (asma urticaria, edema de Quincke). Desde luego está fuera de duda el papel que las bacterias y el mismo podemos decir de los virus, juegan

en determinadas formas de la alergia infecciosa, y no es negado por nadie que en los procesos infecciosos, sobre todo crónicos, juegan un gran papel, junto a las acciones de exo y endotoxinas bacterianas, la respuesta alérgica del organismo a los productos inertes de la lisis de microorganismos. El mejor ejemplo de ello lo constituye la alergia tuberculínica en los procesos tuberculosos y las reacciones alérgicas a la vacuna en los vacunados contra la viruela.

Pero si sobre estos puntos no existe duda alguna, ya es cosa distinta cuando se trata de explicar determinados casos de reacciones asmáticas, como la respuesta a antígenos bacterianos. No existe duda alguna de que los cuerpos bacterianos son antígenos complejos, y hoy, con el desenvolvimiento de la química biológica, estamos en posesión de innumerables datos acerca de la composición química de las bacterias. Por ello sabemos que determinados complejos químicos de un grupo bacteriano son iguales, desde el punto de vista químico e inmunológico, al de otras bacterias muy alejadas de ellos desde el punto de vista botánico. E igualmente sabemos que dentro del mismo grupo de bacterias existe una serie de tipos caracterizados por distintas sustancias químicas, bien definidas también desde el punto de vista inmunológico.

Por tanto, se explica perfectamente que un organismo pueda reaccionar a bacterias que nunca penetraron en él, pero que poseen grupos químicos afines a otros que habrán penetrado durante procesos infecciosos, e igualmente se puede estar sensible en la prueba con un determinado tipo de bacteria y no estarlo para tipos muy afines. Esto representa sólo un ejemplo de la complejidad que encierra el determinar si un sujeto es o no sensible a una determinada bacteria.

Que las bacterias pueden provocar fenómenos de verdadera anafilaxia está hoy fuera de toda duda gracias a los trabajos de ROSENAU y ANDERSON (61), KRAUS y DOER (62), HOLABUT (63), ZINSSER y PARKER (64), TOMOSIK y KUROTCHKIN (65), LANCEFIELD (66), ZINSSER y MALLORY (67), AVERY y GOEBEL (68), etc., etc.

Todos estos autores han podido demostrar que es posible provocar con el antígeno total o sus fracciones (polisacárido, complejo glúcido-lípidos, nucleoproteicos, etc.) choques anafilácticos en nada diferenciables a los que se pueden provocar con otras proteínas (suero de caballo, albúmina de huevo, etc.). Igualmente en el baño de perfusión a lo Schultz-Dale se puede desencadenar una contracción específica para cada uno de los productos de las bacterias cuando la sensibilización fué hecha con la bacteria íntegra (ARJONA) (69).

Otra cosa es la demostración de si este tipo anafiláctico de reacción a productos bacterianos juega un importante papel en la alergia humana. Las dificultades para esta demostración radican en dos hechos funda-

mentales: a) Que una reacción cutánea a bacterias nada nos dice sobre su intervención en el proceso alérgico del enfermo, ya que ella puede ser debida a la toxicidad propia de las bacterias, a infecciones por esta u otra bacteria químicamente relacionada con ella, independientemente del proceso alérgico del enfermo, y ya se comprende que siendo tan frecuentes las infecciones en el curso de la vida con los gérmenes que habitualmente se utilizan en las pruebas, la posibilidad de una sensibilización de este tipo debe ser muy frecuente. b) Que las pruebas cutáneas positivas a bacterias son siempre de tipo tardío y por tanto inseparables de las reacciones de tipo tuberculínico, que, como veremos, están ligadas a anticuerpos de carácter distinto de los anticuerpos anafilácticos. Así, pues, aunque existe la posibilidad de un mecanismo anafiláctico desencadenado por las bacterias, hemos de reconocer que, hoy por hoy, sólo está probado experimentalmente, pero clínicamente no se tiene la evidencia de que este mecanismo juegue un gran papel.

Si el tipo tuberculínico de respuesta alérgica interviene en mayor o menor grado en estos cuadros de alergia humana es casi seguro, pero de difícil demostración.

Por último, un cierto número de medicamentos son responsables de manifestaciones alérgicas en la clínica humana y la mayor parte de ellos dan lugar a sensibilizaciones cutáneas bajo la forma de dermatitis de contacto, eczemas, etc., que no van a ocupar nuestra atención, ya que de este problema ha de tratarse en otra ponencia en este mismo Congreso. Algunos medicamentos dan lugar a manifestaciones alérgicas del tipo del asma, el edema angioneurótico, urticarias y jaquecas, más directamente relacionados con nuestro tema.

Algunos de estos medicamentos, como la mostaza, harina de linaza, ipecacuana, palo de jabón, etc., son sustancias orgánicas contenidas en raíces y hojas o frutos de plantas y por tanto se trata de antígenos muy complejos, en que junto al medicamento activo existen otras sustancias con capacidad antigénica.

Por otra parte, también han sido señaladas por numerosos autores manifestaciones alérgicas no cutáneas a compuestos muy bien definidos (aspirina, piramidón, fenacetina, ursol, quinina, sulfamidas, etc.), sustancias todas ellas que, como es sabido, no tienen carácter antigénico y en las que sin duda alguna la sensibilización se hizo por unión con moléculas proteicas del mismo organismo o por tener estas sustancias grupos determinantes semejantes a los de sustancias capaces de combinarse con las albúminas propias y en los que estas sustancias químicas sencillas no serían más que haptenos capaces de desencadenar la reacción. Sin embargo, el mecanismo sensibilizante de muchas drogas sencillas, aunque a menudo no está del todo aclarado. Si recordamos lo que fué

dicho en la parte general de antígenos, se comprende bien el mecanismo en virtud del cual estas sustancias pueden actuar como desencadenantes de una reacción antígeno-anticuerpo, aun en aquellos casos en que la sintomatología se establece al primer contacto con la droga.

Hemos hecho una referencia sucinta de los hechos más conocidos en relación con los antígenos que tienen más importancia en la alergia humana, sobre todo desde el punto de vista de su composición química. Hemos prescindido a propio intento de relatar uno por uno cada alérgeno y su importancia en la clínica de las enfermedades alérgicas, ya que esto entra en la práctica diaria de los que cultivan esta rama de la Medicina y ellos pueden con más autoridad que nosotros hablar de la importancia clínica de cada alérgeno; a nosotros hemos creído que más bien nos correspondía tratarlo desde un punto de vista meramente inmunológico.

ANTICUERPOS.

Ya nos hemos ocupado en un anterior capítulo de los anticuerpos de tipo anafiláctico que aparecen en el hombre consecutivamente a la inyección de proteínas heterólogas y también ha sido tratado con suficiente extensión todo cuanto se refiere a los anticuerpos en general. De tal manera que ahora sólo nos resta ocuparnos de los anticuerpos que aparecen en las enfermedades alérgicas, en cuanto difieren o parecen diferir de los anticuerpos ya anteriormente mencionados.

Reaginas.

Aunque ya se conocía el hecho de que en cierto número de enfermedades alérgicas se podían demostrar reacciones cutáneas determinadas por el antígeno causante de la sensibilización, estas reacciones cutáneas no pudieron atribuirse a un anticuerpo determinado hasta que PRAUSTNITZ y KÜSTNER (4) demostraron por primera vez que el suero de un sujeto sensible a un determinado alimento (pescado) inyectado en la piel de otro sujeto normal, no sensible a este alimento, la dejaba sensibilizada, de tal forma, que cuarenta y ocho horas más tarde la aplicación del antígeno en la zona sensibilizada provocaba una reacción positiva. En esta ya famosa experiencia estos autores no pudieron demostrar la transferencia pasiva para el polen, pero poco tiempo después DE BESCHE (49), al confirmar los trabajos de los anteriores autores, pudo demostrar que también el suero de individuos afectados de fiebre del heno era capaz de sensibilizar la piel de un sujeto normal. Los trabajos de COCA y GROVE (70) pusieron de manifiesto que la transmisión pasiva era posible en todos

aquellos casos en que el excitante era un antígeno y existía reacción cutánea en el enfermo. Posteriormente son innumerables los autores que han confirmado este hecho, hasta tal punto que hoy se considera a la transmisión pasiva como el método más seguro para evidenciar una sensibilización y no admitiéndola como no sea capaz de ponerse de manifiesto por una transmisión pasiva.

COCA y sus colokoradores (70) establecieron ya diferencias, que ellos sospecharon cualitativas, entre los anticuerpos hasta entonces conocidos y este otro anticuerpo, que ellos para diferenciarlo lo llamaron "reagina atópica". Las diferencias señaladas por estos autores son las siguientes: a) El anticuerpo reagina es termolábil, destruyéndose por el calentamiento durante media hora a 56° C., mientras que el anticuerpo anafiláctico es termoestable. Esta propiedad del anticuerpo anafiláctico fué confirmada por JODASSOHN y posteriormente por muchos autores. b) La reagina es incapaz de producir precipitación en presencia de antígeno, ni desviación del complemento con la técnica habitual. c) Mientras que con el anticuerpo anafiláctico no se puede reproducir en el cobaya la reacción anafiláctica con la misma dosis de antígeno, sino con un múltiplo de esta misma dosis, con la reagina se puede producir repetidamente pápulas en el mismo sitio y con las mismas dosis de antígeno, aunque con menor intensidad, y que esta posibilidad de repetir la reacción no era por un agotamiento del antígeno producido en la primera reacción o porque el antígeno no llegara a ponerse en contacto con la reagina en la pápula, quedaba excluido desde el momento que con una mezcla "in vitro" de la reagina más el antígeno e inyectado en el sujeto normal reactivo se podía reproducir el mismo fenómeno.

El principio establecido por COCA y KOSAKAI (71), de la neutralización parcial del antígeno anafiláctico, se observó también en la reagina, ya que en aquellas zonas en que no se podía provocar reacción con una dosis de antígeno se podía desencadenar ésta con un múltiplo de esta dosis. d) Las reaginas no podían, según estos autores, y de acuerdo con los anteriores trabajos de FLOOD (72) y de PRAUSENITZ y KÜSTNER (4), sensibilizar pasivamente al cobaya, mientras que los anticuerpos anafilácticos del hombre sí podían hacerlo. e) Que el anticuerpo anafiláctico del conejo no puede sensibilizar la piel humana, mientras que la reagina sí; los autores no consiguieron sensibilizar la piel humana con un suero anti-huevo de conejo, ni con suero de conejo precipitante para un extracto de polen, esto demostraría que los anticuerpos anafilácticos del conejo y las reaginas humanas serían anticuerpos distintos. f) LEVINE y COCA (73) encuentran que aunque el antígeno puede imitar el poder sensibilizante de la reagina, ésta, no obstante, no imita el antígeno. g) Como otro criterio diferencial aducen los hallazgos de GREGG, MORO y WITEBSKY (74),

de que en la desviación de complemento con suero de enfermos alérgicos se producía mejor usando complemento humano, era transitoria y se producía en las zonas de la derecha o zona de mayor dilución del antígeno, mientras que el anticuerpo anafiláctico humano fijaba duraderamente el complemento de cobaya y se producía en zonas de la izquierda, es decir, con título relativamente bajo del antígeno; y por último, *h*) La demostración de BELL y ERIKSSON (75) de que las reaginas, a diferencia de otros anticuerpos, no atravesaban la placenta humana, parecían establecer diferencias tajantes entre estos anticuerpos y los conocidos anticuerpos de la anafilaxia; estas experiencias fueron confirmadas más tarde por SHERMAN y colaboradores (76).

COCA y STERN (71) demostraron que las reaginas, al igual que otros anticuerpos, se encontraban en la fracción seudoglobulínica del suero, y que los sueros conservados estérilmente en el refrigerador retenían durante varios meses su capacidad sensibilizante de la piel. Posteriormente NEWELL y colaboradores (76 bis) han demostrado, por medio de la electroforesis, que la reagina se encuentra en la fracción de la gamma globulina.

Las reaginas tienen la propiedad de permanecer durante treinta días aproximadamente en la piel de los sujetos inyectados, y esta duración de la fijación contrasta con la mayor difusibilidad de las precipitinas, que según FREUND (77) desaparecen de la piel del conejo ya a las dieciocho horas.

Anticuerpos bloqueantes.

Aparte de estos anticuerpos, cuyos caracteres ya dejamos descritos, ha sido encontrado otro anticuerpo en los sujetos tratados de polinosis. COOKE, BERNARD, HEBAL y STULL (78) trataron de investigar si la mejoría clínica que se producía en los enfermos de polinosis como resultado del tratamiento podría ser transmitida por transfusión sanguínea a otros sujetos sensibles al mismo polen, y efectivamente demostraron que se producía en ellos una mejoría clínica, suponiendo lógicamente que ello era debido a haberles transfundido algún inmunocuerpo protector. Posteriormente estudiaron la posibilidad de existencia de este anticuerpo, mediante la transmisión pasiva por la prueba de P.-K. Hicieron este estudio comparativo con sueros tomados antes y después del tratamiento intensivo y emplearon las técnicas de dilución y de neutralización; la primera de ellas indicaba el aumento o disminución de los anticuerpos sensibilizantes de la piel (reaginas), y la segunda, de neutralización, hechas con mezclas de antígeno y suero sensible, demostrarían, por el contrario, la existencia de este supuesto anticuerpo.

El suero de antes de comenzar el tratamiento, mezclado con el anti-

geno del polen e inyectado en la piel de un sujeto reactivo, producía una reacción inmediata, mientras que la mezcla de suero de después del tratamiento con el antígeno no reaccionaba o daba solamente una ligera reacción. Pasadas cuarenta y ocho horas, probaron los sitios inyectados con las mezclas con un antígeno muy activo, comprobando que en los sitios donde había sido inyectada la mezcla de antígeno más suero de antes del tratamiento no se producía reacción, pero sí cuando se probó en los sitios inyectados con antígeno más el suero de después del tratamiento. De esta observación sacaron la consecuencia de que en los sueros de sujetos tratados con extractos de polen existían anticuerpos capaces de inhibir o bloquear la unión entre la reagina y el antígeno.

Las investigaciones posteriores de HARTLEY (79), LANGNER y KERG (80), así como las de SCULL y RACKEMANN (81) y las de MAUNSELL (82) y de muchos otros autores, han confirmado plenamente estos estudios. COOKE y colaboradores (83) han venido a demostrar que también en sujetos normales tratados con antígenos de polen se pueden producir estos anticuerpos bloqueantes sin aumento simultáneo de los anticuerpos sensibilizantes de la piel o reaginas. Los posteriores estudios de LOVELESS (84) demuestran que, en contraste con la termolabilidad de la reagina, estos anticuerpos bloqueantes son relativamente termoestables, pudiendo resistir el calentamiento durante cuatro horas a 56° C. sin pérdida de su actividad.

En el mismo año SHERMAN, HAMPTON y COOKE (76) descubren una nueva propiedad de este anticuerpo: su capacidad de atravesar la placenta humana, en contraste con la reagina, que, como ya quedó dicho, era incapaz de atravesarla. En niños recién nacidos sistemáticamente estudiados se pudo demostrar que estos anticuerpos circulan exclusivamente por su sangre hasta seis meses después del tratamiento.

La unión del antígeno con este anticuerpo bloqueante no produce ninguna precipitación demostrable por los métodos habituales. Para la investigación de los mismos MAUNSELL (82) ha modificado la técnica primitiva de COOKE y colaboradores, usando para la prueba, en lugar de la piel de un sujeto normal, la del propio enfermo, confirmando por esta técnica los resultados obtenidos por los demás autores.

Microprecipitinas.

Es un hecho bien conocido que en un gran número de enfermedades alérgicas (asma, urticaria, edema angioneurótico) no es posible demostrar ninguno de los anticuerpos de los que hasta ahora nos venimos ocupando. Tanto la investigación de precipitinas (en adelante las llamaremos macroprecipitinas) como la transmisión pasiva a los animales, la

investigación de reagentes directamente o indirectamente por la prueba de P.-K., fracasan totalmente. Para este grupo de enfermedades ha propuesto COCA (85) el nombre de alergias alimenticias no reagénicas.

En este gran grupo de enfermos en los que hasta ahora ha fracasado toda demostración de anticuerpos y en los cuales la determinación del antígeno causal sólo podía llevarse a cabo por medios indirectos y nunca muy seguros, como la taquicardia postprandial de COCA (85), el índice leucopénico de VAUGHAN (86) o las dietas de exclusión de ROWE (87), nosotros, en colaboración con JIMÉNEZ DÍAZ y SEGOVIA (88, 89, 90 y 91), hemos podido demostrar la existencia de unos anticuerpos especiales, designados con el nombre de microprecipitinas, y que sólo podían ser puestos de manifiesto al adsorber el antígeno en partículas de colodión, según la técnica de ZOZAYA (92), posteriormente utilizada por GOODNER (93), para la investigación de aglutinaciones en virus.

El punto de partida de nuestras investigaciones fué el hallazgo por COHEN y WELLER (94) de precipitaciones positivas en enfermos sensibles a la cola de pescado y en polínicos tratados, adsorbiendo el antígeno en partículas de colodión según ZOZAYA.

Con esta técnica, repetidamente comunicada por nosotros y que consistió en un principio en la adsorción del antígeno en partículas de colodión de un determinado tamaño y la puesta en contacto de estas partículas adsorbidas con distintas diluciones del suero a investigar, fué modificada más tarde al tener conocimiento, por los trabajos de GOODNER (93), de que no era necesario la previa adsorción del virus en el colodión para producir la aglutinación, sino que bastaba poner en contacto el virus con el antisuero y las partículas de colodión para que ésta se produjese, y previa una comparación de la primitiva técnica y esta modificación propuesta hemos practicado más de 2.000 reacciones en sujetos sensibles a distintos alérgenos y en un considerable grupo de los llamados asma complejos, llegando al convencimiento, apoyados por los hechos clínicos, que estas microprecipitinas representan un nuevo anticuerpo, hasta ahora no descrito.

Nosotros no hemos podido confirmar los trabajos de COHEN y WELLER (94) sobre la existencia de microprecipitinas en enfermos tratados con antígenos de polen, e igualmente denegatorios han sido los trabajos de LOWELL (95) y los de SWINEFORD y HOULIHAM (96), pero tanto uno como otro han podido demostrar que animales tratados con extractos de polen producen aglutinación de las partículas adsorbentes del antígeno.

Nuestras primeras investigaciones sobre la naturaleza de estas microprecipitinas se fundamentaron en la posibilidad de que éstas no fueran otra cosa que las macroprecipitinas, que por estar a títulos muy bajos en los enfermos necesitasen el artificio del colodión para ser puestas de

manifiesto. Si este supuesto era cierto, debíamos nosotros demostrar, por dilución de sueros de enfermos o animales con macroprecipitinas, la existencia de estas microprecipitinas en zonas más diluidas del suero o del antígeno. Las investigaciones con un suero de una enferma con gran sensibilidad a las fresas y con título bajo de macroprecipitinas nos demostró que a altas diluciones del suero no se evidenciaba la existencia de microprecipitinas. Igualmente negativas fueron las investigaciones emprendidas con suero de cobayas sensibilizados por la ovalbúmina y que mostraban macroprecipitinas en el suero.

Otro problema que se nos planteaba al ser negativa esta primera hipótesis era si realmente se trataba de dos anticuerpos distintos, macro y microprecipitina, dependientes del tipo de alérgeno inyectado, ya que habíamos observado que en sujetos sensibles al polen no aparecían microprecipitinas. Para ello empleamos un antígeno de escaso poder sensibilizante, como el polvo de casa de asmático, pero que clínicamente daba reacciones positivas en los enfermos sensibles, y con este antígeno investigamos en una serie de cobayas la producción de macro y microprecipitinas. Los cobayas así tratados carecían de macroprecipitinas o anticuerpos anafilácticos, ya que en los controles y en los mismos animales de que procedían los sueros no se pudo desencadenar el choque anafiláctico por la inyección intravenosa del antígeno. Tampoco se pudieron demostrar reaginas, ya que todas las pruebas intradérmicas fueron negativas. En cambio, como puede verse en el cuadro 16, las microprecipitinas fueron intensamente positivas.

CUADRO 16

Polvo casa dil.	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	contr.
Suero sensible.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Resultado	++++	++++	++++	++++	+++	++	++	++	0

Aparte del tipo del alérgeno podía también tener importancia la especie animal, ya que, como es bien conocido, en algunos animales es muy fácil la producción de macroprecipitinas (conejo), mientras que en otros son difíciles de provocar y en algunos, como la rata, presenta una gran dificultad la provocación del choque anafiláctico. Por esta razón quisimos averiguar si en animales como la rata, que son difíciles de sensibilizar, era posible obtener microprecipitinas con más facilidad que en los animales buenos productores de macroprecipitinas. Las experiencias realizadas en un gran número de animales, y uno de cuyos protocolos damos a continuación, nos demostraron que, efectivamente, la inyección de oval-

búmina en las ratas por la técnica por nosotros empleada no produce macroprecipitinas, pero sí microprecipitinas (cuadro 17).

CUADRO 17

	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	contr.	contr.
Huevo								
Suero Rt. 1	++	+++	++	+++	++	+	0	0
Suero Rt. 2	+++	++	++	+	++	+	0	0
Suero Rt. normal.	0	0	0	0	0	0	0	0

Por lo que se refiere al cobaya, nuestros trabajos han recibido una ulterior confirmación en los de KULKA y HIRSCH (97), los cuales, inmunizando cobayas con extractos de polen emulsionados en aceite y mezclados con bacilos de Koch muertos, demuestran la existencia, con la técnica del colodión, de anticuerpos precipitantes para el polen inyectado.

En el conejo, el animal mejor productor de macroprecipitinas, no hemos podido demostrar la existencia de microprecipitinas, aun en diluciones muy altas, como puede verse en el cuadro 18.

CUADRO 18

	Macroprecipitina	Des. de complemento	Microprecipitina
<i>Conejo I:</i>			
Examen previo	Negativa.	Negativa.	Negativa.
Seis días después de la sensibilización	Posit. al 1:10.000.	Posit. al 1:10.000.	Negativa a diluciones entre 1:200 y 1:72.697.600.
Sesenta días después.	Positiva 1:100.	Positiva 1:100.	Negativa.
<i>Conejo II:</i>			
Examen previo	Negativa.	Negativa.	Negativa.
Seis días después de la sensibilización	Posit. al 1:10.000.	Positiva al 1:1.000.	Negativa.
Sesenta días después.	Positiva 1:100.	Positiva al 1:1.000.	Negativa.

También hemos podido demostrar en los animales, al igual que ya ha sido demostrado en el hombre, que la persistencia de las microprecipitinas es de corta duración, desapareciendo de la sangre con bastante rapidez.

Nuestras experiencias de sensibilización de animales (ratas, cobayas y conejos) por ingestión de leche de vaca durante un largo plazo de tiempo resultaron negativas. En ninguno de estos animales se pudo demostrar la existencia de microprecipitinas.

También ha sido estudiado por nosotros la capacidad antigénica de las fracciones albúmina y globulina del antígeno, pareciendo demostrarse que tanto la fracción albúmina como la globulínica, separadas por el sulfato amónico, son capaces de producir microprecipitinas, pero la precipitación es más evidente cuando se realiza con la albúmina. Parece ser que moléculas muy grandes, como las de la globulina, impiden el fenómeno de la precipitación y ello tal vez explique el que en los sueros de conejo, más ricos en globulinas por la inmunización, no se puedan demostrar microprecipitinas.

Al mismo resultado hemos llegado estudiando las microprecipitinas en enfermos sensibles a la leche y cuyo suero produce precipitación con la fracción albúmina de la leche y no con la globulínica.

Las microprecipitinas son termoestables; el calentamiento durante treinta minutos a 56° C. no las inactiva.

Confirmando nuestros anteriores trabajos, de que los enfermos polínicos no daban microprecipitinas, hemos investigado la relación existente entre anticuerpos bloqueantes y microprecipitinas, habiéndose demostrado que no existe ninguna relación entre ambos.

En cuanto a la frecuencia de aparición de estas precipitinas, damos a continuación el cuadro 19 de los resultados obtenidos en 114 casos de asma:

CUADRO 19

Total, 114 casos	\ Casos positivos 52 = 44,4 % / Casos negativos 62 = 55,6 %	Alimentos 30	
		{ Cereales, tilletia, ustilago 13 Algarrobas 5 Caspas 2	
Casos positivos	{ Polvo molido 1 Lolium, secale, dactylis 0 Lanas, polvo de casa 0 Cimex 0 Hongos 1	Alimentos 33	
		{ Cereales, tilletia, ustilago 12 Habas 1	
		Casos negativos	{ Caspas 1 Lolium secale, dactylis 6 Lanas, polvo de casa 4 Cimex 5

De la relación entre estos anticuerpos con las manifestaciones clínicas y de los resultados obtenidos con la supresión de la dieta de los alimentos que daban microprecipitinas positivas, no vamos a ocuparnos nosotros ahora, por salirse de los límites inmunológicos que nos hemos impuesto.

Anticuerpos de tipo tuberculínico.

Como es bien sabido, en las alergias de tipo tuberculínico, caracterizadas por reacciones intradérmicas tardías y cuyo ejemplo más claro lo constituye la alergia en los tuberculosos, no se habían podido demostrar anticuerpos circulantes. El primer caso de transmisión pasiva de la alergia tuberculínica fué el comunicado por JIMÉNEZ DÍAZ (5), obtenido con el exudado pleural, rico en células, de un enfermo tuberculoso. Posteriormente CHESE (98) ha comprobado la transmisión pasiva en el cobaya, utilizando el exudado peritoneal de animales tuberculosos. La posibilidad de transmisión está ligada al contenido en células de estos exudados y muy posiblemente a los linfocitos, ya que HAXTHAUSEN (99) ha podido demostrar que en los animales sensibilizados a determinados compuestos químicos, el timo se mostraba más activo en la sensibilización pasiva que el exudado peritoneal.

Estos anticuerpos responsables de la transmisión pasiva parecen estar fuertemente ligados a las células, como ha sido demostrado por RICH y LEWIS (100) y después confirmado por numerosos autores, al comprobar la acción letal que sobre los cultivos de tejidos de células del bazo y ganglios linfáticos de animales tuberculosos ejercen las diluciones altas de tuberculina.

HEILMAN y SEIBERT (101 y 102) demostraron que esta acción citotóxica se debe a la proteína aislada de la tuberculina antigua, mientras que la proteína que acompaña a la fracción nucleoproteido, así como el polisacárido aislado de la tuberculina, tienen mucha menos toxicidad y el ácido nucleico produce incluso un estímulo del crecimiento de los tejidos.

En contraste con esta acción letal de la tuberculina sobre las células tuberculosas, el antígeno no despliega ningún efecto en los cultivos de tejidos de animales sensibilizados anafilácticamente (103). Este tipo de efecto sobre los tejidos no parece exclusivamente limitado al bacilo de Koch, ya que NANTZ y BLATT (104) lo han podido demostrar para otros tipos de bacterias en relación con los leucocitos humanos en una ingeniosa técnica, propuesta por ellos para el estudio de la alergia bacteriana: la emigración normal de los leucocitos producida en sus cultivos de te-

cidos es inhibida por los filtrados bacterianos de los gérmenes a los cuales se muestran sensibilizados.

Recientemente y por la técnica del colodión se ha podido demostrar por SCHERP (103) la existencia de anticuerpos circulantes en los asmás bacterianos.

* * *

Resumiremos en el cuadro 20 las características y posible localización de los anticuerpos encontrados en la alergia humana y vemos en él que existen ciertas diferencias entre los distintos anticuerpos encontrados en estas afecciones, y como una gran parte de estas diferencias han sido utilizadas por unos y por otros en favor o en contra de la naturaleza distinta de estos procesos, creemos de interés el discutir si las propiedades físicas observadas en estos anticuerpos son suficientes o no para establecer un límite tajante entre uno y otro proceso.

CUADRO 20

	Anafilaxia	Alergia reagínica		Alergia microprecipitativa (Alergia alimenticia no reagínica)	Alergia bacteriana (Tuberculina)
		Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
Anticuerpo	Macro-precipitina.	Reagina.	Anticuerpo bloqueante	Micro-precipitina.	Anticuerpo piel.
Precipitación in vitro	Presente.	Ausente.	Ausente	Presente	Ausente ?
Resistencia al calor	Termo-estable.	Termolábil	Termo-estable.	Termo-estable	Termolábil.
Filtrabilidad pleocentaria	Sí.	No.	Sí.	?	'
Fijación por las células	Lábil.	Fuerte	Lábil.	?	Muy fuerte.
Transmisión al animal	Fácil	Difícil.	?	?	Sí.
Fijación del complemento ..	Zona izquierda (altas concentraciones antigénicas)	Zona derecha (bajas concentraciones antigénicas)	"	No fija	Sí

Como ya hicimos referencia en el capítulo de anticuerpos, predomina hoy en la inmunología el criterio de que los organismos vivos responden a la agresión con un antígeno, produciendo un solo tipo de anticuerpo y que son las condiciones, hasta cierto punto accesorias, del medio en que se produce la reacción las que determinan las peculiares manifestaciones de esta reacción.

Ya decíamos allí que el que se produjera una aglutinación, precipitación, lisis, fagocitosis o reacción anafiláctica no quería decir, ni mucho menos, que estos tipos de reacción se debieran a anticuerpos distintos. Sin embargo, acabamos de ver que estos anticuerpos en los enfermos alérgicos exhiben caracteres diferenciales que parecen estar en contraposición con la teoría unitaria. Muchas de las diferencias encontradas son relativamente fáciles de explicar desde el punto de vista inmunológico. En primer lugar ha sido frecuentemente observado y ya tuvimos ocasión de exponerlo al hablar de los distintos pesos moleculares de los anticuerpos formados por el caballo y conejo en las experiencias de HEIDELBERGER, que según la vía de introducción del antígeno (intravenosa o subcutánea) se podían obtener anticuerpos ligados a fracciones moleculares más o menos gruesas y que ésta es una característica de determinadas especies animales. En el hombre, como ya hemos visto, todos los anticuerpos hasta ahora demostrados están ligados a la fracción de peso molecular bajo, de tal manera que las diferencias de comportamiento observadas en estos anticuerpos que nos ocupan no pueden ser debidas a su ligazón a moléculas de distinto tamaño, ya que tanto el anticuerpo anafiláctico como la reagina están ligados a la misma fracción proteica.

Uno de los argumentos más esgrimidos por los partidarios de la multiplicidad de los anticuerpos ha sido el que los anticuerpos dejan de manifestar sus propiedades a distintas diluciones, así como que el calentamiento produce una pérdida de la actividad del suero frente a unos antígenos, pero no frente a otros. Muchas de estas objeciones son fácilmente refutables teniendo en cuenta la dispersión del antígeno que se trata de estudiar. Por ejemplo, las diferencias encontradas entre la termoestabilidad del anticuerpo flagelar H y la termolabilidad del anticuerpo somático O de las "salmonellas" se explica fácilmente si se tiene en cuenta que el antígeno O, por su forma redondeada, exhibe una mayor superficie que el antígeno H, cuya forma es alargada; se necesita, pues, mayor cantidad de anticuerpo para producir la aglutinación O que para la H y es fácilmente comprensible que en el proceso de denaturación del anticuerpo por el calor, al disminuir el título aglutinante, cese primero la aglutinación de tipo O que la de tipo H, y lo mismo puede decirse para la precipitación.

Por otra parte, no debe perderse de vista que en el proceso de reac-

ción a un antígeno con el anticuerpo existen dos fases fundamentales: una la unión del antígeno con el anticuerpo, fase que es estrictamente específica, mientras que la segunda (precipitación, aglutinación, lisis, etcétera) está directamente ligada a las condiciones físico-químicas del medio en que la reacción tiene lugar o son la consecuencia secundaria de esta unión.

El que un anticuerpo sea capaz de provocar en su unión con el antígeno un choque anafiláctico o sólo una pápula cutánea, depende no de que sean anticuerpos distintos, sino de que esta reacción ha tenido lugar en sitios diferentes del organismo (órgano reaccionante). Pero ello no quiere decir que sean anticuerpos esencialmente distintos, sino ligados a otro tipo de células de la economía.

El que se produzca precipitación "in vitro" con el anticuerpo anafiláctico y no se produzca con la reagina se explica hoy día no porque sean

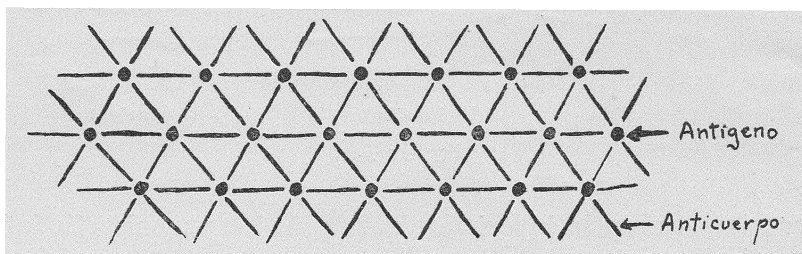


Fig. 20.

dos anticuerpos esencialmente diferentes, sino como un anticuerpo único en estado modificado. ¿En qué consiste esta modificación? Como ya tuvimos ocasión de exponer al tratar de los anticuerpos y partiendo de los estudios de HEIDELBERGER, MARRACK y PAULING, se considera en la actualidad a los anticuerpos producidos en los animales como bivalentes. A esta bivalencia del anticuerpo y a la probada multivalencia del antígeno se ha concedido una especial importancia para explicar el fenómeno de la precipitación "in vitro". El anticuerpo se uniría por sus dos valencias a dos moléculas de antígeno y ello daría lugar a agregados de un determinado número de moléculas de antígeno con un múltiplo de moléculas de anticuerpo, como puede verse en el esquema adjunto (fig. 20). Estos agregados, por su enorme peso molecular, darían lugar al fenómeno de la precipitación. Estos agregados, en forma de andamiaje o de celosía, constituyen la base de las teorías de estos autores.

HAUROWITZ no es partidario de esta teoría, basado en sus experiencias de que con un antígeno químicamente puro se puede dar lugar a la formación de varios anticuerpos (tres por lo menos) y piensa que los anticuerpos son monovalentes. Pero, en general, la teoría de la bivalencia cuenta actualmente con un gran número de adeptos.

Para aquellos anticuerpos que en igualdad de condiciones físicas no producen precipitaciones "in vitro" se ha pensado por numerosos autores que serían de naturaleza monovalente. Fácilmente se comprende que un anticuerpo monovalente no podría dar lugar a la formación de celosías, sino a agregados mucho más pequeños, dependientes de las valencias del antígeno y de la relación cuantitativa entre antígeno y anticuerpo, como representamos en la figura 21. Estos agregados serían demasiado pequeños para producir una precipitación visible.

Estos anticuerpos monovalentes han sido encontrados por HEIDELBERG (105) y por PAPPENHEIMER (106) en algunos casos raros en que el suero se tomó de los animales en los primeros estadios de la inmunización. Estos anticuerpos, desprovistos de algunas de sus propiedades, se

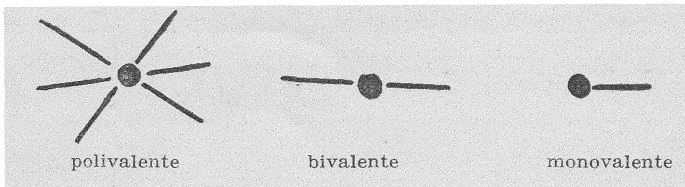


Fig. 21.

producen también en la hiperinmunización de los animales (107, 108) y muy particularmente en la especie humana en el caso del antígeno Rh. (109, 110).

Que en estos casos no se trata de un nuevo anticuerpo lo demuestra el hecho que a partir de anticuerpos normales (bivalentes) se pueden obtener mediante diferentes acciones anticuerpos modificados en sus propiedades. Así, por ejemplo, EAGLE y colaboradores (111) han demostrado que copulando suero antineumocócico con atoxil diazotado se produce en este antisuero su pérdida del poder aglutinante para las bacterias, así como su poder precipitante para el polisacárido específico, pero no es interferido su poder de proteger a los ratones frente a la infección con el neumococo. Igualmente se ha podido observar que el tratamiento de antisuero por el formol previene la formación de precipitados sin alterar sus otras propiedades.

Idénticos resultados han sido obtenidos mediante la fotooxidación. Cuando se fotooxida la antitoxina diftérica pierde su poder de precipitar la toxina, pero su capacidad neutralizante queda inalterada.

Ahora bien, cuando un suero así mutilado, que no ha perdido su capacidad reaccionante de unirse al antígeno, es puesto en contacto con éste, se une a sus grupos específicos e impiden o "bloquean" la posterior unión con un anticuerpo normal, y que éste es el mecanismo ha sido demostrado por COMBS y colaboradores (112) por el hecho de que un suero

mutilado incapaz de aglutinar los glóbulos rojos Rh. positivos, son posteriormente aglutinados por un suero antiglobulina humana obtenido del conejo, es decir, los glóbulos rojos que no habían sido aglutinados estaban cubiertos por una capa de globulina humana que al precipitar con su correspondiente antisuero arrastra el glóbulo rojo y lo aglutina.

Por otra parte, no debe ser olvidado, porque ya fué reiteradamente expuesto al hablar de la especificidad del antígeno, que otros antígenos o sustancias con grupos afines pueden fijarse a un anticuerpo e impedir la unión con su correspondiente antígeno. Este hecho es de singular importancia cuando se trata de enjuiciar lo que ocurre al vacunar con productos de animales o plantas que encierran una gran pluralidad de antígenos y que al ser degradados pueden dejar en libertad semihaptenos, es decir, grupos específicos que al unirse al anticuerpo "bloqueen" la posterior unión con el antígeno no degradado.

KLECZKOWSKY (113) ha observado que durante el calentamiento de un inmunosuero se produce, mucho antes de la total pérdida de la especificidad, una agregación de las inmunoglobulinas con los restantes componentes del suero y estos agregados pierden su capacidad de flocular, pero conservan aún su capacidad de unión con el antígeno y por tanto son capaces de "bloquear" los anticuerpos no calentados. Es muy posible, aunque no está demostrado, que en el organismo, durante el proceso de la hiperinmunización, se formen tales complejos, ya que se ha podido observar que los sueros anti-Rh. mutilados, puestos en contacto con hemáties Rh. positivos, no sólo son aglutinados, como ya queda dicho, con un suero antiglobulina humano, sino antialbúmina humana, lo que hablaría en pro de que en estos anticuerpos mutilados se había producido una unión con las albúminas, además de con las globulinas normales, presentes en el suero.

Recuérdese también que en las enfermedades infecciosas se produce un anticuerpo especial estudiado por ABERNETHY y AVERY (114) y que ha sido también obtenido en individuos normales sometidos a la inmunización con varios antígenos (115) y que estos anticuerpos están ligados a la fracción albúmina del suero.

No es posible dudar que, tanto "in vitro" como "in vivo", se pueden obtener anticuerpos modificados, no en lo que se refiere a su especificidad y a su capacidad de unión con el antígeno, sino a las propiedades de desencadenar los efectos secundarios, y no se trataría de anticuerpos distintos, sino simplemente de anticuerpos mutilados y por tanto incapaces de producir efectos secundarios.

A la luz de estos conocimientos podemos comprender mejor las diferencias de comportamiento de los distintos anticuerpos que han sido señalados en las enfermedades alérgicas. En el hombre, a diferencia de lo

que ocurre en los animales de laboratorio, se producen predominantemente anticuerpos monovalentes, pero esta propiedad no es exclusiva del hombre, sino que los animales (conejo, cobaya y quizá perro) los pueden producir en pequeña cantidad, variable según la vía de administración del antígeno, propiedades del mismo antígeno e intensidad de la inmunización. Por otra parte, el hombre produciría además de estos anticuerpos mutilados y sólo en determinadas circunstancias, anticuerpos bivalentes muy semejantes por tanto en su comportamiento físico a los de los animales de laboratorio.

Este hecho parece ser cierto, como lo demuestran las experiencias de SHERMAN y colaboradores (116), los cuales han observado que los anticuerpos anafilácticos producidos en el hombre por la inyección de suero de caballo son termolábiles. Esta termolabilidad sería la expresión de que se han producido en pequeña cantidad en relación a los anticuerpos monovalentes. Esta tendencia a producir anticuerpos monovalentes estaría exagerada de una manera genética en los individuos alérgicos, en los cuales, como ha sido reiteradamente demostrado, lo que se hereda es la capacidad de producir anticuerpos (reaginas) y no el anticuerpo mismo.

Se explica así fácilmente que siendo estos anticuerpos bivalentes, por así decirlo, anormales en el hombre, sean rápidamente eliminados y no fijados a las células con la persistencia y duración de las reaginas, que serían sus anticuerpos habituales. Se comprende también que siendo determinada por la herencia la capacidad de reaccionar ante un antígeno con la producción de una globulina genéticamente deformada, esté fija en las células que de una manera continua la están produciendo.

El que en la transferencia pasiva de hombre a hombre de las reaginas como en la experiencia ya famosa de RAMÍREZ (117) o en los estudios muy detenidos de LOWELESS (118), la permanencia del anticuerpo y su fijación en las células sea transitoria se nos alcanza fácilmente si tenemos en cuenta que en estos sujetos no existe una producción anormal de globulinas como en los alérgicos y por tanto eliminan las reaginas homólogas a la misma velocidad que cualquier otro anticuerpo.

Que las reaginas son anticuerpos a los que sólo les falta su poder precipitante "in vitro" ha quedado demostrado en las experiencias de MILLER y colaboradores (119), los cuales, poniendo en contacto un suero reagínico con albúmina de huevo y precipitando después dicha albúmina con un suero antialbúmina de conejo, demostraron que dicho precipitado contenía más nitrógeno que el de los controles hechos con un suero normal desprovisto de estas reaginas. Este aumento de nitrógeno es sin duda debido a que al mismo tiempo que la albúmina de huevo, fué precipitada la reagina, que había reaccionado específicamente con esta albúmina, aunque sin la producción de una precipitación visible.

Así, pues, la reagina sería un anticuerpo monovalente o mutilado y por tanto incapaz de precipitar "in vitro", y su formación en los alérgicos sería la consecuencia de un trastorno heredado en el sentido de una capacidad de las células del organismo alérgico para producir, en presencia del antígeno, globulinas con sus afinidades alteradas y dirigidas contra el o los antígenos que influyen, bien alterando la ordenación química de su cadena de polipéptidos, como piensa HAUROWITZ, o bien alterando el normal envolvimiento de dichas cadenas, como pretende PAULING.

La existencia del anticuerpo bloqueante se puede explicar por uno de estos mecanismos: o bien este anticuerpo no tiene la categoría de tal, sino que representa grupos disgregados de la molécula de antígeno conservando uno o varios radicales específicos y capaces por tanto de unirse a la reagina impidiendo la posterior unión con el antígeno, y ello nos explicaría junto a la escasa permanencia de éstos en el organismo, su existencia durante el tratamiento, su gran difusibilidad (por su tamaño molecular muy pequeño) y su termoestabilidad, o, por el contrario, si se demuestra que estos anticuerpos pueden existir sin tratamiento previo del enfermo y fuera de las estaciones polínicas, ya que la circulación de antígenos durante éstas ha sido demostrada por ALEXANDER y colaboradores (120), habría forzosamente que admitir que estos anticuerpos serían también de naturaleza monovalente, pero alterados de distinta forma que lo son las reaginas.

En cuanto a las microprecipitinas, existen dos posibilidades de interpretación: a) que sean anticuerpos producidos por fracciones del antígeno modificado en sus propiedades y la entrada en el organismo de fragmentos anormalmente configurados en sus cadenas de polipéptidos o de sus carbohidratos o lipoides, de tal forma que dichos anticuerpos no sean ya capaces de reaccionar frente al antígeno íntegro, pero sí cuando éste es absorbido en partículas de colodion. Si nos representamos la molécula de antígeno como formada por un ovillo de cadenas de polipéptidos con múltiples enlaces entre ellos y en el cual sólo los restos de aminoácidos situados en la superficie de la gran molécula actúan como determinantes de la especificidad, se comprende fácilmente que al ser roto y fragmentado este ovillo por el proceso de digestión gastrointestinal o por enzimas tisulares, quedan al descubierto en las nuevas moléculas formadas restos de aminoácidos distintamente configurados que los de la molécula primitiva y que estos fragmentos estén dotados de una nueva especificidad y den lugar, por tanto, a la formación de anticuerpos incapaces de reaccionar con la molécula primitiva y tal vez por el carácter monovalente de estos antígenos no puedan producir fenómenos de precipitación. La unión de este anticuerpo con su antígeno podría unirse a las partículas

de colodion en un fenómeno puramente coloidal y producir la precipitación.

También cabe la posibilidad de que los extractos alimenticios empleados en la reacción, junto a antígenos polivalentes, lleven otros monovalentes o sustancias químicas relativamente sencillas que sean capaces de reaccionar con estos anticuerpos.

La producción de microprecipitinas en cobayas con antígenos débiles y en ratas con antígenos fuertes, apoyarían este punto de vista.

b) Que sea un anticuerpo monovalente mutilado en algunas de sus propiedades que por algún mecanismo desconocido se complete al unirse a las partículas de colodion, produciéndose entonces el fenómeno de la precipitación. Esta interpretación no representaría un hecho aislado, ya que ha podido demostrarse que determinados anticuerpos monovalentes recobran sus propiedades precipitantes simplemente por alteración del medio en que se realiza la reacción (121 y 122).

En cuanto a la alergia tuberculínica, parece tratarse de un ejemplo de anticuerpos puramente sesiles, y por ello no se encontraría en la sangre circulante y sí adheridos a las células. De confirmarse los trabajos de SCHERP (103) cabría pensarse que una pequeña parte de estos anticuerpos pasan a la sangre y entonces se manifiestan como microprecipitinas y su interpretación sería idéntica a la de aquéllos.

No obstante, no debe de perderse de vista que las bacterias constituyen antígenos muy complejos y que una buena parte de estos antígenos dan lugar a la formación, por lo menos en los animales, de anticuerpos precipitantes o anafilácticos e incluso a reaginas.

Los anticuerpos formados en el hombre por la penetración de vermes son también de tipo reagínico, como fué demostrado por RACKEMAN y STEVENS (123) y por FÜLLEBORN y KITKUTH (124), y por ello no nos ocupamos con más extensión de este problema.

Aparte de estas diferencias ya señaladas de los anticuerpos anafilácticos y alérgicos, existen otras diferencias que se han esgrimido como carácter diferencial entre la alergia y la anafilaxia, algunas de ellas, como la no transmisión de las reaginas del hombre al animal de experimentación, no pueden sostenerse de una manera absoluta, ya que DE BESCHE (49) y COOKE y SPAIN (36), y posteriormente por otros autores, se ha demostrado que efectivamente son transmisibles. La no desensibilización de los alérgicos en contacto con el alérgeno, tampoco es argumento, ya que existen observaciones en la literatura de desensibilizaciones muy prolongadas, cuando el contacto ha sido suficientemente intenso para provocar graves síntomas (observación de JIMÉNEZ DÍAZ), y por otra parte, se ha observado en animales sensibilizados que en ellos se pueden provocar múltiples ataques de asma cuando el antígeno se suministra por inhalación

(KALLCS-DAFNER) (125), de tal manera que este argumento no es válido más que cuando se emplea la vía intravenosa, que por razones obvias no es utilizada en el hombre.

Hasta ahora nos hemos ocupado de los antígenos que con mayor frecuencia intervienen en los procesos alérgicos e igualmente hemos reseñado los anticuerpos que han sido descritos en la alergia humana; ahora nos resta ocuparnos de aquellas condiciones que en el hombre dan lugar al desencadenamiento de síntomas clínicos por esta reacción antígeno-anticuerpo.

Ya dijimos al ocuparnos de la anafilaxia humana que el hombre, aun en las condiciones de los animales de experimentación, es decir, introduciendo por vía parenteral el antígeno y reintroduciéndolo al cabo de un cierto tiempo, no reacciona en el 100 por 100 de los casos con la aparición de los síntomas de la enfermedad. Hemos hecho también mención de la frecuencia con la que se ha podido demostrar el paso de antígenos a través del tubo digestivo intacto e igualmente es muy conocido por los clínicos el hecho de existir reacciones cutáneas positivas en sujetos que no han manifestado ni van a manifestar después enfermedades alérgicas. El hombre, pues, necesita para sensibilizarse, y más aún para producir síntomas manifiestos de enfermedad, de una cierta disposición. Por otra parte, es de observación diaria que los sujetos alérgicos no reaccionan a la unión antígeno-anticuerpo con un solo cuadro sindrómico, sino que las manifestaciones de esta alergia son múltiples por su localización en órganos y aparatos (asma, urticaria, coriza, jaqueca, etc.).

Así, pues, dentro de la disposición alérgica e independientemente de la vía de entrada del antígeno, que como es natural condiciona en muchos casos la localización orgánica de estas manifestaciones, parece que debe de admitirse que también es necesaria una disposición para determinar el órgano de fijación de los fenómenos alérgicos.

Si se comparan las posibilidades de ingreso de antígenos en el organismo humano, sorprende el escaso número de enfermos alérgicos; esto indica que sólo pueden ser alérgicos determinados individuos de la colectividad y que esta predisposición alérgica va ligada a la herencia, fue ya sospechada desde el momento en que se establecieron nexos de unión entre las distintas manifestaciones clínicas de estos procesos, y ya RAPIN (126), dos años después de haber nacido el concepto de alergia, adujo pruebas estadísticas de la frecuencia en determinadas familias de estas enfermedades. Posteriormente ha sido estudiada por numerosos autores la herencia de estos procesos alérgicos (COOKE y VAN DER VEER (127),

SPAIN y COOKE (128), ADKINSON (130), JIMÉNEZ DÍAZ y OJEDA (131), JIMÉNEZ DÍAZ y OYA (132), HANHART (133), etc.). De todos estos estudios se deduce con toda evidencia la participación de la herencia en estas enfermedades, demostrada por la coexistencia en gemelos uni y bivitelinos, por la mayor frecuencia de la herencia bilateral, por la mayor precocidad en la aparición de los síntomas cuando la herencia es bilateral que cuando sólo es monolateral, y por último, por la mayor frecuencia de presentación en ésta a cuando no existe tara familiar.

En la actualidad no se discute el papel de la herencia en estos procesos, lo que se discute es si se trata de herencia dominante o recesiva o si es sólo el factor hereditario el que juega un papel predominante o junto a él existen otros factores condicionales de realización igualmente necesarios, y por último, si al lado de procesos alérgicos con una evidente herencia, existen otros producidos en individuos sin taras hereditarias (asmas infecciosos).

Como ya hemos dicho anteriormente, para aquellos tipos de enfermedades alérgicas en que juega un papel predominante la reacción antígeno-anticuerpo, hemos llegado a la conclusión de que los alérgicos producen genéticamente globulinas alteradas y que son estas alteraciones de las globulinas en el sentido de anticuerpos las que darían lugar a la presentación de los síntomas en los nuevos contactos con el antígeno. Pero también hemos hecho observar que en un gran número de sujetos alérgicos (asma, urticaria, eczema) no es posible poner de manifiesto la existencia de anticuerpos con los métodos actualmente a nuestro alcance, y es de sospechar que en estos casos no juegue la reacción antígeno-anticuerpo ningún papel en el mecanismo de su producción. Es posible que sea en este tipo de enfermedades alérgicas en los que el papel de la herencia no está nada claro, quizá porque hasta ahora se han buscado las relaciones hereditarias dentro del estrecho campo de los fenómenos alérgicos, en el sentido de reacción antígeno-anticuerpo, y quizá sea en otro tipo de reacciones más generales, a veces sin el menor parecido a lo que hoy llamamos alergia, donde haya que buscar los antecedentes hereditarios. Un estudio más detenido de las condiciones de respuesta a estímulos, otros que reacciones de antígeno-anticuerpo, puedan tal vez acercarnos al nódulo del problema.

MECANISMO GENERAL DE LA REACCIÓN ALÉRGICA.

Si en la anafilaxia fenómeno experimental en la cual se pueden variar a voluntad las condiciones del experimento; si podemos suprimir órganos e interrumpir la vida en el momento preciso que a la experiencia convie-

ne, y si aun así no hemos podido con seguridad conocer el mecanismo íntimo de los fenómenos anaflácticos; si aún no se ha podido llegar a un completo acuerdo de cuáles son las sustancias que mediatizan la aparición de la sintomatología; si aún no poseemos una información exacta de la secuencia de los hechos patológicos para desarrollar el cuadro completo de la enfermedad, ¿cómo vamos a saber el mecanismo íntimo de la reacción alérgica?

Forzosamente y por analogía se han ido trasladando los hechos conocidos en la anafilaxia a la patología humana y los problemas que plantea la experimentación animal se han llevado, en la medida de lo posible, a la experiencia humana. Por esto no es de extrañar, que las mismas teorías sostenidas para explicar el choque anafláctico, volvamos a encontrarlas aquí de nuevo al intentar explicar el mecanismo de la reacción alérgica.

Ya dejamos dicho allí que el hallazgo de aumento de la cantidad de histamina en la sangre de los cobayas y perros en el choque anafláctico, la similitud de la acción farmacológica de la histamina con aquellos fenómenos, la acción de los antihistamínicos, etc., habían llevado al ánimo de muchos autores a considerar si la reacción anafláctica no sería ni más ni menos que una intoxicación por la histamina liberada de los tejidos por la acción sobre las células del choque antígeno-anticuerpo.

La comparación anatomopatológica de las lesiones urticariales con las producidas por la inyección intradérmica de histamina, constituyen un apoyo de que, por lo menos para este tipo de reacciones alérgicas, la liberación de histamina juega un importante papel. Sin embargo, hasta hoy existe muy poca información acerca de la existencia de histamina local durante el desarrollo de estos procesos cutáneos y los datos existentes son muy contradictorios. Así, por ejemplo, ABRAMSON y colaboradores (134), haciendo estudios de iontoforesis en casos de urticaria, llegan a la conclusión de que ni la histamina ni sustancias de tipo histamínico tienen importancia en la producción de la pápula; por el contrario, KATZ (135) encuentra que la inyección intradérmica de antígeno desencadenante en sujetos alérgicos, da lugar a la liberación de histamina por la piel. ROSE (136 y 137), en sus investigaciones de histaminemia, llega a la conclusión de que sólo en el edema angioneurótico se observa una disminución de ésta, mientras que los valores encontrados en la urticaria no son significativos. CODE (138), en un estudio de la histamina en procesos alérgicos, encuentra que existe una mayor variación de la histaminemia en los sujetos alérgicos que en los normales, en los que, como ya quedó dicho, la cifra de histaminemia es casi constante. Por nuestra parte, hemos hecho estudios sobre la histaminemia en distintos procesos, habiendo encontrado el dato interesante de que los enfermos con ictericia tienen una histaminemia superior a la de los normales, lo que

tal vez pueda tener relación con el prurito que presentan estos enfermos (JIMÉNEZ DÍAZ). Véase cuadro 21.

CUADRO 21

Exp. n.º	Diagnóstico	Histamina	Histaminasa	Observaciones
94	Asma complejo	0,00	0,00	Sin síntomas.
92	Nefrosis	0,00	0,00	
90	Nefritis	0,20	1,00	Con hipertensión.
99	Hipertensión nefrog.	0,27	0,00	
95	Cáncer de hígado	0,03	0,00	Gran ictericia.
97	Cirrosis hepática	0,039	0,00	Idem y prurito.
114	Cirrosis hepática	0,082	0,00	
103	Cirrosis infantil	0,09	0,00	
118	El mismo	0,035	0,00	
90	Ictericia obstructiva	0,00	1,22	
102	Hepatitis epidémica	0,30	0,00	
112	Hepatitis epidémica	0,037	0,00	15 días post. en regr.
107	Hepatitis epidémica	0,10	0,00	
119	Hepatitis epidémica	0,051	0,00	En regresión.
110	Hepatitis epidémica	0,45	0,00	
116	Anquilostomiasis	0,23	0,00	Con 43 eosinófilos %
117	Anquilostomiasis	0,036	0,00	Con 32 eosinófilos %

Posteriormente hemos hecho investigaciones de la histaminemia en asmáticos, pudiendo confirmar los estudios de CODE, de la gran variabilidad dentro de los límites normales de la cantidad de histamina en estos enfermos.

Ultimamente, NILZEN (139), en un estudio muy detenido del contenido de histamina de la piel normal, así como de la piel sometida a estímulos mecánicos, llega a la conclusión de que el contenido de histamina de la piel estimulada mecánicamente o con urticaria espontánea, está disminuido, lo que interpreta como una liberación de ésta a la sangre desde la piel. Igualmente ha sido estudiada por él la histaminemia antes, durante y después de la producción de urticaria mecánica, encontrando que la cantidad de histamina de la sangre disminuye en el momento que los síntomas de urticaria son más manifiestos y que existe una relación inversa entre la cifra de histaminemia y la intensidad de las manifestaciones urticariales; hechos que él interpreta como una liberación de la histamina de las células sanguíneas al plasma y una eliminación de ésta. La explicación no parece muy afortunada, ya que si hubiese una liberación desde las células al plasma debería de sorprenderse ésta en los estadios iniciales de la urticaria y no observar el paso de una cifra normal

de histaminemia a una por debajo de lo normal. Para admitir una rápida eliminación de la histamina faltan datos sobre el aumento de la histaminuria, que, como es sabido, desde los trabajos de ANREP (140) y colaboradores, se elimina fundamentalmente en forma de histamina combinada y parece, según URBACH (141), que ello es debido a la acetilación de la histamina, que se transforma en un componente biológicamente inactivo.

Nosotros hemos estudiado en escaso número de urticarias la cifra de histaminemia y parece confirmarse que en el acmé de los síntomas existe una ligera disminución de la histaminemia (cuadro 22).

CUADRO 22

HISTAMINEMIA EN JAQUECA Y URTICARIA

Exp. número	Histamina	Observaciones
90	0,25	Jaqueca.
90	0,15	Jaqueca.
86	0,50	Jaqueca.
86	0,45	Jaqueca.
10	0,04	Urticaria factitia; previo.
10	0,07	Idem en plena urticaria.
30	0,04	Idem; previo.
30	0,032	Idem, en pleno brote

Se ha señalado también aumento de la histaminemia con el ejercicio por SERAFINI y BIOZZI (142) en enfermos de fiebre del heno y en alguno de ellos acompañado de síntomas.

Como se ve, los datos existentes hasta ahora en la literatura sobre las variaciones de la histaminemia en los procesos alérgicos, son tan pobres que sobre ellos nada se puede construir, si no fuera por los hechos existentes, y que ya nos ocuparon al hablar de anafilaxia.

Igualmente contradictorios son los datos obtenidos con los antihistámicos en estos procesos, ya que junto a casos brillantes aportados por unos autores, se demuestran fracasos rotundos por otros, y en la actualidad predomina el escepticismo acerca del valor de estas drogas, de cuyos efectos en la clínica no podemos ocuparnos por salirse de nuestro propósito.

Lo mismo podíamos decir del empleo de la histaminaazoproteína y de la histaminasa, que ha fracasado en el tratamiento de estos procesos. Por nuestra parte no hemos podido demostrar un aumento de la histaminasa en la sangre de los enfermos asmáticos.

Si las variaciones de la histaminemia aclaran poco el problema y la histaminuria está muy poco estudiada, las investigaciones de MYHRMAN y TOMENIUS (143) y las de MYHRMAN (144) han demostrado un aumento de la eliminación de histamina por las heces en casos de asma, y las investigaciones que actualmente llevamos a cabo en el Instituto de Investigaciones Médicas han confirmado este aumento, abriéndose una nueva vía, al parecer más fructífera, hacia la demostración de que el metabolismo de la histamina juega un papel importante en la génesis de estos procesos.

El aumento de eliminación de sustancias del tipo acetilcolina, demostrado por JIMÉNEZ DÍAZ y LORENTE (145 y 146) en la jaqueca; la demostración por EMMELIN y FELBERG (147) de la existencia de grandes cantidades de histamina y acetilcolina en las ortigas, y la posibilidad de reproducir todos los síntomas de la urticaria cuando se administra simultáneamente histamina y sustancias del tipo acetilcolínico, mientras que la inyección separada de cada uno de estos componentes son incapaces de producir urticaria (PETERS y SILVERMAN) (148), hacen muy posible que también la acetilcolina juegue un papel en el determinismo de los fenómenos alérgicos. Pero hasta el momento presente no existen suficientes argumentos en que apoyar de una manera firme el papel de sustancias dotadas de cierta actividad biológica en el determinismo de los fenómenos alérgicos. Un gran problema que queda reservado para el futuro y del cual apenas está iniciado el camino.

Las sustancias que se liberan en los fenómenos alérgicos actúan predominantemente sobre el sistema vascular, en los hallazgos anatomopatológicos en la placa de urticaria, y los comunicados por nosotros en el pulmón de un enfermo muerto en pleno ataque asmático serían buena prueba de ello; en cambio, no existe prueba alguna de que en los fenómenos alérgicos se produzca una contracción de fibras musculares lisas en los bronquios; es más, sabemos por las investigaciones de TUFT (149) que a diferencia de lo que ocurre en el cobaya, el músculo uterino humano de sujetos sensibles es incapaz de contraerse en presencia del antígeno. De aquí que se dude mucho de la importancia del broncoespasmo en la génesis del asma y que al edema de la mucosa bronquial que ha sido observado directamente por broncoscopia y a la secreción de moco se le haya concedido una mayor importancia en la clínica humana.

Si bien tenemos muy poca información sobre las sustancias que de una manera directa o indirecta producirían los fenómenos alérgicos, y por otra parte no reina una absoluta unanimidad en la interpretación de los fenómenos en virtud de los cuales llega a producirse la sintomatología de estos procesos, existen una serie de hechos de procedencia clínica cuya interpretación hoy por hoy es sumamente difícil, pero de cuyo mejor

conocimiento se derivarían sin duda alguna enormes consecuencias. El efecto de la fiebre sobre los ataques de asma, así como el de determinadas enfermedades intercurrentes, tales como la nefritis, ictericia, efectos que por nuestra parte han sido confirmados en la experimentación animal como inhibidores del choque anafiláctico (150 y 151), así como el recientemente descrito por FARRERONS (152) también como inhibidor de los fenómenos de la anafilaxia, demuestran que entre todos estos procesos debe de existir algo de común para interferir, no la unión antígeno-anticuerpo, sino las consecuencias que de esta unión se derivan y en la cual sin duda alguna reside el nódulo del problema que nos preocupa.

Una gran parte del camino para el conocimiento de las enfermedades alérgicas ha sido ya recorrido, pero aún quedan por aclarar múltiples incógnitas, a resolver las cuales debemos de dedicar todo nuestro esfuerzo e inteligencia; de nuestro acierto en plantear los problemas dependerá el éxito en el futuro, y si a esa orientación de nuestro esfuerzo ha podido contribuir a algo con nuestra modesta aportación, nos sentiremos altamente compensados.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Citado por HIRSCH, A.—Hansbuch der Historisch-Geographischen Pathologie, Ferdinand Enke. Stuttgart, 1886.
- (2) RICHT.—Citado por FRIEDBERGER. Spezielle Phatologie innerer Krankheiten. Urban y Schwarzenberg. Berlín, 1919.
- (3) PIRQUET, C. y SCHICK, B.—Die Serumkrankheiten, Leipzig, 1905.
- (4) PRAUSNITZ, C. y KÜSTNER, H.—Zentralb. f. Bak., 86, 160, 1921.
- (5) JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Algunos problemas de la Patología Interna. Ed. Científico-Médica, 1944.
- (6) JIMÉNEZ DÍAZ, C.—El asma y otras enfermedades alérgicas. Edit. España. Madrid, 1932.
- (7) SÁNCHEZ CUENCA, B.—Anafilaxia y Alergia. Ed. Morata. Madrid, 1942.
- (8) ROSENAU, M. J. y ANDERSON, J. F.—Hyg. Lab. Bull., 29, 67, 1906.
- (9) BERNARD, L., DEBRÉ, R. y PORAK, R.—J. Physiol. et Path. Gen., 14, 961, 1912.
- (10) DOMNALLY.—J. Allergy, 1, 78, 1929.
- (11) BRUNNER y BARON.—J. Allergy, 13, 358, 1942.
- (12) RATNER, B. y GRUEHL, H. L.—J. Clin. Invest., 13, 517, 1934.
- (13) WALTZER, A. y WALTZER, M.—Amer. J. Med. Sci., 173, 279, 1927.
- (14) HILL.—J. Allergy, 11, 170, 1940.
- (15) HILL.—J. Allergy, 13, 366, 1942.
- (16) DUMBAR, W. P.—Berl. Klin. Wochen., 40, 537, 1903.
- (17) WOLFF-EISNER, A.—Das Heufieber. München, 1906.
- (18) GROVE, E. F. y COCA, A. F.—J. Immunol., 10, 471, 1925.
- (19) WALTZER, M. y GROVE, E. F.—J. Immunol., 10, 483, 1925.
- (20) BLACK, J. A.—J. Lab. Clin. Med., 10, 376, 1925.
- (21) BLACK, J. H. y MOORE, M. C.—Jour. Am. Med. Ass., 86, 324, 1926.
- (22) ALÉS, J. M., ARJONA, E. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 4, 258, 1943.
- (23) LOEB, L. F.—Biochem. Zt., 220, 422, 1930.

- (24) STULL, A., COOKE, R. A. y BERNARD, J. H.—*J. Allergy*, 3, 352, 1932.
- (25) STULL, A., COOKE, R. A. y CHABOT, R.—*J. Allergy*, 1, 470, 1930.
- (26) STULL, A., COOKE, R. A. y CHABOT, R.—*J. Biol. Chem.*, 92, 569, 1931
- (27) STULL, A., COOKE, R. A. y CHABOT, R.—*J. Allergy*, 3, 120, 1932.
- (28) STULL, A., COOKE, R. A. y CHABOT, R.—*J. Allergy*, 3, 341, 1932.
- (29) HARLEY, D.—*Brit. J. Exp. Path.*, 18, 469, 1937.
- (30) BENJAMINS, C. E., VAN DISHOCK, H. A. E. y GERMAN, J. L. M.—*J. Allergy*, 6, 335, 1935.
- (31) RHODEN, P. y SUTHERLAND, CH. M.—*J. Australia*, 2, 662, 1946.
- (32) ABRAMSON, H. A.—*Ann. Allergy*, 5, 19, 1947.
- (33) BALDWIN, H. S., MAYER, A. W. y DE GARA, P. F.—*J. Allergy*, 18, 296, 1947.
- (34) ROWE.—*Clinical Allergy*. Ed. Ball, Tyndall, 1937.
- (35) DAVIDSOHN.—*J. Allergy*, 14, 244, 1943.
- (36) COOKE, R. A.—*Allergy in Theory and Practice*. Saunders Comp. Filadelfia y Londres, 1947.
- (37) FRIEDMAN.—*J. Allergy*, 10, 479, 1939.
- (38) COHEN, M. B., COHEN y HAWYER.—*J. Allergy*, 10, 561, 1939
- (39) HAMPTON y STULL, A.—*J. Allergy*, 11, 109, 1940.
- (40) COULSSON y STEVENS.—*J. Allergy*, 11, 537, 1940.
- (41) SUTHERLAND, CH.—*Brit. Med. J.*, 5 Sept. 1942.
- (42) REMINGTON, C., STILLWELL, D. E. y MAUNSELL, K.—*Brit. J. Exp. Path.*, 28, 309, 1947.
- (43) STILLWELL, D. E., REMINGTON, C. y MAUNSELL, K.—*Brit. J. Exp. Path.*, 28, 325, 1947.
- (44) ROCKWELL, G. E., THOMAS, J. W. y WITTICH, F. W.—*Ann. Allergy*, 5, 27, 1947.
- (45) JIMÉNEZ DÍAZ, C., LAHOZ, C., RECATERO, L. y CANTO, G.—*Rev. Clin. Esp.*, 1, 1, 1946.
- (46) JIMÉNEZ DÍAZ, C., LAHOZ, C., RECATERO, L. y CANTO, G.—*Rev. Clin. Esp.*, 2, 2, 1941.
- (47) JIMÉNEZ DÍAZ, C., LAHOZ, C. y CANTO, G.—*Ann. Allergy*, 5, 519, 1947.
- (48) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ALÉS, J. M. y ARJONA, E.—*Rev. Clin. Esp.*, 15, 411, 1944.
- (49) DE BESCHE, A.—*Amer. J. Med. Sci.*, 166, 265, 1923.
- (50) RATNER, B., JACKSON, H. C. y GRUEHL, H. L.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 23, 17, 1925.
- (51) TUFT, L.—*J. Allergy*, 6, 25, 1934.
- (52) BUSSON, B. y OGATA, M.—*Wien. Klin. Wochen.*, 37, 820, 1924.
- (53) RATNER, B. y GRUEHL, A. L.—*Arch. Path.*, 8, 635, 1929.
- (54) RATNER, B., JACKSON, H. C. y GRUEHL, A. L.—*J. Immunol.*, 14, 249, 267, 275, 291 y 303, 1927.
- (55) FORSTER, G. F.—*J. Exp. Med.*, 47, 903, 1928.
- (56) Citado por JIMÉNEZ DÍAZ, C., en (6).
- (57) WALDBOTT, G. L.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 139, 526, 1949.
- (58) Sesiones clínicas del Hospital General. Servicio del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ.
- (59) CHU, W. C. y CUTTING, W. C.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 63, 347, 1946.
- (60) CORNIA, F. E., LEWIS, G. M. y HOPPER, M. E.—*Invest. Dermat.*, 8, 395, 1947
- (61) ROSENAU, M. J. y ANDERSON, J. F.—*J. Inf. Dis.*, 4, 552, 1907.
- (62) KRAUS, R. y DOER, R.—*Wien. Klin. Wochen.*, 21, 1008, 1908.
- (63) HOLABUT, T. H.—*Ztschr. Imm.*, 3, 639, 1909.
- (64) ZINSSER, H. y PARKER, J.—*J. Exp. Med.*, 26, 411, 1917.
- (65) TOMCSIK, J. y KUROTCHIKIN, T. J.—*J. Exp. Med.*, 47, 379, 1928.
- 66 LANSFIELD, R. C.—*J. Exp. Med.*, 47, 91, 469, 857, 1928.
- 67 ZINSSER, H. y MALBORY, T. B.—*J. Immunol.*, 9, 75, 1924.

- (68) AVERY, O. T., G. F. W. T. y EBERS, F. H.—*J. Exp. Med.*, 55, 769, 1932.
- (69) ARJONA, E.—*Rev. Clin. Esp.*, 2, 1 de agosto de 1940.
- (70) COCA, A. F. y GILBERT, E. F.—*J. Immunol.*, 10, 445, 1925.
- (71) COCA, A. F. y K. S. L.—Citados por COCA. *Asthma and Hay Fever* Thomas, 1935.
- (72) FLOOD—*Clin.*, 1, 71.
- (73) LEVINE, P. y COCA, A. F.—*J. Immunol.*, 11, 401, 435, 1926.
- (74) GYÓRGY, M. y WITKOWSKY.—*Klin. Wochen.*, 9, 1012, 1930.
- (75) BELL, S. D. y ERICKSON, Z.—*J. Immunol.*, 20, 447, 1931.
- (76) SHERMAN, W. E., HEMPTON, S. F. y COOKE, R. A.—*J. Exp. Med.*, 72, 611, 1940.
- (77) FREUND—*Clin.*, 1, 71.
- (78) COOKE, R. A., ERICKSON, J. H., HEBAL, S. y STULL, A.—*J. Exp. Med.*, 62, 733, 1935.
- (79) HARTLEY—*J. Path. Bact.*, 44, 589, 1937.
- (80) LANGNER, P. H. y KERN, R. A.—*J. Allergy*, 10, 1, 1938.
- (81) SCULL, M. A. y R. KIMMANN, F. M.—*J. Allergy*, 12, 549, 1941.
- (82) MAUNSELL, K. T.—*Lancet*, 2, 198, 1946.
- (83) LOVELESS, M. H. y ST. M. A.—*J. Exp. Med.*, 66, 689, 1937.
- (84) LOVELESS, M. H.—*J. Immunol.*, 38, 25, 1940.
- (85) COCA, A. F.—*Familiar Nonreaginic Food-Allergy*. Ch. Thomas. Illinois, 1945.
- (86) VAUGHAN, W. T.—*Practice of Allergy*. Mosby Comp. San Luis, 1948.
- (87) ROWE—*Clinical Allergy*. Ed. Ballière-Tyndall, 1937.
- (88) ARJONA, E., ALÉS, J. M. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Rev. Clin. Esp.*, 15, 192, 1944.
- (89) ALÉS, J. M., ARJONA, E., JIMÉNEZ DÍAZ, C. y SEGOVIA, J. M.—*Rev. Clin. Esp.*, 19, 285, 1945.
- (90) JIMÉNEZ DÍAZ, C., SEGOVIA, J. M., ARJONA, E. y ALÉS, J. M.—*Rev. Clin. Esp.*, 23, 13, 1946.
- (91) SEGOVIA, J. M.—Tesis doctoral.
- (92) ZOZAYA, J.—*J. Exp. Med.*, 55, 325, 1932.
- (93) GOODNER—*Science*, 94, 242, 1941.
- (94) COHEN, M. B. y WELLER, R. R.—*J. Allergy*, 12, 242, 1941.
- (95) LOWELL, F. F.—*J. Immunol.*, 46, 177, 1943.
- (96) SWINEFORD, J. R. y HOULIHAN, R.—*J. Allergy*, 18, 190, 1947.
- (97) KULKA, A. M. y HIRSCH, D.—*J. Immunol.*, 53, 391, 1946.
- (98) CHESE, M. W.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 59, 134, 1945.
- (99) HAXTHAUSEN, H.—*Acta Dermat. Venereol.*, 27, 275, 1947.
- (100) RICH y LEWIS.—Citados por NATZ y BLATT. *Ann. Allergy*, 5, 554, 1947.
- (101) HEILMAN, D. H. y SEIBERT, F. B.—*Amer. Rev. Tuberc.*, 53, 71, 1946.
- (102) HEILMAN, D. H. y FELDMAN, W. H.—*Amer. Rev. Tuberc.*, 54, 312, 1946.
- (103) SCHERP, H. W.—*J. Allergy*, 17, 255, 1946.
- (104) NANTZ, D. H. y BLATT, H.—*Ann. Allergy*, 5, 554, 1947.
- (105) HEIDELBERGER, M., TREFFERS, H. P. y MAYER, M.—*J. Exp. Med.*, 71, 271, 1940.
- (106) PAPPENHEIMER, A. M.—*J. Exp. Med.*, 71, 263, 1940.
- (107) GOODNER, K. y HORSFALL, F. N.—*J. Exp. Med.*, 64, 201, 1935.
- (108) THOMAS, L. y DINGLE, J. H.—*J. Clin. Invest.*, 22, 375, 1943.
- (109) RACE, R. R.—*Nature*, 153, 771, 1944.
- (110) VIENER, A. S.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 56, 173, 1944.
- (111) EAGLE—Citado por ANDERSON, C. G. *Bacteriological Chemistry*. Livingstone. Londres, 1946.
- (112) COLEBURN, R. R. H., MOURANT, A. E. y RACE, R. R.—*Brit. J. Exp. Path.*, 26, 225, 1945.
- (113) KLECZKOWSKY, A.—*Brit. J. Exp. Path.*, 22, 192, 1941.

- (114) ABERNETHY, T. J. y AVERY, O. T.—*J. Exp. Med.*, 63, 173, 1941.
- (115) LOFSTRÖM, G.—*Acta Med. Scand.*, 141, 1, 1942.
- (116) SHERMAN, W. B., COOKE, R. A. y CREPA, S. B.—*J. Allergy*, 19, 160, 1948.
- (117) RAMÍREZ, M. A.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 73, 984, 1919.
- (118) LOVELESS, M. H.—*J. Immunol.*, 41, 15, 1941.
- (119) MILLER, H., HILLS, B. y CAMPBELL, D. H.—*Ann. Allergy*, 5, 236, 1947.
- (120) ALEXANDER, H. L., JHONSON, M. C. y ALEXANDER, J. H.—*J. Allergy*, 17, 340, 1946.
- (121) CAMERON, J. V. y DIAMOND, L. H.—*J. Clin. Invest.*, 24, 793, 1945.
- (122) GRIFFITHS, J. J.—*J. Bact.*, 54, 269, 1947.
- (123) RACKEMANN, F. M.—*Clinical Allergy. Particularly Asthma and Hay Fever*.
McMillan, 1931.
- (124) Citado por COCA en (71).
- (125) KALLÓS, P. y KALLÓS-DEFFNER, L.—*Fortschritte der Allergielehre*. S. Karger.
Basilea-Nueva York, 1939.
- (126) PAPIN.—Citado por HANSEN, K. *Tratado de Alergia*. E. Labor, 1946.
- (127) COOKE, R. A. y VAN DER VEER.—*J. Immunol.*, 1, 211, 1916.
- (128) SPAIN, W. C. y COOKE, R. A.—*J. Immunol.*, 9, 521, 1924.
- (129) SPAIN, W. C. y COOKE, R. A.—*J. Immunol.*, 13, 93, 1927.
- (130) ADKINSON, J.—*Genetics*, 5, 363, 1920.
- (131) JIMÉNEZ DÍAZ, C. y OJEDA, V.—*Rev. Clin. Esp.*, 3, 504, 1941.
- (132) JIMÉNEZ DÍAZ, C. y OYA, J. C.—*Rev. Clín. Esp.*, 3, 4, 1941.
- (133) HANHART, E.—Herencia y constitución en la alergia. HANSEN en (126).
- (134) ABRAMSON, H. A., ENGEL, M., LUBKIN, V. y OCHS, J.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*,
38, 65, 1938.
- (135) KATZ, G.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 49, 272, 1942.
- (136) ROSE, B.—*J. Allergy*, 12, 327, 1941.
- (137) ROSE, B.—*J. Clin. Invest.*, 20, 419, 1941.
- (138) CODE, C. F.—*Ann. Allergy*, 2, 457, 1944.
- (139) NILZEN, A.—*Acta Dermatovenereológica* 27, suplemento 17, 1947.
- (140) ANREP, G. V., AYADL, M. S., BARSOUM, G. S., SMITH, J. R. y TABAAT, M. M.—
J. Physiol., 103, 115, 1944.
- (141) URBACH, F. K.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70, 146, 1946.
- (142) SERAFINI, U. y BIOZZI, G.—*Clin. Nuova*, 2, 357, 1946.
- (143) MYHRMAN, G. y TOMEMIUS, J.—*Arch. Exp. Path.*, 193, 14, 1939.
- (144) MYHRMAN, G.—*Acta Med. Scand.*, 115, 300, 1943.
- (145) JIMÉNEZ DÍAZ, C., LORENTE, L., MORÁN, F. y SCIMONE, I.—*Rev. Clin. Esp.*, 3,
417, 1941.
- (146) JIMÉNEZ DÍAZ, C. y LORENTE, L.—*Rev. Clín. Esp.*, 5, 443, 1942.
- (147) EMMELING, N. y FELBERG, W.—*J. Physiol.*, 106, 940, 1947.
- (148) PETERS, G. A. y SILVERMAN, J. J.—*Arch. Int. Med.*, 77, 526, 1946.
- (149) TUFT.—*J. Allergy*, 14, 355, 1943.
- (150) ARJONA, E., ALÉS, J. M. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Rev. Clín. Esp.*, 15, 18, 1944.
- (151) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., CASTRO MENDOZA, H. y ALÉS, J. M.—*Rev. Clin.*
Esp., 15, 97, 1944.
- (152) FARRERONS, F. J.—*Ann. Allergy*, 7, 46, 1949.